

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### АКТОВЕГІН

(ACTOVEGIN®)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* 1 мл препарату містить: депротеїнізованого гемодеривату із крові телят у вигляді Актовегіну концентрату, 40 мг сухої маси;

*допоміжні речовини:* натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* розчин жовтуватого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему крові та гемопоез. Інші гематологічні засоби. Код АТХ В06А В.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

**Механізм дії.** Для препарату Актовегін властиві три основні групи ефектів: метаболічна, нейропротекторна та мікроциркуляторна. Інозитолфосфат-олігосахариди (ІФО), які входять до складу препарату Актовегін, відповідальні за покращення утилізації та поглинання кисню, а також за покращення енергетичного метаболізму та поглинання глюкози. Така дія потенційно може приносити користь після уражень або пошкоджень тканин та органів, зокрема головного мозку, і знижувати утворення лактату.

Визначено кілька шляхів, якими здійснюється нейропротекторний механізм дії препарату: Актовегін зменшує апоптоз, індукований бета-амілоїдними пептидами (Аβ25-35). Бета-амілоїдні пептиди виступають в ролі тригерів у ряді молекулярних та клітинних процесів, в тому числі при оксидативному стресі і запаленні, що в результаті зумовлює загибель нейрональних клітин, а це, в свою чергу, призводить до порушення пам'яті та когнітивних функцій.

Ядерний фактор каппа В (NF-κB) виконує численні функції у процесах як у центральній, так і в периферичній нервовій системі. Він регулює процес запалення, яке погіршує перебіг дегенеративних та судинних захворювань, і є фактором, який залучений до формування больового синдрому, до процесів навчання, пам'яті та нейропротекції.

Актовегін дозозалежно активує репортерний ген експресії NF-KB, і ця транзиторна активація може щонайменше частково пояснити нейропротекторні властивості препарату Актовегін.

Інший важливий механізм дії Актовегіну пов'язаний з ядерним ферментом полі (АДФ-рибоза)-полімеразою (ПАРП). ПАРП відіграє важливу роль у виявленні одноланцюгових розривів ДНК та у їх репарації, проте надмірна активація цього ферменту може спричиняти в клітині процеси, які призводять до завершення оксидативного метаболізму. Ці процеси в кінцевому результаті можуть призвести до загибелі клітини внаслідок вичерпання запасів енергії. Виявлено, що Актовегін знижує активність ПАРП, що покращує функціонування та оптимізує морфологічну структуру центральної та периферичної нервової системи.

Позитивний вплив препарату Актовегін на мікроциркуляцію зумовлений такими його ефектами, як збільшення швидкості кровотоку в капілярах, зменшення перикапілярної зони та зниження тону гладких м'язів прекапілярних артеріол і капілярних сфінктерів, зниження артеріоло-венулярного шунтування крові зі збільшенням кровотоку в капілярному руслі та посилення функції ендотеліальної оксидсинтази мікроциркуляторного русла.

Різні параметри в дослідженнях на тваринах та клінічних дослідженнях показали настання ефекту не пізніше ніж через 30 хвилин після введення. Максимальний ефект досягається через 3 години після парентерального або перорального застосування (2-6 годин).

#### *Клінічна ефективність та безпека.*

Розлади мозкового кровообігу, в тому числі постінсультні когнітивні порушення та деменція. Препарат Актовегін продемонстрував позитивний ефект в симптоматичному лікуванні деменції та пов'язаних з деменцією станів у понад 450 пацієнтів в рамках кількох невеликих рандомізованих клінічних досліджень. Була продемонстрована ефективність порівняно з плацебо щодо кінцевих точок, які стосувались когнітивних функцій, повсякденної активності та загальної клінічної відповіді, в той час як статистично значущого покращення в швидкості когнітивних процесів виявлено не було.

В рамках 12-місячного рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого дослідження з оцінкою безпеки та ефективності ефект препарату Актовегін у пацієнтів з постінсультними когнітивними порушеннями порівнювали з плацебо. Було рандомізовано 503 пацієнти (250 пацієнтів отримували препарат Актовегін) в період від 5-го до 7-го дня після виникнення ішемічного інсульту. 6-місячний період лікування включав до 20 інфузій (2000 мг щоденно) з подальшим прийомом препарату у формі таблеток (2 таблетки по 200 мг три рази на добу), після чого проводилось 6-місячне лікування-спостереження, протягом якого пацієнтів вели відповідно до стандартної клінічної практики. Через 6 та 12 місяців у пацієнтів, які отримували препарат Актовегін, відзначались статистично значущі зміни в кількості балів за розширеною когнітивною підшкалою шкали оцінки хвороби Альцгеймера (ADAS-cog) та за Монреальською шкалою оцінки когнітивних функцій (MoCA) у порівнянні з пацієнтами, які отримували плацебо. Через 3, 6 та 12 місяців більша частина пацієнтів групи Актовегіну, відповідала визначенню таких, що відповіли на терапію за шкалою ADAS-cog. Частота серйозних небажаних явищ та смертельних випадків була подібною в обох групах лікування. Загальна частота повторного ішемічного інсульту протягом дослідження була в передбачуваних для цієї популяції пацієнтів межах, однак дещо вища частота спостерігалась в групі, що отримувала препарат Актовегін, порівняно з групою плацебо.

Порушення периферичного кровообігу та їхні наслідки. Приблизно 190 пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій отримували лікування препаратом Актовегін впродовж періоду від 10 до 42 днів в рамках кількох невеликих порівняльних рандомізованих досліджень,

в яких було показано короткострокову перевагу інфузій препарату Актотегін порівняно з плацебо. Покращення у вигляді збільшення відстані ходьби на 35–42% продемонстровано в групі, що отримувала препарат Актотегін, порівняно з групою плацебо.

У 6-місячному рандомізованому подвійно сліпому плацебо-контрольованому дослідженні ефективність та безпеку застосування актовегіну пацієнтам з порушеннями периферичного артеріального кровообігу ІІб стадії по Фонтейну (кульгавість на відстані < 200 м) порівнювали з плацебо. Всього 366 суб'єктів отримували внутрішньовенні інфузії актовегіну (1200 мг/добу) (n = 184) або плацебо (n 182) на добу протягом 2 тижнів, а потім – по 2 таблетки актовегіну (1200 мг/добу) або плацебо 3 рази на добу протягом наступних 10 тижнів. 12-тижневий період спостереження без досліджуваного лікування слідував за курсом лікування для проведення оцінки стійкої ефективності після лікування, а також безпеки. Лікувальний ефект актовегіну був кращим за ефект плацебо щодо збільшення початкової відстані настання кульгавості та абсолютної відстані настання кульгавості на 2 та 12 тижнях та зберігається ще протягом 12 тижнів після завершення лікування. Результати цього дослідження показали, що актовегін (12-тижневе лікування), застосований спочатку внутрішньовенно (2 тижні в дозі 1200 мг/добу), а потім перорально (10 тижнів у дозі 1200 мг/добу) пацієнтам з порушеннями периферичного артеріального кровообігу (стадія ІІб по Фонтейну), має прийнятний профіль безпеки та переносимості.

В рамках відкритого рандомізованого дослідження 60 пацієнтів з великими трофічними виразками нижніх кінцівок на фоні венозної недостатності отримували стандартну схему терапії з додаванням препарату Актотегін або без такого. Препарат Актотегін вводився у вигляді щоденних внутрішньовенних інфузій по 250 мл 10% розчину впродовж 4 тижнів. Середній час загоєння виразок становив 31 день (в групі, що отримувала препарат Актотегін) та 42 дні (в групі, що не отримувала препарат Актотегін). Покращення в кількості балів за шкалою інтенсивності болю порівняно з вихідним рівнем спостерігалось в обох групах, зокрема в групі, що отримувала препарат Актотегін, відзначалось зменшення кількості балів з 4,47 до 1,77, а в іншій досліджуваній групі – з 4,13 до 2,07.

Діабетична полінейропатія (ДПН). В дослідженні, в якому взяло участь 70 пацієнтів з діабетичною полінейропатією, були продемонстровані статистично значущі зміни у відстані ходьби, швидкості проведення нервового імпульсу та больовій чутливості у пацієнтів, що отримували лікування препаратом Актотегін, порівняно з групою плацебо. Різниця у терапевтичному ефекті порівняно з плацебо становила приблизно 6,5 м у відстані ходьби, 0,9 м/с в швидкості проведення нервового імпульсу та 6,8 бала за шкалою больової чутливості (за 100-бальною шкалою).

В рамках 6-місячного подвійного сліпого, рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження з оцінкою профілю безпеки та ефективності 567 пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та з симптоматичною діабетичною дистальною полінейропатією отримували 20 внутрішньовенних інфузій препарату Актотегін (2000 мг/добу) (n = 281) або плацебо (n = 286) один раз на добу впродовж максимум 36 днів, після чого отримували по 3 таблетки препарату Актотегін (1800 мг/добу) або плацебо три рази на добу впродовж 140 днів. При застосуванні препарату Актотегін спостерігався кращий ефект порівняно з плацебо при оцінці первинної кінцевої точки за шкалою загальної оцінки симптомів (TSS), включаючи позитивні нейропатичні больові симптоми, печіння, парестезію та оніміння стоп чи ніг. Між групою лікування та контрольною групою не було виявлено значущих відмінностей у розповсюдженні небажаних явищ.

*Фармакокінетика.*

За допомогою фармакокінетичних методів неможливо вивчити фармакокінетичні характеристики препарату Актовегін (абсорбція, розподіл та елімінація активних інгредієнтів), оскільки він складається тільки з фізіологічних компонентів, які зазвичай наявні в організмі.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

- Лікування захворювань головного мозку судинного генезу, у тому числі постінсультних когнітивних порушень та деменції.
- Лікування порушень периферичного (артеріального, венозного) кровообігу та їх ускладнень (артеріальна ангіопатія, венозна трофічна виразка).
- Лікування діабетичної полінейропатії (ДПН).

#### ***Протипоказання.***

Гіперчутливість до діючої речовини, будь-якого компонента препарату або до препаратів подібного складу. Декомпенсована серцева недостатність, набряк легень, олігурія, анурія є загальними протипоказаннями до інфузійної терапії, тому введення препарату у вигляді інфузій при цих станах протипоказане з огляду на можливу гіпергідратацію.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Даних щодо взаємодії Актовегіну з іншими препаратами немає.

#### ***Особливості застосування.***

У дослідженні за участю пацієнтів із постінсультним когнітивним порушенням спостерігалася більш висока частота розвитку повторного ішемічного інсульту у групі, яка застосовувала препарат Актовегін. Загальна частота повторного ішемічного інсульту протягом дослідження була в передбачуваних для цієї популяції пацієнтів межах, однак дещо вища частота спостерігалась в групі, що отримувала препарат Актовегін, порівняно з групою плацебо (див. розділ «Фармакодинаміка»). Слід враховувати співвідношення користь-ризик при продовженні застосування актовегіну пацієнтам, які нещодавно перенесли інсульт.

Внутрішньом'язово бажано вводити не більше 5 мл на добу, оскільки розчин є гіпертонічним.

Розчин для ін'єкцій сумісний з 0,9 % розчином натрію хлориду та 5 % розчином глюкози.

Препарат Актовегін, розчин для ін'єкцій, слід застосовувати у стерильних умовах. Оскільки препарат не містить консервантів, вміст ампули призначений для однократного використання. Відкриті ампули та готовий розчин слід негайно використати. Невикористаний препарат та відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Через потенційний ризик виникнення анафілактичних реакцій рекомендується провести пробну ін'єкцію (тест на гіперчутливість). Після проведення пробної ін'єкції лікарського засобу Актовегін, розчин для ін'єкцій, необхідно проводити моніторинг стану пацієнтів на предмет розвитку ознак та симптомів гіперчутливості. Пацієнти повинні перебувати під наглядом лікаря не менше 30 хвилин після введення препарату з повноцінним медикаментозним та інструментальним оснащенням для проведення, в разі необхідності, протишокових засобів.

У разі розвитку порушень водно-електролітного обміну (наприклад, гіперхлоремії, гіпернатріємії) необхідно провести відповідну корекцію.

Розчин для ін'єкцій має ледь жовтуватий відтінок. Інтенсивність забарвлення може варіювати в різних партіях препарату залежно від особливостей використаних початкових матеріалів, однак це не позначається негативно на активності препарату або чутливості до нього.

Не слід використовувати мутний розчини або розчини з видимими часточками..

Діюча речовина препарату Актовегін містить фенілаланін, який може бути шкідливим для пацієнтів з фенілкетонурією.

Препарат Актовегін містить до 13,7 мг натрію в 1 мл препарату, що слід враховувати пацієнтам, які дотримуються дієти з низьким вмістом солі (натрію).

Діюча речовина препарату Актовегін містить калій. В 1 мл препарату Актовегін, розчину для ін'єкцій, міститься до 2,5 мг калію, що слід враховувати пацієнтам зі зниженою функцією нирок та пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом калію.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Препарат можна застосовувати у період вагітності або годування груддю тільки тоді, коли терапевтична користь для матері перевищує можливий ризик для плода або дитини. Під час застосування препарату Актовегін при плацентарній недостатності, хоч і рідко, спостерігалися летальні випадки, які могли бути наслідком основного захворювання. Не рекомендується застосовувати препарат Актовегін при плацентарній недостатності. Застосування препарату Актовегін у період годування груддю не супроводжувалося жодним негативними ефектами ні для матері, ні для дитини.

#### *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Актовегін не має або має дуже незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Однак, слід брати до уваги можливі прояви побічної дії з боку нервової системи (див. розділ «Побічні реакції»).

#### **Спосіб застосування та дози.**

Актовегін, розчин для ін'єкцій, міститься в ампулах з крапкою для розлому.

Як відкривати ампули з крапкою для розлому:



Направте верхню частину Відламайте верхню частину  
ампули з кольоровою ампули, як це показано на  
крапкою вгору. Дайте рисункуу.  
розчину стекти з верхньої  
частини ампули вниз,  
злегка постукуючи та  
струшуючи ампулу.

Актовегін, розчин для ін'єкцій, застосовувати внутрішньовенно, внутрішньоартеріально або внутрішньом'язово та можна додавати до інфузійних розчинів.

Для застосування у вигляді інфузій необхідно додати 10-50 мл препарату Актовегін, розчин для ін'єкцій, до 200-300 мл основного розчину (ізотонічного фізіологічного розчину або 5 % розчину глюкози).

При застосуванні препарату у вигляді інфузій слід використовувати інфузійні системи з фільтрами 15 мкм. Рекомендована швидкість інфузії становить приблизно 2 мл/хв.

Внутрішньом'язово розчин вводять повільно, не більше 5 мл на добу, оскільки він є гіпертонічним.

Для конкретних показань вибір дозування ґрунтується на даних клінічних випробувань. Також надаються загальні рекомендації щодо дозування.

При лікуванні захворювань головного мозку судинного генезу.

*Загальний режим дозування:*

Початково 10 мл (400 мг) внутрішньовенно щоденно протягом 2 тижнів, далі - 5-10 мл (200-400 мг) внутрішньовенно декілька разів на тиждень щонайменше протягом 4 тижнів.

*Дозування при постінсультних когнітивних порушеннях та деменції:*

Початково 50 мл (2000 мг) на добу у вигляді внутрішньовенної інфузії до максимум 20 інфузій із подальшим переходом на лікування таблетованою формою Актовегіну.

При лікуванні порушень периферичного (артеріального, венозного) кровообігу та їх ускладнень (артеріальна ангіопатія, венозна трофічна виразка).

*Загальний режим дозування:*

Залежно від тяжкості стану хворого та клінічної картини спочатку вводять 10-20 мл (400-800 мг) внутрішньовенно або внутрішньоартеріально щодня; для подальшого лікування вводять 5

мл (200 мг) внутрішньовенно або повільно внутрішньом'язово щодня або декілька разів на тиждень.

*Режим дозування при порушеннях периферичного артеріального кровообігу IIб стадії по Фонтейну:*

Початково 30 мл (1200 мг) на добу у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 2 тижнів з подальшим переходом на лікування таблетованою формою Актовегіну.

*Режим дозування при артеріальній ангіопатії:*

Початково 20-50 мл (800-2000 мг) внутрішньовенно або внутрішньоартеріально щодня або декілька разів на тиждень; загальна тривалість до 4 тижнів.

*Режим дозування при венозній трофічній виразці:*

Початково 10 мл (400 мг) внутрішньовенно або 5 мл (200 мг) внутрішньом'язово щоденно або декілька раз на тиждень залежно від процесу загоєння. У разі великої виразки – 25 мл (1000 мг) у вигляді внутрішньовенної інфузії щодня протягом 4 тижнів.

*При лікуванні діабетичної полінейропатії (ДПН).*

*Загальний режим дозування:*

Залежно від тяжкості клінічної картини спочатку 10-20 мл (400-800 мг) внутрішньовенно або внутрішньоартеріально щодня; для подальшого лікування 5 мл (200 мг) внутрішньовенно або повільно внутрішньом'язово щодня або кілька разів на тиждень.

*Дозування при симптоматичній діабетичній дистальній полінейропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу:*

Початково 50 мл (2000 мг) на добу у вигляді внутрішньовенної інфузії до максимум 20 інфузій упродовж максимум 36 днів із наступним переходом на лікування таблетованою формою Актовегіну.

*Діти.* Дані щодо застосування препарату дітям на сьогодні відсутні, тому препарат не рекомендовано застосовувати цій категорії пацієнтів.

**Передозування.** Випадки передозування препаратом Актовегін невідомі. З огляду на фармакологічні властивості лікарського засобу, не передбачається ніяких додаткових небажаних ефектів.

**Побічні реакції.**

Використовуються такі критерії для класифікації частоти розвитку небажаних реакцій, які базуються на настановах Ради міжнародних організацій медичних наук (CIOMS): дуже часті ( $\geq 1/10$ ); часті ( $\geq 1/100$  але  $< 1/10$ ); нечасті ( $\geq 1/1\,000$  але  $< 1/100$ ); рідкі ( $\geq 1/10\,000$  але  $< 1/1\,000$ ); дуже рідкі ( $< 1/10\,000$ ).

*З боку імунної системи:*

Рідко: реакції гіперчутливості, включаючи алергічні реакції. Можливе виникнення анафілактоїдних (алергічних) реакцій, що можуть проявлятися:

*з боку імунної системи та шкіри* – можливі реакції гіперчутливості, включаючи алергічні реакції, анафілактичні та анафілактоїдні реакції аж до розвитку анафілактичного шоку, підвищення температури тіла, озноб, ангіоневротичний набряк.

Рідко: гіперемія шкіри, шкірні висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, набряки шкіри та/або слизових оболонок, припливи жару, зміни у місці введення;

*з боку травного тракту* – диспептичні явища, включаючи біль в епігастральній ділянці, нудоту, блювання, діарею;

*з боку серцево-судинної системи* – біль у ділянці серця, збільшення частоти серцевих скорочень (тахікардія), задишка, акроціаноз, блідість шкіри, артеріальна гіпотензія або гіпертензія;

*з боку дихальної системи* – збільшення частоти дихання, відчуття стискання у грудній клітці, утруднене ковтання та/або дихання, біль у горлі, напад задухи;

*з боку нервової системи* – головний біль, загальна слабкість, запаморочення, втрата свідомості, збудження, тремтіння (тремор), парестезії;

*з боку кістково-м'язової системи* – біль у м'язах та/або суглобах, біль у попереку.

У таких випадках лікування препаратом Актовегін, розчин для ін'єкцій, необхідно припинити і застосувати симптоматичну терапію.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці!

**Несумісність.** Препарат не слід змішувати в одній ємності з іншими розчинами, за винятком зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози».

**Упаковка.** По 2 мл в ампулі; по 25 ампул у картонній коробці.

По 5 мл в ампулі; по 5 ампул у картонній коробці.

По 10 мл в ампулі; по 5 ампул у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ТОВ «Кусум Фарм», Україна/LLC «Kusum Pharm», Ukraine.

(пакування із форми in-bulk фірми-виробника Такеда Австрія ГмбХ, Австрія)/(packaging of in-bulk manufacturer Takeda Austria GmbH, Austria).

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Вул. Скрябіна, 54, м. Суми, Сумська область, 40020, Україна/54, Skryabina str., Sumy, Sumy region, 40020, Ukraine.