

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ревелиза®

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Ревелиза®

**Международное непатентованное наименование:** Алтеплаза

**Лекарственная форма:** Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

**Состав:** флакон с лиофилизатом содержит: *действующее вещество* – алтеплаза (rtPA) - 50,0 мг; *вспомогательные вещества:* аргинин, полисорбат 80, 2 М раствор ортофосфорной кислоты.

Флакон с растворителем содержит воду для инъекций - 50 мл. 1 мл восстановленного раствора содержит 1,0 мг алтеплазы.

**Описание**

*Лиофилизат* - аморфная масса от белого до белого со слегка желтоватым оттенком цвета.

*Растворитель* - прозрачная бесцветная жидкость без запаха.

*Восстановленный раствор* - прозрачный или слабо опалесцирующий, бесцветный или слегка желтоватого цвета раствор.

**Фармакотерапевтическая группа:** Фибринолитическое средство.

**Код АТХ:** B01AD02.

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Действующим веществом препарата Ревелиза® является алтеплаза - рекомбинантный тканевой активатор плазминогена, гликопротеин, который непосредственно активизирует превращение плазминогена в плазмин. После внутривенного введения алтеплаза остается относительно неактивной в системе циркуляции. Она активируется, связываясь с фибрином, что вызывает превращение плазминогена в плазмин и ведет к растворению сгустка фибрина.

Вследствие относительной специфичности в отношении фибрина, применение алтеплазы ведет к умеренному уменьшению уровня циркулирующего фибриногена, плазминогена и альфа-2-антиплазмина, который к 24 часам, как правило, восстанавливается более чем до 80 %. Значительное и длительное уменьшение уровня циркулирующего фибриногена отмечено лишь в редких случаях. Алтеплаза снижает смертность при остром инфаркте миокарда (при введении в первые 6-12 часов), улучшает прогноз при остром ишемическом инсульте (при введении в первые 3-4,5 часа) и оказывает лечебный эффект при острой тромбоэмболии легочной артерии.

## **Фармакокинетика**

Алтеплаза быстро выводится из кровотока и метаболизируется, главным образом, в печени (плазменный клиренс составляет 550-680 мл/мин.). Период полувыведения из плазмы ( $T_{1/2\alpha}$ ) составляет 4-5 минут, что означает, что через 20 минут в плазме остается менее 10 % от исходного количества алтеплазы. Показано, что для оставшейся дозы алтеплазы период полувыведения ( $T_{1/2\beta}$ ) составляет около 40 минут.

По результатам исследования препарата Ревелиза<sup>®</sup> выявлена двухстадийная фармакокинетика с первым пиком концентрации алтеплазы через 15 минут после начала введения, и вторым пиком в интервале 45-85 минут от начала введения препарата.  $AUC_{0-210}$  составил 233777,9 нг·мин/мл,  $C_{max}$  – 4190,1 нг/мл, соотношение  $C_{max}/AUC_{0-210} * 100\%$  составляло 1,69,  $T_{max}$  – 27,7 минут. Сравнительный анализ показал сопоставимость фармакокинетических профилей препарата Ревелиза<sup>®</sup> и референтного препарата «Актилизе<sup>®</sup>» (Boehringer Ingelheim, Германия).

## **Показания к применению**

1. Острый инфаркт миокарда в первые 12 часов от появления симптомов.
2. Массивная тромбоэмболия лёгочной артерии, сопровождающаяся нестабильной гемодинамикой. Этот диагноз должен быть, по возможности, подтверждён объективно, например, ангиографией лёгочной артерии или неинвазивным методом, таким как томография лёгких.
3. Острый ишемический инсульт в первые 4,5 часа от появления симптомов.

Лечение должно начинаться как можно раньше и после исключения внутричерепного кровоизлияния с помощью адекватного метода визуализации, например, компьютерной томографии (КТ) головного мозга.

## **Противопоказания**

Известная гиперчувствительность к действующему веществу (алтеплазе) или к любому вспомогательному веществу препарата.

Повышенный риск развития кровотечений:

- Обширное кровотечение в настоящее время или в течение предыдущих 6 месяцев, геморрагический диатез.
- Одновременное эффективное лечение пероральными антикоагулянтами, например, варфарином (международное нормализованное отношение >1,3).
- Заболевания центральной нервной системы в анамнезе (в том числе, новообразования, аневризма, хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге).
- Внутричерепное (в том числе субарахноидальное) кровоизлияние в настоящее время или в анамнезе, подозрение на наличие геморрагического инсульта.
- Тяжёлая неконтролируемая артериальная гипертензия.

- Обширное хирургическое вмешательство или обширная травма в течение предыдущих 3 месяцев, недавняя черепно-мозговая травма.
- Длительная или травматичная сердечно-легочная реанимация (> 2 мин), роды в течение 10 предшествующих дней, недавно произведенная пункция несжимаемого кровеносного сосуда (например, подключичной или яремной вены).
- Тяжёлые заболевания печени, в том числе, печёночная недостаточность, цирроз, портальная гипертензия (в том числе, варикозное расширение вен пищевода) и активный гепатит.
- Бактериальный эндокардит, перикардит.
- Острый панкреатит.
- Подтверждённая язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних 3 месяцев.
- Артериальные аневризмы, дефекты развития артерий или вен.
- Новообразование с повышенным риском развития кровотечения.

*В случае применения препарата для лечения острого инфаркта миокарда и острой тромбоэмболии лёгочной артерии, помимо вышеперечисленных, существуют следующие противопоказания:*

- Геморрагический инсульт или инсульт неизвестной этиологии в анамнезе.
- Ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение последних 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 внутримозгового кровоизлияния по данным КТ головного мозга и клинические симптомы внутримозгового кровоизлияния при нормальной КТ головного мозга.
- Появление симптомов ишемического инсульта более чем за 4,5 часа до начала инфузии или отсутствие точных сведений о времени начала симптомов.
- Быстрое улучшение состояния при остром ишемическом инсульте или слабая выраженность симптомов к началу инфузии.
- Тяжело протекающий инсульт (на основании клинических данных, например, если показатель NIHSS > 25 (National Institutes of Health Stroke Scale 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 предыдущих месяцев.
- Наличие в анамнезе инсульта любой этиологии у пациентов с сахарным диабетом.

- Применение гепарина в течение 48 часов до начала инсульта, если в данное время повышено активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).
- Количество 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 (внутривенного введения препаратов) для снижения артериального давления до этих границ.
- Содержание глюкозы в крови  $<2,77$  или  $>22,20$  ммоль/л.

Препарат Ревелиза<sup>®</sup> не показан для терапии острого инсульта у детей и подростков до 18 лет. Применение препарата у пациентов старше 80 лет (см. раздел «С осторожностью»).

### **С осторожностью**

В следующих случаях при назначении Ревелизы<sup>®</sup> следует тщательно оценить степень предполагаемой пользы и возможного риска кровотечения.

- Недавно выполненная внутримышечная инъекция или небольшие недавние вмешательства, такие как биопсия (иглой), пункция (иглой) крупных сосудов, непрямой массаж сердца при реанимации.
- Заболевания (не упомянутые в списке противопоказаний), при которых повышен риск кровотечения.
- Одновременный приём пероральных антикоагулянтов: лечение препаратом Ревелиза<sup>®</sup> возможно лишь в случае, если лабораторные изменения антикоагулянтной активности не являются клинически значимыми.

*При лечении острого инфаркта миокарда и острой тромбоэмболии лёгочной артерии следует дополнительно иметь в виду следующие особые предостережения и меры предосторожности.*

- Систолическое артериальное давление выше 160 мм рт. ст.
- Пожилой возраст, при котором может повышаться риск внутричерепного кровоизлияния. Поскольку у пациентов пожилого возраста вероятность положительного результата данного лечения также повышается, необходима тщательная оценка соотношения польза/риск.

*При лечении острого ишемического инсульта следует дополнительно иметь в виду следующие особые предостережения и меры предосторожности.*

Применение алтеплазы у пациентов с острым ишемическим инсультом, по сравнению с применением этого препарата по другим показаниям, сопровождается повышенным риском внутричерепного кровоизлияния, поскольку кровотечение происходит преимущественно в некротическую область. Это особенно следует принимать во внимание в следующих случаях:

- Все состояния, характеризующиеся высоким риском кровотечения.
- Наличие небольших бессимптомных аневризм церебральных сосудов.

- Позднее начало лечения.
- У пациентов, которым ранее проводилось лечение ацетилсалициловой кислотой или другими антиагрегантными средствами, возможен повышенный риск внутримозгового кровоизлияния, особенно, если применение Ревелизы<sup>®</sup> начато в более поздние сроки. При этом, применяемая доза алтеплазы не должна превышать 0,9 мг/кг (максимальная доза составляет 90 мг).
- У пациентов старше 80 лет, в сравнении с более молодыми пациентами, может повышаться риск мозгового кровоизлияния и снижаться общая польза лечения. Поэтому вопрос о применении Ревелизы<sup>®</sup> должен тщательно обдумываться и решаться индивидуально с учетом предполагаемого риска.

Лечение не следует начинать позднее, чем через 4,5 часа после появления симптомов инсульта, вследствие неблагоприятного соотношения польза/риск, из-за повышения риска кровотечения, а также снижения положительного эффекта лечения, начатого позже указанного срока и увеличения смертности у пациентов, получавших ранее ацетилсалициловую кислоту.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### *Беременность*

Опыт применения алтеплазы в периоды беременности и кормления грудью очень ограничен. В доклинических исследованиях 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 взвешивать соотношение между пользой и потенциальным риском.

#### *Период грудного вскармливания*

Вопрос о проникновении алтеплазы в грудное молоко не изучен. В связи с этим применение Ревелизы<sup>®</sup> в период беременности и кормления грудью не рекомендуется.

#### *Фертильность*

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

### **Способ применения и дозы**

Препарат Ревелиза<sup>®</sup> следует применять как можно раньше со времени возникновения симптомов следующих заболеваний.

#### **1. Инфаркт миокарда**

а) 90-минутный (ускоренный) режим дозирования для пациентов с инфарктом миокарда, у которых лечение может быть начато в течение 6 ч после появления симптомов: 15 мг – внутри-

венно струйно, затем 50 мг – внутривенно капельно в течение 30 минут с последующей инфузией 35 мг в течение 60 минут до достижения максимальной дозы 100 мг.

У пациентов с массой тела менее 65 кг суммарную дозу корректируют с учетом массы тела: 15 мг – внутривенно струйно, затем 0,75 мг/кг (максимум 50 мг) в течение 30 минут внутривенно капельно с последующей инфузией 0,5 мг/кг (максимум 35 мг) в течение 60 минут;

б) 3-часовой режим дозирования для пациентов, у которых лечение может быть начато в промежутке между 6 и 12 ч после появления симптомов: 10 мг – внутривенно струйно, затем 50 мг – внутривенно капельно в течение первого часа, с последующей внутривенной инфузией 10 мг в течение 30 минут, до достижения в течение 3 часов максимальной дозы 100 мг.

У пациентов с массой тела менее 65 кг суммарная доза не должна превышать 1,5 мг/кг.

Рекомендуемая максимальная доза Ревелизы® при остром инфаркте миокарда - 100 мг.

*Вспомогательная терапия:*

Вспомогательная антитромботическая терапия показана пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, согласно действующим международным рекомендациям.

## **2. Тромбозмболия лёгочной артерии**

Суммарная доза, составляющая 100 мг, должна быть введена в течение 2 часов в следующем режиме:

10 мг внутривенно струйно в течение 1-2 минут, затем 90 мг внутривенно капельно в течение 2 часов.

У пациентов с массой тела менее 65 кг суммарная доза не должна превышать 1,5 мг/кг.

*Вспомогательная терапия:*

После применения Ревелизы®, в том случае, когда значения АЧТВ менее чем в два раза превышают верхнюю границу нормы, должно быть начато (или продолжено) инфузионное введение гепарина. Доза гепарина должна обеспечивать поддержание АЧТВ между 50 и 70 секундами (значения должны превышать исходные в 1,5-2,5 раза).

## **3. Ишемический инсульт (острый период)**

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

Терапия должна быть начата как можно раньше, в течение 4,5 часов, после появления симптомов. Лечебный эффект зависит от времени начала терапии, то есть, чем раньше начато лечение, тем больше вероятность благоприятного результата.

*Вспомогательная терапия:*

Безопасность и эффективность указанного выше режима терапии, применяемого в сочетании с гепарином и ацетилсалициловой кислотой в первые 24 часа после возникновения симптомов,

изучены недостаточно. В связи с этим, в первые 24 часа после начала терапии Ревелизой® применения ацетилсалициловой кислоты или внутривенного введения гепарина следует избегать. Если применение гепарина требуется по другим показаниям (например, для профилактики тромбоза глубоких вен), его доза не должна превышать 10000 МЕ в день, при этом препарат должен вводиться подкожно.

### **Правила приготовления раствора для инфузий**

Приготовление раствора для инфузий должно проводиться в асептических условиях.

Содержимое флакона с лиофилизатом (50 мг) растворяют в полном объеме прилагаемого растворителя (вода для инъекций, 50 мл) с соблюдением правил асептики, чтобы получить раствор для инфузий, содержащий 1,0 мг/мл алтеплазы. Осторожно покачивают флакон до полного растворения порошка и выдерживают около 5 минут для осаждения появившейся пены. Визуально оценивают внешний вид раствора. Он должен быть прозрачным, бесцветным или желтоватого цвета и не содержать видимых механических включений. Восстановленный раствор следует использовать сразу после приготовления.

*Если инфузия по каким-либо причинам откладывается, допускается хранение приготовленного раствора при температуре от 2 до 8 °C – не более 24 часов без замораживания, при температуре от 15 до 25 °C – не более 8 часов, если приготовление раствора проводилось в контролируемых асептических условиях.*

Ответственность за условия и продолжительность хранения восстановленного раствора несет специалист, готовивший раствор. По окончании этого срока неиспользованный восстановленный раствор подлежит утилизации.

Восстановленный раствор может дополнительно разводиться стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций, при этом минимальное содержание алтеплазы должно составлять 0,2 мг/мл.

**Внимание!** Восстановленный раствор препарата *нельзя* дополнительно разводить водой для инъекций или растворами для инфузий на основе углеводов, например, декстрозы, а также смешивать с другими лекарственными средствами (в том числе, с гепарином) ни во флаконе для инфузии, ни в общей системе для внутривенного введения.

### **Побочное действие**

Частота побочных 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 (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Самой частой нежелательной реакцией, связанной с применением алтеплазы, являются кровотечения ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ : массивные кровотечения;  $> 1:10$ : любые кровотечения), приводящие к

снижению гематокрита и/или гемоглобина. Кровоизлияние может произойти в любой части или полости тела и привести к жизнеугрожающей ситуации, временной нетрудоспособности или летальному исходу. Большинство нарушений со стороны систем и органов при применении алтеплазы являются проявлением или последствием кровотечения.

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.

Указание о жировой эмболии, не наблюдавшейся в популяции пациентов, участвовавших в клинических исследованиях алтеплазы, основывается на спонтанном сообщении.

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

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:*

*Нечасто:* анемия.

*Врожденные, наследственные и генетические нарушения:*

*Нечасто:* разрыв артериовенозной мальформации с гематомой головного мозга.

*Нарушение со стороны органа зрения:*

*Редко:* кровоизлияния в глаза.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:*

*Часто:* желудочно-кишечные кровотечения (такие как желудочные кровотечения, кровотечение из язвы желудка, из прямой кишки, кровавая рвота, мелена, кровотечение из ротовой полости).

*Нечасто:* кровотечение из язвы грудного отдела пищевода, кровотечение из десен, рвота.

*Редко:* забрюшинное кровотечение (например, забрюшинная гематома), тошнота.



Тошнота и рвота могут быть также симптомами инфаркта миокарда.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:*

*Нечасто:* общая слабость, колющая боль за грудиной.

*Часто:* кровотечения в месте пункции или в месте инъекции (например, гематома в месте установки катетера, кровотечение в месте установки катетера).

*Нарушения со стороны иммунной системы:*

*Нечасто:* аллергический дерматит.

*Редко:* анафилактоидные реакции, обычно слабовыраженные, в отдельных случаях могут быть опасными для жизни; кожная сыпь, крапивница, бронхоспазм, ангионевротический отек, снижение АД, шок или любые другие реакции гиперчувствительности.

В случае развития этих реакций должна применяться общепринятая противоаллергическая терапия. Установлено, что у относительно большей части пациентов с подобными реакциями одновременно применялись ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Анафилактические реакции (в строгом смысле этого понятия, то есть, обусловленные IgE) при применении алтеплазы не известны.

*Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:*

*Неизвестно:* жировая эмболия.

*Необходимость в проведении хирургических и терапевтических процедур:*

*Неизвестно:* необходимость в трансфузиях.

*Лабораторные и инструментальные данные:*

*Часто:* повышение активности АСТ.

*Нечасто:* повышение активности АЛТ, тромбоцитопения.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:*

*Часто:* урогенитальные кровотечения (такие как гематурия, кровотечения из мочевыводящих путей).

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:*

*Нечасто:* кровотечения из дыхательных путей (кровотечение из области глотки, кровохарканье, носовое кровотечение), диспноэ.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:*

*Часто:* экхимозы.

*Нарушения со стороны сосудов:*

*Очень часто:* кровотечения (гематомы, единичные и множественные гематомы различной локализации).

*Нечасто:* артериальная гипотензия.

*Редко:* перикардальное кровотечение, эмболии, которые могут сопровождаться соответствующими последствиями со стороны затронутых внутренних органов, кровотечения в паренхиматозные органы (печеночные кровотечения, легочные кровотечения).

В сравнительных рандомизированных клинических исследованиях препаратов Ревелиза<sup>®</sup> и Актилизе<sup>®</sup> частота побочных эффектов, развившихся после применения Ревелизы<sup>®</sup>, не превышала частоту побочных эффектов, которые были зарегистрированы после применения Актилизе<sup>®</sup>.

### ***Применение при инфаркте миокарда***

*Нарушения со стороны сердца:*

*Нечасто:* реперфузионные аритмии (аритмия, экстрасистолия, фибрилляция предсердий, брадикардия, пароксизмальная желудочковая тахикардия, желудочковая аритмия, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия), атриовентрикулярная блокада от I степени до полной блокады, блокада правой ножки пучка Гиса, блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса, ранняя постинфарктная стенокардия, ухудшение течения хронической сердечной недостаточности, кардиогенный шок.

Реперфузионные аритмии могут привести к остановке сердца, угрожать жизни и потребовать применения общепринятой антиаритмической терапии.

### ***Применение при инфаркте миокарда и эмболии легочной артерии***

*Нарушения со стороны нервной системы:*

*Часто:* внутричерепные кровоизлияния (такие как кровоизлияние в головной мозг, церебральная гематома, геморрагический инсульт, геморрагическая трансформация инсульта, внутричерепная гематома, субарахноидальное кровоизлияние).

### ***Применение при ишемическом инсульте (острый период)***

*Нарушения со стороны нервной системы:*

*Часто:* внутричерепные кровоизлияния (такие как кровоизлияние в головной мозг, церебральная гематома, геморрагический инсульт, геморрагическая трансформация инсульта, внутричерепная гематома, субарахноидальное кровоизлияние). Основным нежелательным явлением были симптоматически выраженные внутричерепные кровоизлияния (их частота достигала 10 %). Роста частоты осложнений или общей смертности установлено не было.

### **Передозировка**

Несмотря на относительную специфичность воздействия алтеплазы на фибрин, передозировка может привести к клинически значимому снижению уровня фибриногена и других факторов свёртывания крови. В большинстве случаев достаточно прекратить введение препарата и ожидать физиологического восстановления этих факторов. Однако, если развивается серьёзное

кровотечение, рекомендуются инфузии свежзамороженной плазмы или свежей крови; при необходимости можно назначить синтетические антифибринолитические средства.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Специальных исследований взаимодействия Ревелизы® с другими лекарственными препаратами, обычно применяемыми при остром инфаркте миокарда, не проводилось. Применение лекарственных средств, влияющих на свёртывание крови или изменяющих функцию тромбоцитов, до, во время или после инфузии препарата Ревелиза® может увеличить риск кровотечения.

Одновременное применение ингибиторов АПФ может повысить риск анафилактических реакций.

### **Особые указания**

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

### Общие меры предосторожности

#### *Гиперчувствительность*

После однократной инфузии алтеплазы устойчивого образования антител к рекомбинантному человеческому тканевому активатору плазминогена не наблюдалось. В редких случаях (менее 0,1%) наблюдалось транзиторное образование антител к препарату (в низких титрах), но клиническая значимость этого феномена не установлена.

Систематизированного опыта повторного применения алтеплазы не имеется.

Анафилактические реакции, связанные с применением алтеплазы, возникают редко и могут вызываться гиперчувствительностью к действующему или к любому вспомогательному веществу препарата. В случае развития анафилактической реакции, инфузию следует прекратить и назначить соответствующее лечение. Особого внимания требуют пациенты, одновременно получающие ингибиторы АПФ (см. раздел «Побочное действие»).

#### *Кровотечение*

Наиболее частым осложнением терапии алтеплазой является кровотечение, способствовать которому может одновременное применение гепарина. Поскольку алтеплаза 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, инъекций и разрезов). Следует избегать

использования жёстких катетеров, внутримышечных инъекций и необоснованных инвазивных манипуляций во время лечения препаратом Ревелиза®.

В случае возникновения тяжёлого кровотечения, в особенности церебрального, фибринолитическая терапия, а также применение гепарина должны быть немедленно прекращены.

Если в течение 4 часов до начала кровотечения применялся гепарин, следует рассмотреть вопрос о целесообразности его замены протамина сульфатом.

В редких случаях, когда указанные консервативные меры являются неэффективными и кровотечение продолжается, может быть показано переливание препаратов крови. Введение криопреципитата, свежезамороженной плазмы и тромбоцитарной массы может быть назначено в соответствии с клиническими и лабораторными показателями, определяемыми повторно после каждого введения. Инфузию криопреципитата желательнее проводить до достижения содержания фибриногена 1,0 г/л. Можно рассмотреть возможность применения антифибринолитических средств, например, транексамовой кислоты, однако специальных исследований не проводилось.

При остром инфаркте миокарда и тромбоэмболии лёгочной артерии не следует применять препарат в дозе, превышающей 100 мг, а при остром ишемическом инсульте – в дозе более 90 мг, так как повышается риск внутричерепного кровоизлияния.

***При лечении острого инфаркта миокарда следует дополнительно иметь в виду следующие особые предостережения и меры предосторожности.***

#### *Аритмии*

Коронарный тромболитизис может привести к аритмии, связанной с реперфузией.

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

#### *Антагонисты гликопротеиновых П2/П3 рецепторов*

Сопутствующее применение антагонистов гликопротеиновых П2/П3 рецепторов повышает риск кровотечения.

#### *Тромбоэмболии*

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

***При лечении острого ишемического инсульта следует дополнительно иметь в виду следующие особые предостережения и меры предосторожности.***

Лечение должно проводиться врачом, имеющим навыки и опыт оказания интенсивной неврологической помощи, в условиях специализированного отделения, имеющего возможность

проведения всего комплекса нейровизуализационных исследований. Необходимо контролировать артериальное давление (АД) во время введения Ревелизы® и в течение 24 часов после его окончания. При повышении систолического АД выше 180 мм рт. ст. или диастолического АД выше 105 мм рт. ст. рекомендуется внутривенное введение антигипертензивных препаратов.

Лечебный эффект снижается у пациентов, перенесших ранее инсульт, или при наличии неконтролируемого сахарного диабета. У таких пациентов соотношение польза/риск считается менее благоприятным, хотя всё же польза превышает риск.

У пациентов с инсультом легкой степени тяжести риск превышает ожидаемую пользу, поэтому применение препарата Ревелиза® не рекомендуется.

У пациентов с тяжёлой формой инсульта повышен риск внутричерепного кровотечения и летального исхода, в этих случаях препарат Ревелиза® применять не следует.

У пациентов с обширными инфарктами мозга повышен риск неблагоприятного исхода, в том числе, выраженного внутримозгового кровоизлияния и летального исхода. В таких случаях следует тщательно оценивать риск и пользу проведения терапии.

При инсульте вероятность благоприятного результата лечения снижается с увеличением возраста, а также по мере увеличения степени тяжести инсульта и при повышенном содержании глюкозы в крови.

Препарат не следует применять у пациентов старше 80 лет, в случае тяжёлого инсульта (по клиническим данным или по данным визуализирующих исследований) и в тех случаях, когда исходные значения содержания глюкозы в крови составляют  $<2,77$  ммоль/л или  $>22,20$  ммоль/л.

Реперфузия ишемизированной области может привести к отёку мозга в зоне инфаркта. Из-за повышенного риска геморрагий антиагреганты не следует назначать в течение первых 24 часов после проведения тромболитического лечения с помощью препарата Ревелиза®.

Опыт применения препарата Ревелиза® у детей отсутствует.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Не применимо. Препарат предназначен для терапии urgentных состояний.

#### **Форма выпуска**

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 50 мг в комплекте с растворителем.

По 50 мг действующего вещества во флаконы из стекла 1 гидролитического класса, укупоренные пробками резиновыми лиофильными с обкаткой колпачками алюминий-пластиковыми с контролем первого вскрытия.

По 50 мл растворителя (воды для инъекций) во флаконы из стекла 1 гидролитического класса, укупоренные пробками резиновыми с обкаткой колпачками алюминий-пластиковыми с контролем первого вскрытия

По 1 флакону с лиофилизатом и растворителем вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона для потребительской тары по ГОСТ 7933-89 или импортного, снабженную картонным разделителем.

Для контроля первого вскрытия клапаны пачки фиксируют самоклеящимися этикетками.

#### **Условия хранения**

В защищённом от света месте, при температуре от 2 до 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

Лиофилизата – 3 года, растворителя – 3 года.

Не применять комплект после окончания срока годности.

#### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

#### **Держатель регистрационного удостоверения**

АО «ГЕНЕРИУМ»,

Российская Федерация, 601125, Владимирская обл., Петушинский район,  
пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

#### **Производитель**

АО «ГЕНЕРИУМ»

Российская Федерация, 601125, Владимирская обл., Петушинский район,  
пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

#### **Организация, принимающая претензии от потребителей**

АО «ГЕНЕРИУМ»,

Российская Федерация, 601125, Владимирская обл., Петушинский район,  
пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

Представитель  
АО «ГЕНЕРИУМ»



Рябцева С.М.