

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

АКТИЛИЗЕ, 50 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общее описание**

Алтеплазу получают по технологии рекомбинантной ДНК с использованием клеточной линии яичников китайского хомячка. Специфическая активность алтеплазы в стандартном материале составляет 580 000 МЕ/мг. Это значение было подтверждено посредством сравнения с другим международным стандартом ВОЗ для тканевого активатора плазминогена (t-РА). Согласно спецификации, специфическая активность алтеплазы составляет от 522 000 до 696 000 МЕ/мг.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: алтеплаза.

Каждый флакон содержит 50 мг алтеплазы.

Каждый мл восстановленного раствора содержит 1,0 мг алтеплазы.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Ллиофилизат: ллиофилизированная масса белого или светло-желтого цвета.

Растворитель: бесцветная прозрачная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет:

- 90-минутный (ускоренный) режим дозирования (см. раздел 4.2.): для пациентов, у которых лечение может быть начато в течение 6 часов после возникновения симптомов;
- 3-часовой режим дозирования (см. раздел 4.2.): для пациентов, у которых лечение может быть начато в промежутке между 6 и 12 часами после возникновения симптомов.

Доказано, что при остром инфаркте миокарда препарат АКТИЛИЗЕ снижает смертность

в первые 30 дней после начала заболевания.

Тромболитическая терапия острой массивной тромбоэмболии легочной артерии, сопровождающейся нестабильной гемодинамикой у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет:

Этот диагноз должен быть, по возможности, подтвержден объективно, например, ангиографией легочной артерии, или неинвазивными методами, например, компьютерной томографией легких. Клинических исследований в отношении смертности и отдаленных результатов лечения тромбоэмболии легочной артерии не проводилось.

Тромболитическая терапия острого ишемического инсульта у взрослых пациентов и детей в возрасте от 16 лет:

Лечение должно начинаться как можно раньше, в течение 4,5 часов после возникновения симптомов инсульта и после исключения внутримозгового кровотечения с помощью соответствующих методов визуализации, например метода компьютерной томографии (КТ) головного мозга или другого диагностического метода, чувствительного в отношении обнаружения кровотечения (например, магнитно-резонансная томография (МРТ)). Эффект лечения зависит от времени его начала, то есть более раннее лечение увеличивает вероятность благоприятного результата.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат АКТИЛИЗЕ следует применять как можно быстрее после возникновения симптомов.

Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда

- а) 90-минутный (ускоренный) режим дозирования для пациентов с острым инфарктом миокарда, у которых лечение может быть начато в течение 6 часов после возникновения симптомов:

У пациентов с массой тела ≥ 65 кг:

- 15 мг – внутривенно (в/в) струйно, затем незамедлительно
- 50 мг – в/в инфузия в течение первых 30 минут, с незамедлительной последующей в/в инфузией
- 35 мг в течение 60 минут до достижения суммарной максимальной дозы – 100 мг

У пациентов с массой тела < 65 кг суммарную дозу корректируют с учетом массы тела:

- 15 мг – в/в струйно, затем незамедлительно

- 0,75 мг/кг (максимум 50 мг) – в/в инфузия в течение первых 30 минут, с незамедлительной последующей в/в инфузией
 - 0,5 мг/кг (максимум 35 мг) в течение 60 минут
- б) 3-часовой режим дозирования для пациентов с острым инфарктом миокарда, у которых лечение может быть начато в промежутке между 6 и 12 часами после возникновения симптомов:

У пациентов с массой тела ≥ 65 кг:

- 10 мг – в/в струйно, затем незамедлительно
- 50 мг – в/в инфузия в течение первого часа, с незамедлительной последующей в/в инфузией
- 40 мг в течение 2 часов до достижения суммарной максимальной дозы – 100 мг

У пациентов с массой тела < 65 кг суммарную дозу корректируют с учетом массы тела:

- 10 мг – в/в струйно, с последующей незамедлительной в/в инфузией
- в/в инфузия в течение 3 часов до достижения суммарной максимальной дозы из расчета 1,5 мг/кг массы тела

Вспомогательная терапия:

Вспомогательная антитромботическая терапия показана у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST согласно текущим международным рекомендациям. Тромболитическая терапия острой массивной тромбоэмболии легочной артерии, сопровождающейся нестабильной гемодинамикой

У пациентов с массой тела ≥ 65 кг:

Суммарная доза, составляющая 100 мг, должна быть введена в течение 2 часов. Наибольший опыт получен при использовании следующего режима дозирования:

- 10 мг в/в струйно в течение 1-2 минут, затем незамедлительно
- 90 мг в/в капельно в течение 2 часов до достижения суммарной максимальной дозы - 100 мг

У пациентов с массой тела < 65 кг:

- 10 мг в/в струйно в течение 1-2 минут, затем незамедлительно
- в/в инфузия в течение 2 часов до достижения суммарной максимальной дозы из расчета 1,5 мг/кг массы тела

Вспомогательная терапия:

После применения препарата АКТИЛИЗЕ в том случае, когда значения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) менее чем в 2 раза превышают верхнюю границу нормы, должно быть начато (или продолжено) инфузионное введение

гепарина. Доза гепарина должна быть скорректирована для поддержания АЧТВ между 50-70 секундами (значения должны превышать исходные в 1,5-2,5 раза).

Тромболитическая терапия острого ишемического инсульта

Лечение должно проводиться только под наблюдением врача, прошедшего обучение и имеющего опыт лечения сосудистых заболеваний нервной системы.

Терапия должна быть начата как можно быстрее, в течение 4,5 часов после возникновения симптомов (см. раздел 4.4.). Терапевтический эффект зависит от времени начала терапии, то есть, чем раньше начато лечение, тем больше вероятность благоприятного результата. По прошествии 4,5 часов после возникновения симптомов существует отрицательное соотношение польза/риск, связанное с применением препарата АКТИЛИЗЕ, поэтому его не следует применять по истечении этого времени.

Рекомендуемая доза 0,9 мг/кг (максимально 90 мг) вводится инфузионно в течение 60 минут после первоначального в/в струйного введения дозы препарата, составляющей 10 % от величины суммарной дозы.

ТАБЛИЦА С РЕЖИМАМИ ДОЗИРОВАНИЯ ПРЕПАРАТА ПРИ ОСТРОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Масса тела (кг)	Общая доза (мг)	Доза струйного введения (мг)	Доза инфузионного введения (мг)*
40	36,0	3,6	32,4
42	37,8	3,8	34,0
44	39,6	4,0	35,6
46	41,4	4,1	37,3
48	43,2	4,3	38,9
50	45,0	4,5	40,5
52	46,8	4,7	42,1
54	48,6	4,9	43,7
56	50,4	5,0	45,4
58	52,2	5,2	47,0
60	54,0	5,4	48,6
62	55,8	5,6	50,2
64	57,6	5,8	51,8
66	59,4	5,9	53,5
68	61,2	6,1	55,1
70	63,0	6,3	56,7
72	64,8	6,5	58,3
74	66,6	6,7	59,9
76	68,4	6,8	61,6
78	70,2	7,0	63,2
80	72,0	7,2	64,8
82	73,8	7,4	66,4

84	75,6	7,6	68,0
86	77,4	7,7	69,7
88	79,2	7,9	71,3
90	81,0	8,1	72,9
92	82,8	8,3	74,5
94	84,6	8,5	76,1
96	86,4	8,6	77,8
98	88,2	8,8	79,4
≥ 100	90,0	9,0	81,0

* вводят в концентрации 1 мг/мл в течение 60 мин

Вспомогательная терапия:

Безопасность и эффективность указанного выше режима терапии, применяемого в сочетании с гепарином или с ингибитором агрегации тромбоцитов (например, ацетилсалициловой кислотой), в первые 24 часа после возникновения симптомов, изучены недостаточно. В связи с этим, в первые 24 часа после начала терапии препаратом АКТИЛИЗЕ применение ингибиторов агрегации тромбоцитов (например, ацетилсалициловой кислоты) или внутривенного введения гепарина следует избегать из-за увеличения риска кровотечений. Если применение гепарина требуется по другим показаниям (например, для профилактики тромбоза глубоких вен), его доза не должна превышать 10 000 МЕ в день, при этом препарат вводится подкожно.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены для показаний «тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда» и «тромболитическая терапия острой массивной тромбоэмболии легочной артерии, сопровождающейся нестабильной гемодинамикой». Достаточное количество данных отсутствует.

Информация по применению у детей по показанию «тромболитическая терапия острого ишемического инсульта» представлена в разделе 4.4.

Способ применения

Внутривенно.

Дополнительные инструкции по применению лекарственного препарата приведены в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к алтеплазе, гентамицину (остаточные следы от процесса производства) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1. Препарат АКТИЛИЗЕ не следует применять в тех случаях, когда имеется повышенный риск развития кровотечений:

- обширное кровотечение в настоящее время или в течение предшествующих 6 месяцев;
- геморрагический диатез;
- одновременное эффективное лечение пероральными антикоагулянтами, например, варфарином (международное нормализованное отношение $> 1,3$) (см. раздел 4.4., подраздел Кровотечения);
- заболевания центральной нервной системы в анамнезе (в том числе, новообразования, аневризма, хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге);
- внутримозговое (в том числе субарахноидальное) кровоизлияние в настоящее время или в анамнезе, подозрение на наличие геморрагического инсульта;
- тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия;
- обширное хирургическое вмешательство или обширная травма в течение предшествующих 14 дней, недавняя черепно-мозговая травма;
- длительная (> 10 мин) или травматичная (> 2 мин) сердечно-легочная реанимация, роды в течение 10 предшествующих дней, недавно произведенная пункция некомпонируемого кровеносного сосуда (например, подключичной или яремной вены);
- тяжелые заболевания печени, в том числе печеночная недостаточность, цирроз, портальная гипертензия (в том числе варикозное расширение вен пищевода) и активный гепатит;
- бактериальный эндокардит, перикардит;
- острый панкреатит;
- подтвержденная язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних 3 месяцев;
- артериальные аневризмы, дефекты развития артерий/вен;
- новообразование с повышенным риском развития кровотечения.

В случае применения препарата для лечения острого инфаркта миокарда и острой массивной эмболии легочной артерии, помимо вышеперечисленных, существуют следующие противопоказания:

- геморрагический инсульт или инсульт неизвестной этиологии в анамнезе;
- ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение предшествующих 6 месяцев за исключением текущего острого ишемического инсульта в течение 4,5 часов.

В случае применения препарата для лечения острого ишемического инсульта, помимо вышеперечисленных, существуют следующие противопоказания:

- признаки внутричерепного кровоизлияния по данным КТ головного мозга и клинические симптомы внутричерепного кровоизлияния при нормальной КТ головного мозга;
- начало симптомов ишемического инсульта более чем за 4,5 часа до начала инфузии или отсутствие точных сведений о времени возникновения симптомов;
- быстрое улучшение состояния при остром ишемическом инсульте или слабая выраженность симптомов к моменту начала инфузии;
- тяжело протекающий инсульт, на основании клинических данных (например, если показатель NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) > 25) и/или по результатам соответствующих методов визуализации (компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии);
- судороги в начале инсульта;
- сведения о перенесенном инсульте или серьезной травме головы в течение 3 предшествующих месяцев;
- наличие в анамнезе инсульта любой этиологии у пациентов с сахарным диабетом;
- применение гепарина в течение 48 часов до начала инсульта, если в данный момент времени повышено АЧТВ;
- число тромбоцитов менее 100 000/мкл;
- систолическое артериальное давление выше 185 мм рт. ст., или диастолическое артериальное давление выше 110 мм рт. ст., или необходимость применения интенсивной терапии (в/в введение препаратов) для снижения артериального давления до этих границ;
- концентрация глюкозы в крови < 2,8 ммоль/л или > 22,2 ммоль/л;
- дети до 16 лет (о применении у детей ≥ 16 лет см. разделы 4.1., 4.2., 4.4. и 5.1.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Если у Вас имеются или недавно имелись любые другие заболевания или состояния, при которых риск кровотечений повышен, например, небольшая травма; биопсия (процедура получения образца ткани), пункция магистральных сосудов; внутримышечные инъекции; наружный массаж сердца; заболевания (не упомянутые в разделе 4.3.), при которых повышен риск кровотечения; одновременный прием пероральных антикоагулянтов (см. раздел 4.4.).

Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда и тромболитическая терапия острой массивной тромбоэмболии легочной артерии, сопровождающейся нестабильной гемодинамикой:

- систолическое артериальное давление > 160 мм рт. ст.;
- пожилой возраст, при котором может повышаться риск внутричерепного кровоизлияния.

Тромболитическая терапия острого ишемического инсульта:

- все состояния, характеризующиеся высоким риском кровотечения;
- задержка начала лечения (см. раздел 4.4.);
- ранее проводимое лечение ацетилсалициловой кислотой или другими антиагрегантными средствами;
- пожилой возраст (старше 80 лет).

Особые указания

Лечение препаратом АКТИЛИЗЕ должен проводить врач, имеющий опыт проведения тромболитической терапии и возможность контроля ее эффективности. При использовании АКТИЛИЗЕ, также, как и других тромболитических препаратов, рекомендуется иметь в распоряжении стандартное реанимационное оборудование и соответствующие лекарственные средства.

Общие меры предосторожности

Отслеживаемость

С целью улучшения контроля за применением биологических лекарственных препаратов, в медицинской карте пациента должно быть задокументировано торговое наименование и номер серии применяемого препарата.

Тромболитическая/фибринолитическая терапия требует надлежащего контроля. Лечение препаратом АКТИЛИЗЕ следует проводить только под наблюдением врача, прошедшего обучение и имеющего опыт применения тромболитических средств, и имеющего средства для контроля за этим применением. Рекомендуется, чтобы при введении АКТИЛИЗЕ были доступны стандартное реанимационное оборудование и возможность проведения неотложной фармакотерапии.

Гиперчувствительность

Иммуноопосредованные реакции гиперчувствительности, связанные с применением препарата АКТИЛИЗЕ, могут вызываться действующим веществом, гентамицином (остаточные следы от процесса производства) или любым вспомогательным веществом (см. раздел 4.3.).

После окончания лечения не наблюдалось устойчивого образования антител к рекомбинантной молекуле человеческого активатора тканевого плазминогена. Систематический опыт повторного применения препарата АКТИЛИЗЕ отсутствует. Также существует риск реакций гиперчувствительности, опосредованных не иммунологическим механизмом.

Ангионевротический отек является наиболее частой реакцией гиперчувствительности к препарату АКТИЛИЗЕ. Этот риск может повышаться в случае применения по показанию острый ишемический инсульт и/или при совместном применении с ингибиторами АПФ (ангиотензинпревращающего фермента) (см. раздел 4.5.).

Пациенты, которые получали терапию по зарегистрированным показаниям, должны наблюдаться по поводу риска развития ангионевротического отека в течение и до 24 часов после инфузии.

В случае развития тяжелых реакций гиперчувствительности (например, ангионевротический отек) инфузию следует прекратить и немедленно назначить соответствующую терапию, которая может включать в себя интубацию.

Кровотечение

Наиболее частым осложнением терапии препаратом АКТИЛИЗЕ является кровотечение. Одновременное применение других активных веществ, влияющих на коагуляцию или функцию тромбоцитов, может способствовать возникновению кровотечения. Поскольку препарат АКТИЛИЗЕ растворяет фибрин, может возникать кровотечение из мест недавних пункций. Поэтому тромболитическая терапия требует тщательного наблюдения за зонами возможного кровотечения (включая места введения катетера, артериальных и венозных пункций, разрезов и инъекций). Следует избегать использования жестких катетеров, внутримышечных инъекций и необоснованных манипуляций во время лечения препаратом АКТИЛИЗЕ.

В случае возникновения тяжелого кровотечения, в особенности церебрального, фибринолитическая терапия, а также применение гепарина должны быть немедленно прекращены. Тем не менее, в обычных ситуациях, выбирать для терапии другие препараты факторов свертывания крови нет необходимости, поскольку для всего этого класса препаратов характерен короткий период полувыведения и минимальное влияние на системные факторы свертывания крови. У большинства пациентов кровотечение можно остановить путем отмены терапии тромболитиками и антикоагулянтами, восполнения дефицита ОЦК и пальцевого прижатия кровоточащего сосуда. В том случае, если в течение 4 часов до начала кровотечения применялся гепарин, следует рассмотреть вопрос о целесообразности введения протамина. В редких случаях, когда

указанные выше консервативные меры являются неэффективными и кровотечение продолжается, может быть показано применение препаратов крови.

Трансфузионное введение криопреципитата, свежезамороженной плазмы и тромбоцитов может быть назначено в соответствии с клиническими и лабораторными показателями, определяемыми повторно после каждого введения. Инфузию криопреципитата желательно проводить до достижения концентрации фибриногена 1 г/л. Можно рассмотреть возможность применения антифибринолитических средств (например, транексамовой кислоты), однако специальных исследований не проводилось.

Риск внутримозгового кровоизлияния повышен у пожилых пациентов, поэтому у таких пациентов следует тщательно оценивать соотношение польза/риск.

Как и при применении любых тромболитических препаратов, следует тщательно оценить, насколько польза терапии будет превосходить возможный риск, особенно у пациентов со следующими состояниями:

- небольшая травма; биопсия (процедура получения образца ткани), пункция магистральных сосудов; внутримышечные инъекции; наружный массаж сердца;
- состояния/заболевания (не упомянутые в разделе 4.3.), при которых повышен риск кровотечения.

При остром инфаркте миокарда и эмболии легочной артерии не следует применять препарат АКТИЛИЗЕ в дозе, превышающей 100 мг, а при остром ишемическом инсульте – в дозе более 90 мг, так как увеличивается риск внутримозгового кровоизлияния.

Пациенты, получающие лечение пероральными антикоагулянтами

Применение АКТИЛИЗЕ может быть рассмотрено, когда дозировка или время, прошедшее с момента последнего приема антикоагулянтной терапии, делает остаточную эффективность маловероятной, подтвержденной соответствующими тестами антикоагулянтной активности для соответствующего продукта, не показавшего клинически значимого действия на систему свертывания крови (например, МНО (международное нормализованное отношение) $\leq 1,3$ для антагонистов витамина К или другие соответствующие тесты для других пероральных антикоагулянтов находятся в пределах соответствующего верхнего предела нормы).

Применение у детей

К настоящему времени опыт применения препарата АКТИЛИЗЕ у детей и подростков ограничен.

В тех случаях, когда АКТИЛИЗЕ рассматривается для лечения острого ишемического инсульта у детей ≥ 16 лет, необходимо тщательно оценить ожидаемое соотношение

польза/риск на индивидуальной основе и обсудить с пациентом и родителем/опекуном, если необходимо.

Лечение детей ≥ 16 лет должно осуществляться согласно клиническим рекомендациям для взрослых пациентов после подтверждения артериальной тромбоэмболии при ишемическом инсульте (после исключения «имитации инсульта»).

При лечении острого инфаркта миокарда и острой массивной тромбоэмболии легочной артерии следует дополнительно иметь в виду следующие меры предосторожности

Не должна назначаться доза алтеплазы, превышающая 100 мг, поскольку это связано с дополнительным риском внутричерепного кровотечения. Поэтому необходимо соблюдать осторожность, чтобы доза вводимой алтеплазы соответствовала описанной в разделе 4.2.

Ожидаемый терапевтический эффект следует особенно тщательно сопоставлять с возможным риском, особенно у пациентов с систолическим артериальным давлением > 160 мм рт. ст. Поскольку польза такой терапии имеет место в том числе и у пожилых пациентов, следует тщательно проводить оценку соотношения польза-риск.

Антагонисты гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов

Сопутствующее применение антагонистов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов повышает риск кровотечения.

При лечении острого инфаркта миокарда следует дополнительно иметь в виду следующие меры предосторожности

Аритмия

Коронарный тромболитический эффект может привести к аритмии, связанной с реперфузией.

Реперфузионные аритмии могут приводить к остановке сердца, представлять угрозу для жизни и потребовать применения общепринятой антиаритмической терапии.

Тромбоэмболия

Использование тромболитических средств может увеличить риск тромбоэмболии у пациентов с тромбозом левых отделов сердца, например, при митральном стенозе или при фибрилляции предсердий.

При лечении острого ишемического инсульта следует дополнительно иметь в виду следующие меры предосторожности

Лечение должно проводиться под руководством опытного врача, имеющего навыки и опыт оказания интенсивной неврологической помощи. Для контроля назначения лечения могут соответствующим образом учитываться результаты диагностических обследований, проведенных ранее (см. раздел 4.1., Тромболитическая терапия острого ишемического инсульта).

Особые группы пациентов со сниженным соотношением польза/риск

Применение препарата АКТИЛИЗЕ у пациентов с острым ишемическим инсультом, по сравнению с применением этого препарата по другим показаниям, сопровождается существенно повышенным риском внутричерепного кровоизлияния (до 15 % пациентов без увеличения общей смертности и без увеличения общей смертности и тяжелой инвалидности вместе взятых, то есть по модифицированной шкале Рэнкина 5 и 6 баллов). По сравнению с другими показаниями у пациентов с острым ишемическим инсультом, получающих лечение препаратом АКТИЛИЗЕ, значительно повышен риск внутричерепного кровоизлияния, поскольку кровотечение происходит преимущественно в некротическую область.

Это особенно следует принимать во внимание в следующих случаях:

- все состояния, указанные в разделе 4.3. и все состояния, характеризующиеся высоким риском кровотечения;
- снижение фактической пользы лечения по мере возрастания временного интервала с момента появления симптомов инсульта до начала лечения. В связи с этим не должно быть задержек при введении препарата АКТИЛИЗЕ;
- у пациентов, которым ранее проводилось лечение ацетилсалициловой кислотой или другими антиагрегантными средствами, возможен повышенный риск внутримозгового кровоизлияния, особенно если применение препарата АКТИЛИЗЕ начато в более поздние сроки;
- в сравнении с молодыми пациентами, у пациентов пожилого возраста (старше 80 лет) исход заболевания, вне зависимости от лечения, может быть несколько хуже. Кроме того, при наличии лизированного тромба пациенты этой группы более склонны к тяжелым формам течения инсульта, связанным с повышенным абсолютным риском внутримозгового кровоизлияния, тогда как у пациентов других возрастных групп инсульт как с тромболизисом, так и без тромболизиса, обычно протекает в более легких формах. Хотя, согласно имеющимся данным, фактическая польза от применения препарата АКТИЛИЗЕ у пациентов старше 80 лет уступает таковой у пациентов более молодого возраста, препарат АКТИЛИЗЕ допускается применять при лечении пациентов старше 80 лет с учетом индивидуального соотношения «польза-риск» (см. раздел 5.1.). Для терапии этим препаратом следует особо тщательно подбирать пациентов пожилого возраста, строго учитывать как общее состояние здоровья, так и неврологический статус;
- терапевтический эффект снижается у пациентов, перенесших ранее инсульт (см. также раздел 4.3.), или при наличии неконтролируемого сахарного диабета. У таких

пациентов соотношение польза/риск считается менее благоприятным, хотя все же остается положительным;

- у пациентов, перенесших инсульт в очень легкой форме, риски, связанные с применением препарата, превосходят ожидаемую пользу (см. раздел 4.3.);
- пациенты, перенесшие инсульт в очень тяжелой форме, особенно склонны к развитию внутримозгового кровоизлияния и к летальному исходу, поэтому препарат назначать им не следует (см. раздел 4.3.); пациенты, перенесшие обширный инфаркт миокарда, находятся в группе повышенного риска неблагоприятного исхода, в т.ч. риска тяжелого кровотечения и летального исхода. Лечение таких пациентов следует начинать только после тщательного анализа соотношения «польза-риск»;
- при инсульте вероятность благоприятного результата лечения уменьшается со временем начала терапии после возникновения симптомов, с увеличением возраста, а также по мере увеличения степени тяжести инсульта и при повышенной концентрации глюкозы в крови.

Лечение не следует начинать позднее, чем через 4,5 часа после возникновения симптомов, вследствие неблагоприятного соотношения польза/риск, что обусловлено следующими обстоятельствами:

- положительный эффект лечения снижается с течением времени;
- смертность увеличивается преимущественно у пациентов, ранее получавших ацетилсалициловую кислоту;
- повышается риск симптоматически проявляющегося кровотечения.

Мониторинг артериального давления

Необходимо мониторировать артериальное давление (АД) во время лечения и в течение 24 часов после его окончания. При повышении систолического АД > 180 мм рт. ст. или диастолического АД > 105 мм рт. ст. рекомендуется внутривенное применение антигипертензивных препаратов.

Отек мозга

Реперфузия ишемизированной области может привести к отеку мозга в зоне инфаркта. Лечение ингибиторами агрегации тромбоцитов не следует начинать в течение первых 24 часов после тромболизиса алтеплазой из-за повышенного геморрагического риска.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Специальных исследований взаимодействия препарата АКТИЛИЗЕ с другими лекарственными препаратами, обычно применяемыми при остром инфаркте миокарда, не проводилось.

Лекарственные средства, влияющие на свертывание крови или изменяющие функцию тромбоцитов

Применение лекарственных средств, влияющих на свертывание крови или изменяющих функцию тромбоцитов, до, во время или после начала терапии препаратом АКТИЛИЗЕ может увеличить риск кровотечения, и их применения следует избегать в первые 24 часа после лечения острого ишемического инсульта (см. раздел 4.3.).

Ингибиторы АПФ

Одновременное применение ингибиторов АПФ может повышать риск анафилактикоидных реакций. Эти реакции наблюдались чаще у пациентов, получавших ингибиторы АПФ.

Антагонисты гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов

Одновременное применение антагонистов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов повышает риск кровотечения.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Опыт применения препарата АКТИЛИЗЕ в период беременности очень ограничен. В доклинических исследованиях, проводившихся с применением алтеплазы в дозах, превышающих дозы, применяемые у человека, наблюдались признаки незрелости плода и/или эмбриотоксичности, считавшиеся следствием фармакологической активности препарата. Алтеплаза не обладает тератогенным действием.

При заболеваниях, непосредственно угрожающих жизни, необходимо оценивать соотношение пользы и потенциального риска.

В связи с этим применение препарата АКТИЛИЗЕ в период беременности и кормления грудью не рекомендуется.

Лактация

Вопрос о проникновении алтеплазы в грудное молоко женщины не изучен.

Следует соблюдать осторожность при введении препарата АКТИЛИЗЕ кормящей женщине, и необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания в течение первых 24 часов после введения препарата.

Фертильность

Клинические данные о влиянии препарата АКТИЛИЗЕ на фертильность отсутствуют. В доклинических исследованиях отрицательного влияния алтеплазы на фертильность не установлено.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не применимо. Лекарственный препарат предназначен для терапии неотложных состояний.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Самой частой нежелательной реакцией, связанной с применением препарата АКТИЛИЗЕ, является кровотечение ($\geq 1/100$, $< 1/10$: массивные кровотечения; $\geq 1/10$: любые кровотечения), приводящее к снижению гематокрита и/или гемоглобина. Кровоизлияние может произойти в любой части или полости тела и привести к жизнеугрожающей ситуации, временной нетрудоспособности или смерти.

Кровотечения, связанные с тромболитической терапией, можно разделить на две основные категории:

- наружные кровотечения (как правило, из мест пункций или повреждений кровеносных сосудов);
- внутренние кровотечения в любой части или полости тела.

С внутричерепными кровоизлияниями могут быть связаны следующие неврологические симптомы: сонливость, афазия, гемипарез, судороги.

В сравнении с исследованиями при инфаркте миокарда, число пациентов с острой массивной эмболией легочной артерии и острым ишемическим инсультом, которые участвовали в клинических исследованиях (в пределах 0-4,5 часов от момента возникновения симптомов этих заболеваний), было очень небольшим. Поэтому небольшие числовые различия, отмеченные при сравнении с данными, полученными при остром инфаркте миокарда, были, скорее всего, следствием небольшого объема выборки. Помимо внутричерепного кровоизлияния (как побочного действия) при остром ишемическом инсульте и реперфузионных аритмий (как побочного действия при остром инфаркте миокарда), нет клинических оснований предполагать качественные и количественные различия в спектре побочных действий препарата АКТИЛИЗЕ в случае его применения при острой массивной эмболии легочной артерии и остром ишемическом инсульте или при остром инфаркте миокарда.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (частота не может быть оценена по доступным данным).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
-------------------------	---------	-----------------------

Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Анафилактикоидные реакции обычно слабо выраженные, но в отдельных случаях могут быть опасными для жизни; возможны сыпь, крапивница, бронхоспазм, ангионевротический отек, снижение АД, шок или любые другие реакции гиперчувствительности
	Очень редко	Анафилаксия
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Внутричерепные кровоизлияния ¹⁾ , такие как внутримозговое кровоизлияние, церебральная гематома, геморрагический инсульт, геморрагическая трансформация инсульта, внутричерепная гематома, субарахноидальное кровоотечение
	Очень редко	События, связанные с нервной системой (например, эпилептический припадок, судороги, афазия, нарушение речи, делирий, острый мозговой синдром, возбуждение, спутанность сознания, депрессия, психоз), часто в сочетании с одновременными ишемическими или геморрагическими цереброваскулярными событиями
Нарушения со стороны органа зрения	Редко	Кровоизлияния в глаза
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Нечасто	Ушное кровоотечение
Нарушения со стороны сердца ²⁾	Очень часто	Рецидивирующая ишемия/стенокардия, артериальная гипотензия и сердечная недостаточность/отек легких
	Часто	Кардиогенный шок, остановка сердца и повторный инфаркт миокарда
	Нечасто	Реперфузионные аритмии (аритмия, экстрасистолия, фибрилляция

		предсердий, атриовентрикулярная блокада от I степени до полной блокады, фибрилляция/трепетание предсердий, брадикардия, тахикардия, желудочковая аритмия, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия, электромеханическая диссоциация), митральная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, другие системные эмболии/эмболия сосудов головного мозга, дефект межжелудочковой перегородки
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Кровотечения (такие как гематома)
	Редко	Перикардальное кровотечение, эмболия, которая может привести к соответствующим последствиям со стороны затронутых внутренних органов
	Частота неизвестна	Кровотечения в паренхиматозные органы (такие как печеночные кровотечения)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Кровотечение из области глотки
	Нечасто	Носовое кровотечение, легочное кровотечение (например, кровохарканье, гемоторакс, кровотечение из дыхательных путей)
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Желудочно-кишечные кровотечения (такие как желудочное кровотечение, кровотечение из язвы желудка, кровотечение из прямой кишки, кровавая рвота, мелена, кровотечение из ротовой полости, кровотечение из десен)
	Редко	Забрюшинное кровотечение (например, забрюшинная гематома), тошнота ³⁾
	Частота неизвестна	Рвота ³⁾

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Экхимозы
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Урогенитальные кровотечения (такие как гематурия, кровотечения из мочевыводящих путей)
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Кровотечения в месте пункций, кровотечения в месте инъекций (например, гематома в месте установки катетера, кровотечение в месте установки катетера)
Лабораторные и инструментальные данные	Нечасто	Снижение артериального давления
	Частота неизвестна	Повышение температуры тела
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Частота неизвестна	Жировая эмболия (эмболия кристаллами холестерина) ⁴⁾
Хирургические и медицинские процедуры	Частота неизвестна	Необходимость в трансфузиях

¹ Основным нежелательным явлением были симптоматически выраженные внутричерепные кровоизлияния (их частота достигала 15%). Однако увеличения частоты осложнений или общей смертности установлено не было.

² Как и в случае с другими тромболитическими средствами, о явлениях, описанных выше в соответствующем разделе, сообщалось как о последствиях инфаркта миокарда и/или применения тромболитиков. Эти сердечные события могут быть опасными для жизни и могут привести к смерти.

³ Тошнота и рвота могут быть также симптомами инфаркта миокарда.

⁴ Может привести к соответствующим последствиям со стороны затронутых внутренних органов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: + 7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: + 375 17 242 00 29

Факс: + 375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

<https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: + 7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

<http://www.ndda.kz>

Республика Армения

Армения, Ереван 0051, пр. Комитаса 49/5

«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ
ИМ. АКАДЕМИКА Э. ГАБРИЕЛЯНА» АОЗТ

Эл.почта: admin@pharm.am

Тел.: + 374 60 83 00 73, + 374 10 23 08 96, + 374 10 23 16 82

<https://www.pharm.am/index.php/am/>

4.9. Передозировка

Симптомы

В случае превышения максимальной рекомендованной дозы возрастает риск внутричерепных кровотечений.

Несмотря на относительную специфичность воздействия препарата на фибрин, передозировка может привести к клинически значимому снижению уровня фибриногена и других факторов свертывания крови.

Лечение

В большинстве случаев достаточно прекратить введение препарата АКТИЛИЗЕ и ожидать физиологического восстановления этих факторов. Однако, если развивается серьезное кровотечение, рекомендуются инфузии свежезамороженной плазмы или свежей крови, при необходимости можно назначить синтетические антифибринолитические средства.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; ферменты

Код АТХ: B01AD02

Механизм действия

Действующее вещество препарата АКТИЛИЗЕ - алтеплаза является рекомбинантным человеческим тканевым активатором пламиногена, гликопротеином, который непосредственно активирует превращение пламиногена в плазмин. После внутривенного введения алтеплаза остается относительно неактивной в системе циркуляции. Она активируется, связываясь с фибрином, что вызывает превращение пламиногена в плазмин и ведет к растворению сгустка фибрина.

Фармакодинамические эффекты

Вследствие относительной специфичности в отношении фибрина применение алтеплазы в дозе 100 мг ведет к умеренному уменьшению содержания циркулирующего фибриногена (примерно до 60 % через 4 часа), который к 24 часам, как правило, повышается на 80 % и более. Концентрации пламиногена и альфа-2-антипламина в крови через 4 часа уменьшаются, соответственно, до 20 % и 35 % от исходных значений, и через 24 часа вновь повышаются до 80 % и более. Значительное и длительное уменьшение уровня циркулирующего фибриногена отмечено лишь у нескольких пациентов.

Клиническая эффективность и безопасность

Пациенты с острым инфарктом миокарда (ОИМ)

В плацебо-контролируемом исследовании LATE применение алтеплазы в дозе 100 мг в течение 3 часов во временном интервале 6–12 часов после появления симптомов приводило к снижению 30-дневной летальности в сравнении с применением плацебо. В случаях, когда присутствуют явные признаки инфаркта миокарда, терапия, начатая в течение 24 часов после появления симптомов, все еще может являться эффективной.

Ускоренная инфузия препарата у пациентов с ОИМ

Изучены четыре режима тромболитической терапии. Применение препарата АКТИЛИЗЕ в дозе 100 мг в течение 90 минут совместно с внутривенной инфузией гепарина характеризовалось низкой летальностью через 30 дней (6,3 %) в сравнении с терапией стрептокиназой (1,5 млн МЕ – 60 мин) с подкожным или внутривенным введением гепарина (7,3 %) ($p=0,001$).

3-часовая инфузия у пациентов с ОИМ

При сравнении препарата АКТИЛИЗЕ с плацебо, применявшихся в течение 5 часов после возникновения симптомов, у пациентов, получавших препарат АКТИЛИЗЕ, установлено увеличение 30-дневной выживаемости, улучшение функции левого желудочка сердца при оценке фракции выброса с помощью контрастной вентрикулографии, отмечалось уменьшение размеров инфаркта, наблюдалось достоверно меньше эпизодов кардиогенного шока, фибрилляции желудочков, перикардита, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Пациенты с острой массивной эмболией легочной артерии

У пациентов с острой массивной тромбоэмболией легочной артерии и с гемодинамической нестабильностью тромболитическая терапия препаратом АКТИЛИЗЕ приводит к быстрому уменьшению размера тромба и снижению давления в легочной артерии. Данные по летальности отсутствуют.

Пациенты с острым ишемическим инсультом

В двух исследованиях, проведенных в США (NINDS A/B), у значительной части пациентов, получавших алтеплазу, был отмечен благоприятный исход (минимальная инвалидизация или полное выздоровление), в сравнении с пациентами, получавшими плацебо. Эти результаты были подтверждены в исследовании ECASS III (см. параграф ниже), после того как в двух европейских исследованиях и еще в одном исследовании, проведенном в США, не удалось получить соответствующие доказательства эффективности препарата в условиях, по сути, не соответствующих актуальной информации о препарате в ЕС.

Исследование ECASS III являлось плацебо-контролируемым двойным слепым исследованием; оно было проведено в Европе и включало пациентов с острым инсультом, лечение которых было начато в течение временного промежутка от 3 до 4,5 часов. Терапию в исследовании ECASS III назначали в соответствии с европейской ОХЛП для АКТИЛИЗЕ по показанию инсульт, за исключением случаев за верхней границей временного окна возможностей терапии, то есть 4,5 часа. За первичную конечную точку принимали инвалидизацию через 90 дней, которую подразделяли на благоприятную (от 0 до 1 балла по модифицированной шкале Рэнкина [mRS]) или

неблагоприятную (от 2 до 6 баллов по mRS). Всего был рандомизирован 821 пациент (418 – в группу алтеплазы, 403 – в группу плацебо). В группе алтеплазы благоприятный исход был достигнут у большего числа пациентов (52,4 %), чем в группе плацебо (45,2 %; отношение рисков [OR] 1,34; 95 % ДИ 1,02 – 1,76; $P=0,038$). Частота встречаемости любых ВЧК (внутричерепных кровоизлияний)/повторных ВЧК (ПВЧК) в группе алтеплазы была выше, чем в группе плацебо (любые ВМК (внутри мозговые кровоизлияния): 27,0 % и 17,6 %, $p=0,0012$; ПВМК по определению ECASS III: 2,4 % и 0,2 %, $p=0,008$). Смертность в группах была низкой и существенно не различалась между группами алтеплазы (7,7 %) и плацебо (8,4 %; $P=0,681$). Результаты исследования подгрупп ECASS III подтверждают, что время от появления симптомов до начала лечения прямо пропорционально риску смертельного исхода и возникновения клинически проявляющегося внутричерепного кровоизлияния. Результаты ECASS III свидетельствуют о фактическом положительном клиническом преимуществе препарата АКТИЛИЗЕ во временном окне возможностей терапии – от 3 часов до 4,5 часов после появления симптомов, в то время как объединенные данные показывают, что после 4,5 часов фактическая клиническая польза применения алтеплазы не превосходит соответствующий риск.

Безопасность и эффективность препарата АКТИЛИЗЕ при лечении острого ишемического инсульта в срок до 4,5 часов от появления инсульта до начала лечения оценивали в соответствии с требованиями действующего Регистра (SITS-ISTR: Safe Implementation of Treatments in Stroke – International Stroke Thrombolysis Register). В этом наблюдательном исследовании данные по безопасности 21 566 пациентов, получавших лечение в период от 0 до 3 часов, сравнивали с данными 2376 пациентов, получавших лечение в период от 3 до 4,5 часов после появления симптомов острого ишемического инсульта. Частота симптоматически проявляющихся внутричерепных кровоизлияний (согласно определению SITS-MOST) в промежутке от 3 до 4,5 часов была выше (2,2 %), чем во временном окне до 3 часов (1,7 %). При сравнении периодов начала терапии 3 - 4,5 часа и 0 - 3,0 часа, 3-месячная летальность была схожей, составив соответственно 12,0 % и 12,3 %; значение нескорректированного ОР составило 0,97 (95 % ДИ: 0,84–1,13, $p=0,70$), а скорректированного – 1,26 (95 % ДИ: 1,07–1,49, $p=0,005$). Данные наблюдений в рамках SITS подтверждают результаты клинических исследований о том, что время от появления симптомов инсульта до начала лечения является важным прогностическим фактором исхода острого инсульта при терапии алтеплазой.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (старше 80 лет)

Для оценки соотношения «польза-риск» для алтеплазы у пациентов старше 80 лет проводили мета-анализы данных 6756 отдельных пациентов, в т. ч. пациентов в возрасте старше 80 лет, участвовавших в девяти рандомизированных исследованиях, в которых алтеплазу сравнивали с плацебо или с открытым контролем. Вероятность благоприятного исхода инсульта (mRS 0–1 в день 90 и день 180), как и польза терапии, напрямую зависели от времени начала терапии во всех возрастных группах (p-значение для взаимодействия 0,0203), и не зависели от возраста пациента.

Эффект лечения алтеплазой пациентов в возрасте до 80 лет включительно [средняя задержка начала лечения 4,1 часа: 990/2512 (39 %) пациентов, получавших алтеплазу, в сравнении с 853/2515 (34 %) пациентами контрольной группы достигли хорошего исхода инсульта в день 90 и день 180; ОР 1,25, 95 % ДИ 1,10–1,42] был такой же, как и у пациентов старше 80 лет [средняя задержка начала лечения 3,7 часа: 155/879 (18 %) пациентов, получавших алтеплазу, в сравнении с 112/850 (13 %) пациентами контрольной группы достигли хорошего исхода инсульта; ОР 1,56, 95 % ДИ 1,17–2,08]. У пациентов старше 80 лет, получавших алтеплазу через 3 часа после появления симптомов и ранее, хороший исход инсульта был достигнут в 55 из 302 случаев (18,2 %) в сравнении с 30 из 264 случаев (11,4 %) в группе контроля (ОР 1,86, 95 % ДИ 1,11–3,13), а у пациентов, получавших алтеплазу в период от 3 часов до 4,5 часов, хороший исход инсульта был достигнут в 58 из 342 случаев (17,0 %) в сравнении с 50 из 364 случаев (13,7 %) в группе контроля (ОР 1,36, 95 % ДИ 0,87–2,14).

Паренхиматозное кровоотечение 2-го типа в течение 7 дней было зарегистрировано у 231 (6,8 %) из 3391 пациента, которым была назначена алтеплаза, а среди контрольных пациентов оно возникло лишь в 44 (1,3 %) из 3365 случаев (ОР 5,55, 95 % ДИ 4,01–7,70). Паренхиматозное кровоотечение 2-го типа со смертельным исходом в течение 7 дней было зарегистрировано у 91 (2,7 %) пациента группы терапии алтеплазой, а среди контрольных пациентов, оно возникло в 13 (0,4 %) случаях (ОР 7,14, 95 % ДИ 3,98–12,79).

Среди пациентов старше 80 лет, получавших алтеплазу, смертельное внутричерепное кровоизлияние в течение 7 дней было зарегистрировано у 32 из 879 пациентов (3,6 %), а в контрольной группе оно было зарегистрировано в 4 из 850 (0,5 %) случаев (ОР 7,95, 95 % ДИ 2,79–22,60).

Из общей популяции пациентов старше 80 лет (8658), получавших лечение ранее чем через 4,5 ч после появления симптомов инсульта, в рамках SITS-ISTR, с целью сравнения были отобраны данные 2157 пациентов, получавших лечение в период 3 часа - 4,5 часа

и данные 6501 пациента, лечение которых начали ранее чем через 3 часа после появления симптомов инсульта.

Трехмесячная функциональная независимость (от 0 до 2 баллов по шкале mRS) составила 36 % в сравнении с 37 % (скорректированное ОР 0,79, 95 % ДИ 0,68 – 0,92), смертность – 29,0 % в сравнении с 29,6 % (скорректированное ОР 1,10, 95 % ДИ 0,95 – 1,28), а ПБМК (по определению регистра SITS-MOST) – 2,7 % в сравнении с 1,6 % (скорректированное ОР 1,62, 95 % ДИ 1,12 – 2,34).

Дети

Данные нерандомизированных и несравнительных наблюдательных исследований с участием пациентов в возрасте 16–17 лет, перенесших инсульт и получавших подтвержденное лечение алтеплазой, были получены из Регистра SITS-ISTR (Safe Implementation of Treatments in Stroke – International Stroke Thrombolysis Register). В период с 2003 г. до конца 2017 г. в Регистр SITS было включено в общей сложности 25 пациентов детского возраста в возрастной группе 16–17 лет с подтвержденным применением алтеплазы. Медиана дозы алтеплазы, использованной в этой возрастной группе, составила 0,9 мг/кг (диапазон: 0,83 – 0,99 мг/кг). В течение 4,5 часов после появления симптомов инсульта начали лечение 23 из 25 пациентов (19 – через 3 часа; 4 – через 3 часа – 4,5 часа ; 1 – через 5 часов – 5,5 часов; 1 случай не описан). Масса тела пациентов варьировалась от 56 до 90 кг. Большинство пациентов перенесли инсульт среднетяжелого или тяжелого течения, на исходном уровне медиана по шкале NIHSS – 9,0 (диапазон 1 – 30).

Оценки по шкале mRS на 90-ый день были проведены у 21 из 25 пациентов. В день 90 у 14 из 21 пациента балл по шкале mRS составлял 0-1 (отсутствие симптомов или незначительная инвалидизация), у 5 пациентов она составляла 2 (незначительная инвалидизация). Следовательно, согласно шкале mRS, у 19 из 21 пациентов (более 90 %) исход в день 90 был благоприятным. У оставшихся 2 пациентов была зарегистрирована либо среднетяжелая инвалидизация (mRS=4; n=1), либо смертельный исход (mRS=6) в течение 7 дней (n=1).

У четырех пациентов оценка по шкале mRS на 90 день не была зарегистрирована. Согласно актуальной информации, у 2 из 4 пациентов в День 7 балл по mRS составлял 2; а 2 из 4 пациентов заявили о явном общем улучшении в День 7.

В Регистр также были внесены данные по безопасности – нежелательным явлениям, связанным с кровотечениями и отеками. Из 25 пациентов возрастной категории 16–17 лет, ни у одного не было зарегистрировано симптоматически проявляющегося внутримозгового кровоизлияния (ПБМК, ВМК типа PH2). В 5 случаях после лечения

алтеплазой развился отек головного мозга. У 4 из 5 пациентов с отеком головного мозга в день 90 балл mRS составлял от 0 до 2, либо наблюдалось общее улучшение в день 7 после введения препарата. У одного пациента в день 90 балл по mRS составил 4, что соответствовало среднетяжелой инвалидизации. Ни один из случаев не завершился смертельным исходом.

В целом, из Реестра SITS было извлечено 25 сообщений о пациентах в возрасте от 16 до 17 лет, переживших острый ишемический инсульт, которых лечили алтеплазой в соответствии с рекомендациями для пациентов взрослого возраста. Небольшой размер выборки пациентов не позволяет провести статистический анализ, однако, в целом, имеющиеся результаты свидетельствуют о положительной динамике у таких пациентов при применении доз, рассчитанных для взрослых пациентов. Полученные данные не свидетельствуют о повышенном риске симптоматически проявляющегося внутримозгового кровоизлияния или отека в сравнении с взрослыми пациентами.

5.2. Фармакокинетические свойства

Элиминация

Алтеплаза быстро выводится из кровотока и метаболизируется главным образом в печени (плазменный клиренс составляет 550-680 мл/мин). В физиологических условиях большая часть алтеплазы в кровотоке связана с ингибитором. Присутствие других белков, в том числе ингибиторов алтеплазы, не препятствует печеночному клиренсу алтеплазы. Комплексы алтеплазы и ее ингибитора элиминируются как свободная алтеплаза.

Период полувыведения из плазмы ($t_{1/2\alpha}$) составляет 4-5 минут, это означает, что через 20 минут в плазме остается менее 10 % от исходной концентрации алтеплазы. Показано, что для оставшейся дозы алтеплазы, сохраняющейся глубоко в тканях, период полувыведения ($T_{1/2\beta}$) составляет около 40 минут.

5.3. Данные доклинический безопасности

В исследованиях субхронической токсичности на крысах и мартышках не было обнаружено неожиданных побочных эффектов. Никаких признаков мутагенного потенциала не было обнаружено в мутагенных тестах.

У беременных животных после внутривенного введения фармакологически эффективных доз тератогенного действия не наблюдалось. У кроликов эмбриотоксичность (эмбриолетальность, задержка роста) вызывалась дозой более 3 мг/кг/сут. Никаких эффектов на пери-постнатальное развитие или параметры фертильности у крыс не наблюдалось при дозах до 10 мг/кг/сут.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лиофилизат

L-аргинин

Фосфорная кислота 85 % (для коррекции pH)

Полисорбат-80

Растворитель

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Полученный первоначально раствор может дополнительно разводиться стерильным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций, при этом минимальная концентрация алтеплазы должна составлять не менее 0,2 мг/мл, так как не исключается появление помутнения в восстановленном растворе.

Полученный первоначально 1 мг/мл раствор не рекомендуется разводить водой для инъекций или растворами для инфузий на основе углеводов, например декстрозы в связи с увеличенным помутнением восстановленного раствора.

Препарат АКТИЛИЗЕ не следует смешивать с другими лекарственными средствами (даже с гепарином) ни во флаконе для инфузии, ни в общей системе для внутривенного введения.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Лиофилизат: 3 года.

Растворитель: 3 года.

Срок годности комплекта определяется по наименьшему сроку годности одного из компонентов.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °C.

Приготовленный раствор

Приготовленный раствор может храниться в холодильнике 24 часа, а при температуре не выше 25 °C – до 8 часов (на картонной пачке и на этикетке флакона с лиофилизатом).

При температуре не выше 25 °C (на этикетке флакона с растворителем).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

1 флакон из бесцветного стекла типа 1, содержащий 50 мг лиофилизата для приготовления раствора для инфузий, укупоренный резиновой пробкой (пробка из бромбутилкаучукового эластомера), закатанной алюминиевым колпачком с защитной пластмассовой крышкой «Flip off» зеленого цвета и 1 флакон с растворителем 50 мл из

бесцветного стекла типа 1, укупоренный хлорбутиловой пробкой, закатанной
алюминиевым колпачком с защитной пластмассовой крышкой «Flip off» синего цвета, с
канюлей для смешивания или без канюли для смешивания, вместе с листком-вкладышем
и общей характеристикой лекарственного препарата вложены в картонную пачку.

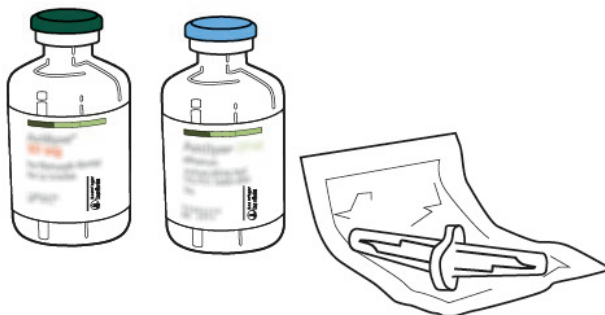
6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

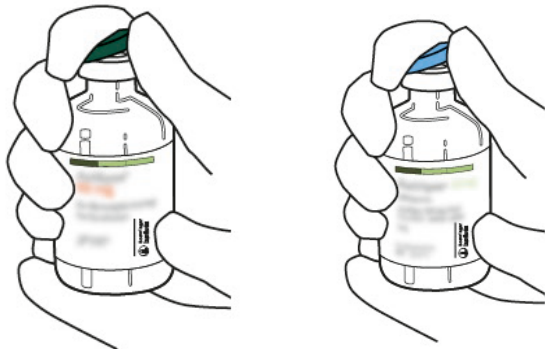
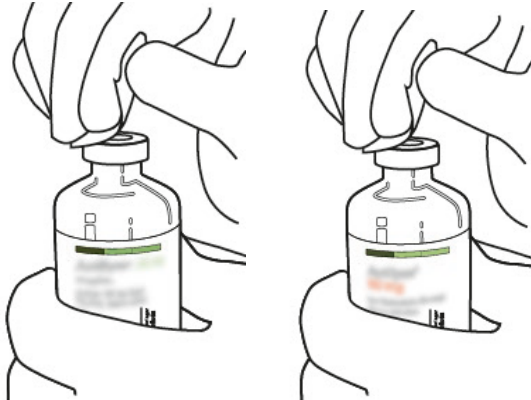
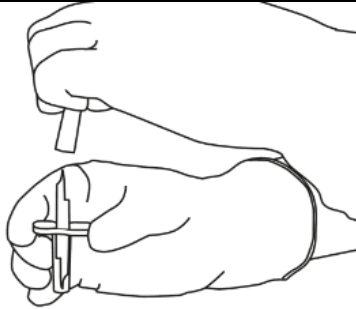
Приготовление раствора для инфузий

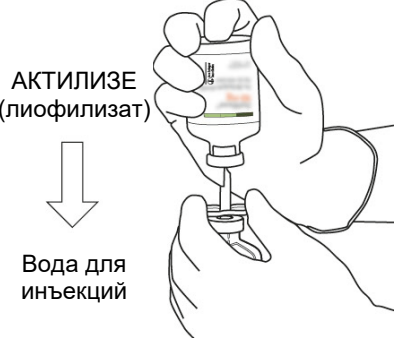
Лиофилизат, содержащийся во флаконе препарата АКТИЛИЗЕ, растворяется в
асептических условиях водой для инъекций (в комплекте) так, чтобы конечная
концентрация алтеплазы составляла 1 мг/мл (согласно указанной ниже таблице).

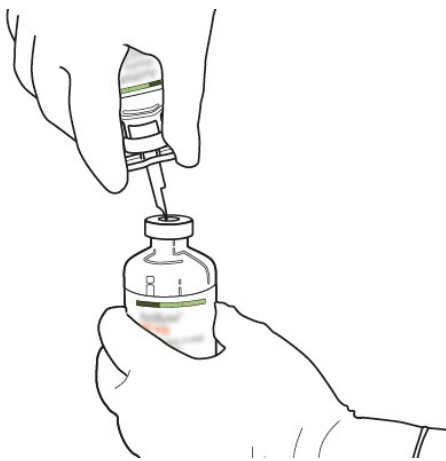
Флакон АКТИЛИЗЕ	50 мг
Объем воды для инъекций, добавляемый к лиофилизату	50 мл
Конечная концентрация	1 мг/мл алтеплазы

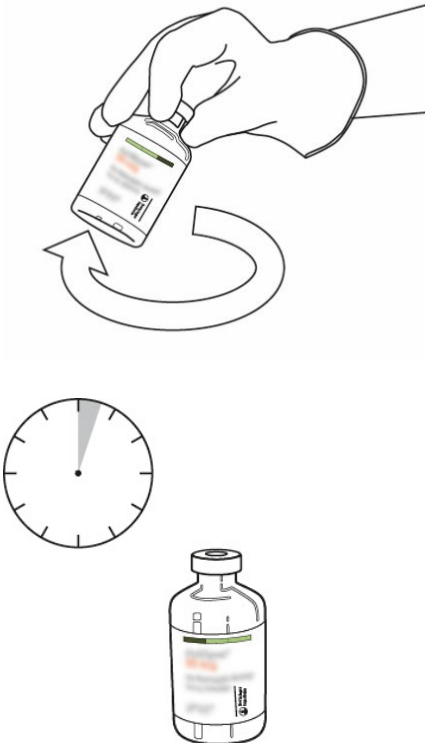
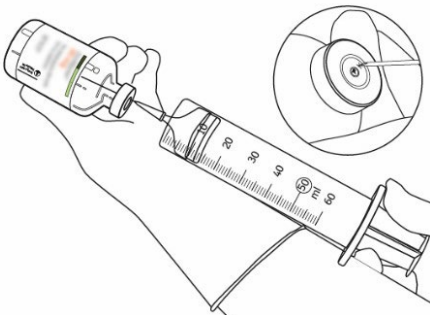
Таким образом, для получения конечной концентрации алтеплазы, составляющей
1 мг/мл, во флакон препарата АКТИЛИЗЕ, содержащий лиофилизат, должен быть
добавлен весь объем прилагаемого растворителя. Для этого в комплект с лекарственным
препаратом **может** входить канюля для смешивания.

Инструкции по разведению АКТИЛИЗЕ		
1	Готовят раствор непосредственно перед применением.	

2	Снимают защитную пластмассовую крышку с двух флаконов: с растворителем и лиофилизатом, поддев их большим пальцем.	
3	Протирают пробку каждого флакона спиртовой салфеткой.	
4	Отбор растворителя <i>При использовании шприца и иглы:</i> отбирают шприцем воду для инъекций из флакона с растворителем, вводят во флакон с лиофилизатом. Затем переходят к п. 10. <i>При использовании канюли для смешивания (для препарата в комплекте с канюлей):</i> вынимают канюлю для смешивания из ее упаковки. Не дезинфицируют и не стерилизуют канюлю для смешивания; она стерильна. Снимают один колпачок.	
5	Ставят флакон со стерильной водой прямо на устойчивую	

	поверхность. В строго вертикальном направлении протыкают в центре резиновую пробку канюлей для смешивания посредством осторожного, но сильного нажатия, без закручивания.	 Вода для инъекций
6	Флакон со стерильной водой и канюлю для смешивания держат неподвижно одной рукой за две боковые пластины. Снимают оставшийся колпачок с верхней части канюли для смешивания.	
7	Флакон со стерильной водой и канюлю для смешивания держат неподвижно одной рукой за две боковых пластины. Держат флакон с лиофилизатом вертикально над канюлей для смешивания и устанавливают конец канюли для смешивания строго в центре пробки. Опускают флакон с лиофилизатом на канюлю для смешивания, в строго вертикальном направлении протыкая резиновую пробку, осторожно, но сильно и без закручивания.	 АКТИЛИЗЕ (лиофилизат) ↓ Вода для инъекций 

8	Переворачивают оба флакона и дают воде полностью стечь в лиофилизат.	
9	Удаляют пустой флакон для воды вместе с канюлей для смешивания. Их можно выбросить.	

10	Аккуратно перемешивают полученную смесь до полного растворения. Необходимо избегать сильного взбалтывания (возможно образование пены). При появлении пузырьков дают раствору постоять в течение нескольких минут до их исчезновения.	
11	Получившийся после разведения раствор должен быть прозрачным бесцветным или светло-желтым. Перед применением необходимо визуально проверить цвет раствора и наличие в нем частиц.	
12	Отбирают необходимое количество, используя только шприц. <i>При использовании канюли для смешивания (для препарата в комплекте с канюлей для смешивания):</i> не используйте для забора место прокола канюли для смешивания, чтобы избежать вытекания.	
13	Полученный раствор препарата вводится внутривенно непосредственно после его разведения. Неиспользованный раствор утилизируют.	

Утилизация

Неполностью использованный раствор необходимо уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне

Тел.: + 49 6132 77 0

Факс: + 49 6132 72 0

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Берингер Ингельхайм»

125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3

Тел.: + 7 495 544 50 44

Факс: + 7 495 544 56 20

Электронная почта: info.ru@boehringer-ingenlheim.com

Республика Беларусь

Представительство партнерства с ограниченной ответственностью «EUROMARSH CORPORATION LP» (Великобритания) в Республике Беларусь

220123, г. Минск, ул. В. Хоружей, 22-1402

Тел./ Факс: + 375 17 242 16 40

Электронная почта: pv@euromarsh-corporation.com

Республика Казахстан

Филиал «Берингер Ингельхайм Фарма Геселлшафт м.б.Х»

050008, г. Алматы, пр. Абая, 52, БЦ «Innova Tower», 7 этаж

Тел.: + 7 727 250 00 77

Факс: + 7 727 244 51 77

Электронная почта: PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingenlheim.com

Республика Армения

ООО «Тонус-Лес»

0037, г. Ереван, ул. Варшавян, 2/1

Тел.: + 374 60 48 00 76

Электронная почта: Vigicare-BI_Armenia@pharmalex.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004755)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 29.02.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата АКТИЛИЗЕ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <http://eec.eaeunion.org/>