

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату:
Актилізе®
(Actilyse®)

Загальна характеристика:

міжнародна назва: альтеплазе;

основні фізико-хімічні властивості: біла з жовтуватим відтінком маса з майже невідчутним запахом;

склад: 1 флакон порошку для приготування інфузійного розчину містить рекомбінантний людський активатор Плазміногену тканинного типу – 50 мг.

1 флакон розчинника містить стерильну воду для ін'єкцій – 50 мл;

допоміжні речовини: L-аргінін, фосфорна кислота, полісорбат 80.

Форма випуску. Порошок для приготування інфузійного розчину по 50 мг у флаконі з розчинником по 50 мл у флаконі.

Фармакологічна група. Тромболітичний засіб.

Фармакологічні властивості. Діючою речовиною Актилізе є гліко-протеїн, який перетворює плазміноген безпосередньо в плазмін. При внутрішньовенному введенні Актилізе залишається відносно неактивним у кровоносній системі.

Після одного зв'язування з фібрином він діє, викликаючи перетворення плазміногену в плазмін, що призводить до розчинення фібринового згустку.

У дослідженні, яке включало більше 40 000 пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (GUSTO), введення 100 мг Актилізе протягом 90 хв. з супутньою в/в інфузією гепарину призводить до зниження смертності через 30 днів (6.3%) у порівнянні із введенням стрептокінази – 1,5000,000 Од за 60 хв, з п/ш або в/в гепарином (7.3%). У пацієнтів, які отримували Актилізе, відзначено більш високий рівень прохідності судин, зв'язаних з інфарктом, через 60 і 90 хв, після тромболізу, ніж у пацієнтів, які отримували стрептокіназу. На 180 хвилині і пізніше різниця в рівні прохідності не встановлена.

30-добова смертність знижується у порівнянні з пацієнтами, які не піддавалися тромболітичній терапії.

Знижується виділення альфа-гідроксибутират-дегідрогенази. Загальна вентрикулярна функція так само, як і регіональна рухливість стінок менше порушені, у порівнянні з пацієнтами, які не піддавалися тромболітичній терапії.

Плацебоконтрольоване дослідження із 100 мг Актилізе протягом 3 годин показало зниження 30-добової смертності у порівнянні з пацієнтами, які отримували плацебо протягом 6-12 годин після виникнення симптомів.

У разі наявності очевидних ознак інфаркту міокарда, лікування, розпочате у період до 24 годин після виникнення симптомів, все ще може бути успішним.

У пацієнтів з гострою поширеною емболією легень з гемодинамічною нестабільністю, тромболітичне лікування Актилізе призводить до швидкого зниження розмірів тромбу та зниження тиску у легеневій артерії. Дані щодо смертності не надані.

Клінічні дослідження гострого ішемічного інсульту показали, що лікування Актилізе протягом 3-х місяців призвело у значній більшості пацієнтів (приблизно 15%) до відсутності або мінімальної наявності ураження у порівнянні з плацебо, у той час, як інсульт, який призводить до інвалідності, та смертність не були частішими.

У зв'язку з відносною фібринспецифічністю Актилізе у дозі 100 мг, призводить до незначного зниження рівня циркулюючого фібриногену до 60% протягом 4 годин, який звичайно повертається до більше, ніж 80% через 24 години. За 4 години плазміноген та альфа-2-антиплазмін знижуються до близько 20% і 35%, відповідно, зростає знову до більше, ніж 80% через 24 години. Значне та тривале зниження рівня циркулюючого фібриногену спостерігається лише у декількох пацієнтів.

Не припускається, що Актилізе є антигенним.

Фармакокінетика. Актилізе швидко виводиться із кровоносного русла і метаболізується, головним чином, печінкою (кліренс плазми 550-680 мл/хв).

Показання до застосування.

1. Тромболітичне лікування при гострому інфаркті міокарда:

- 90-хвилинний (підсилений) дозовий режим (див. Спосіб застосування та дози) для пацієнтів, лікування яких може початися протягом 6 годин після виникнення симптомів.
- 3-годинний дозовий режим (див. Спосіб застосування та дози) для пацієнтів, лікування яких може початися протягом 6-12 годин після виникнення симптомів.

Доведено, що Актилізе знижує 30-добову смертність у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда.

2. Тромболітичне лікування при гострій поширеній тромбоемболії легень з гемодинамічною нестабільністю. По можливості діагноз повинен бути підтверджений об'єктивними методами, такими, як пульмонарна ангіографія, або процедурами, які не передбачають втручання, такими, як сканування легень. Клінічні дослідження щодо смертності та пізньої захворюваності, пов'язані з легеневою емболією, не проводилися.

3. Тромболітичне лікування гострого ішемічного інсульту. Лікування повинно починатися тільки протягом перших 3-х годин після виникнення симптомів інсульту і після виключення внутрішньочерепного крововиливу за допомогою придатних методів, таких як комп'ютерна томографія черепа (КТ).

Спосіб застосування та дози. Актилізе слід застосовувати як можна скоріше після виникнення симптомів.

В асептичних умовах вміст флакона для ін'єкцій Актилізе розчиняється водою для ін'єкцій до концентрації 1 мг Актилізе/мл, потім вводиться внутрішньовенно.

Утворений розчин можна надалі розчинити стерильним фізіологічним сольовим розчином (0,9%) до мінімальної концентрації, що становить 0,2 мг/мл.

1. Інфаркт міокарда

а) 90-хвилинний (підсилений) дозовий режим для пацієнтів, лікування яких може розпочатися протягом 6 годин після виникнення симптомів: 15 мг як внутрішньовенний болюс, 50 мг як інфузія протягом 30 хвилин, потім інфузія 35 мг протягом 60 хвилин до максимальної дози 100 мг.

У пацієнтів вагою, меншою за 65кг, загальну дозу слід відрегулювати щодо маси: 15 мг як внутрішньовенний болюс та 0,75 мг/кг маси тіла протягом 30 хвилин (максимум 50 мг), потім інфузія 0,5 мг/кг протягом 60 хвилин (максимум 35 мг).

б) 3-годинний дозовий режим для пацієнтів, лікування яких може початися протягом 6-12 годин після виникнення симптомів: 10 мг як внутрішньовенний болюс, 50 мг як внутрішньовенна інфузія протягом першої години, потім інфузія 10 мг протягом 30 хвилин до максимальної дози 100 мг протягом 3 годин.

У пацієнтів вагою менше 65 кг загальна доза не повинна перевищувати 1,5 мг/ кг. Максимально допустима доза Актилізе становить 100 мг.

Допоміжна терапія:

Ацетилсаліцилову кислоту слід застосовувати якомога скоріше після виникнення симптомів та продовжувати прийом протягом перших місяців після інфаркту міокарда. Рекомендована доза становить 160-300 мг/день.

Супровідно слід вводити гепарин протягом 24 годин і довше (не менше, ніж 48 годин при підсиленому дозовому режимі). Рекомендовано розпочинати з вихідного внутрішньовенного болюсу 5,000 одиниць перед тромболітичною терапією та продовжувати з інфузією 1.000 одиниць/година. Дозу гепарину слід регулювати відповідно повторним визначенням аРРТ значень від 1.5 до 2.5 – кратно від вихідного значення.

2. Легенева емболія

Загальну дозу 100 мг слід ввести протягом 2 годин. Найбільшим є досвід застосування при такому дозовому режимі:

10 мг як внутрішньовенний болюс протягом 1-2 хвилин,

90 мг як внутрішньовенна інфузія протягом 2 годин.

У пацієнтів вагою менше 65 кг, загальна доза не повинна перевищувати 1,5мг/кг.

Допоміжна терапія:

Після застосування Актилізе слід почати (або продовжити) лікування гепарином, коли аРТТ значення є меншим подвійної верхньої межі від норми. Інфузію слід регулювати відповідно повторним визначенням аРРТ значень від 1.5 до 2.5 – кратно від вихідного значення.

3. Ішемічний інсульт

Рекомендована доза становить 0,9 мг/кг (максимум 90 мг), вводиться інфузійно протягом 60 хвилин з 10% загальної дози, призначеними як вихідний внутрішньовенний болюс.

Допоміжна терапія:

Безпека та ефективність цього режиму при супровідному застосуванні гепарину і аспірину в перші 24 години після виникнення симптомів системно не досліджувалися. Якщо гепарин необхідно застосовувати за іншими показаннями (наприклад, запобігання глибокому тромбозу вен), доза не повинна перевищувати 5,000 одиниць, які вводять підшкірно двічі на день. Застосування малих доз аспірину може бути призначено для покращання тривалих наслідків, але його не слід починати в перші 24 години після лікування Актилізе.

Побічна дія. Найбільш поширеною побічною реакцією, пов'язаною з Актилізе, є кровотеча, яка призводить до зниження гематокриту та/або показника гемоглобіну. Типи кровотеч, пов'язаних з тромболітичною терапією, можуть бути розподілені на дві основні категорії:

- поверхневі кровотечі, звичайно з пункцій або ушкоджених кров'яних судин;
- внутрішні кровотечі у шлунково-кишковому або сечостатевому трактах, заочеревинному просторі, ЦНС або кровотечі з паренхіматозних органів.

У клінічних дослідженнях з Актилізе зрідка спостерігалася значна втрата крові при інтестинальній, урогенітальній або заочеревинній кровотечі.

Синці, носова та гінгівальна кровотечі спостерігаються частіше, але звичайно не потребують ніякого специфічного втручання. У дослідженнях, де пацієнтів лікували згідно із звичайними клінічними схемами, тобто без гострої катетеризації лівих відділів серця, зрідка може виникнути необхідність у переливанні крові. Рідко (менше 1%) сповіщалося про внутрішньочерепні кровотечі.

При виникненні потенційно небезпечної геморагії, особливо церебральної геморагії, фібринолітичну терапію необхідно припинити.

Проте, в цілому, немає необхідності заміщення факторів коагуляції через короткий напівперіод існування та мінімальний ефект системних факторів коагуляції. Більшості пацієнтам з кровотечею можна надати допомогу перериванням тромболітичної та антикоагуляційної терапії, об'ємом заміщення та мануального тиску. Якщо протягом 4 годин після виникнення кровотечі застосовувався гепарин, слід розглянути протамін. Деяким пацієнтам, які недостатньо реагують на ці консервативні заходи, можна призначити виважене застосування продуктів переливання. Слід розглянути переливання кріопреципінату, свіжозамороженої плазми і тромбоцитів при клінічних та лабораторних повторних дослідженнях після кожного введення. При кріопреципінатній інфузії бажано досягнути рівня фібриногену 1г/л. Як остання альтернатива, підходять антифібринолітичні агенти.

Рідко лікування Актилізе може призвести до емболізації кристалами холестерину або тромболітичної емболізації. У задіяних органах це може призвести до відповідних наслідків (наприклад, порушення функції нирок у

випадку залучення нирок).

У пацієнтів, які отримували Актилізе при інфаркті міокарда, успішна реперфузія часто супроводжується аритміями. Це може потребувати застосування загальноприйнятої антиаритмічної терапії.

Рідко повідомлялося про нудоту, блювання, зниження кров'яного тиску та підвищення температури. Ці реакції можуть також виникати як супровідні симптоми інфаркту міокарда.

Рідко повідомлялося про анафілактоїдні реакції (уртикарія, бронхоспазм, гіпотензія). Причинний взаємозв'язок не встановлений. Клінічно значуще утворення антитіл після прийому Актилізе не спостерігається. Алергічні реакції з Актилізе невідомі.

Протипоказання. В цілому, існують такі протипоказання:

Як усі тромболітичні агенти, Актилізе не слід застосовувати у випадках високого ризику геморагії, таких як:

- виявлений геморагічний діатез;
- у пацієнтів, які отримують оральні антикоагулянти, наприклад, натрію варфарин;
- існуюча або недавня серйозна або небезпечна кровотеча;
- геморагічна ретинопатія, наприклад при діабеті (порушення зору можуть вказувати на геморагічну ретинопатію);
- недавній (менше, ніж 10 діб) травматичний внутрішній масаж серця, пологи, недавня пункція нестискуваних кров'яних судин (наприклад, пункція підключичної чи яремної вен);
- серйозна артеріальна гіпертензія, що не контролюється;
- бактеріальні ендокардити, перикардити;
- гострий панкреатит;
- виявлена шлунково-кишкова виразкова хвороба протягом останніх 3 місяців, езофагальні варикози, артеріальна аневризма, артеріальні/венозні вади розвитку;
- новоутворення з підвищеним ризиком кровотечі;
- серйозні захворювання печінки, що включають гепатичні порушення, цироз, портальна гіпертензія (езофагальні варикози) та гепатит;
- значна хірургічна операція або значна травма за останні 10 днів;
- наявність попереднього інсульту (це стосується показань при інфаркті міокарда та легеневій емболії, щодо показань при ішемічному інсульті див. далі) або захворювання центральної нервової системи (тобто новоутворення, аневризма, внутрішньочерепна або спінальна хірургічна операція).

При гострому ішемічному інсульті додаються такі протипоказання:

- існування або виникнення внутрішньочерепної геморагії;
- підозра щодо субарахноїдальної геморагії;
- епілептичний напад при виникненні симптомів інсульту;
- наявність попереднього інсульту або серйозна травма голови протягом останніх 3 місяців;
- введення гепарину протягом 48 годин перед виникненням симптомів інсульту з існуючим підвищенням парціального часу активації тромбопластину (aPTT);
- кількість тромбоцитів становить менше, ніж 100,000/мм³.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Ризик кровотечі може збільшитися при застосуванні похідних кумарину, інгібіторів агрегації тромбоцитів, гепарину та інших агентів, які впливають на коагуляцію.

Передозування. Незважаючи на відносну фібринову специфічність, після передозування може виникнути клінічно значуще зниження фібриногену та інших компонентів коагуляції крові. У більшості випадків достатньо очікувати фізіологічної регенерації цих факторів після завершення лікування Актилізе. Проте, якщо виникає сильна кровотеча, рекомендується інфузія свіжозамороженої плазми або свіжої крові, а в разі необхідності можна ввести синтетичні антифібринолітики.

Особливості застосування. У цілому слід дотримуватись таких застережень. Ризик внутрішньомозкової геморагії збільшується у літніх пацієнтів. Виходячи з того, що терапевтичний ефект зростає також у літніх пацієнтів, слід ретельно визначати співвідношення ризик/ користь.

На наш час існує обмежений досвід застосування Актилізе у дітей.

Як і для усіх тромболітиків, слід ретельно визначати очікуваний терапевтичний ефект відносно можливого ризику, особливо у пацієнтів з:

- незначними недавніми втручаннями, такими як біопсія, пункція основних судин, внутрішньом'язові ін'єкції, масаж серця при реанімації;
- станами з підвищеним ризиком геморагії, які не вказані у протипоказаннях.

Не слід застосовувати дози, які перевищують 100 мг Актилізе, тому що це пов'язане із посиленням внутрішньочерепної кровотечі.

Досвід повторного застосування Актилізе обмежений. Вважають, що Актилізе не спричиняє анафілактичних реакцій. При виникненні анафілактичної реакції необхідно припинити інфузію та розпочати відповідне лікування.

Застосування жорсткого катетера не допускається.

Як доповнення до вищевказаних застережень, при лікуванні гострого ішемічного інсульту слід пильно визначати очікуваний терапевтичний ефект по відношенню до можливого ризику у таких випадках:

- існує підвищений ризик внутрішньочерепної геморагії. (Лікування слід обмежити до сприятливих умов, які зможуть забезпечити відповідне визначення та надання допомоги при внутрішньочерепній геморагії.);
- пацієнти літнього віку (наприклад, старші 75 років) а/або з артеріальною фібриляцією можуть мати підвищений ризик інсульту, що призводить до інвалідності, або смерті;
- пацієнти з тяжкими інсультами, виявленими клінічно, або з ознаками поширеного інфаркту за КТ шкалою (тобто більше третини поверхні середньої церебральної артерії, ефекти маси, зрушення середньої лінії) можуть мати підвищений ризик інсульту, що призводить до інвалідності, або смерті, та/або – до серйозної внутрішньочерепної геморагії;
- у пацієнтів після недавнього прийому оральних антикоагулянтів або гепарину слід отримати параметри коагуляції крові, потім можна розпочати лікування Актилізе відносно тим параметрам, проте

інфузію необхідно припинити, якщо ідентифіковано протромбіновий час до лікування (PT) > 15 сек, або підвищення парціального часу тромбоплазміну (aPTT).

Вагітність та лактація. Існує дуже обмежений досвід застосування Актилізе у період вагітності та лактації. У випадках гострих захворювань, що загрожують життю, слід визначити користь відносно потенціального ризику.

Умови та строки зберігання. Препарат зберігати при кімнатній температурі, у недоступному для дітей місці.

Ліофілізовану речовину зберігати у темному, захищеному від світла місці.

Готовий розчин може зберігатися у холодильнику до 24 годин, або до 8 годин при температурі, що не перевищує 25° С.

Строк зберігання. 36 місяців

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. Порошок для приготування інфузійного розчину по 50 мг у скляному флаконі №1 з розчинником по 50 мл у скляному флаконі №1.

Виробник. Берінгер Інгельхайм Фарма КГ, Німеччина – підрозділ Берінгер Інгельхайм Інтернешнл ГмБХ.

Адреса. Bingerstraße 173,
D-55216, Ingelheim am Rhein, Germany.

**Директор Державного фармакологічного центру МОЗ України,
член-кор АМН України** **О.В. Стефанов**