

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Актилізе®

(Actilyse®)

Склад:

діюча речовина: альтеплаза;

1 флакон ліофілізату для розчину для інфузій містить альтеплази 50 мг;

1 флакон розчинника містить стерильної води для ін'єкцій 50 мл.

Альтеплаза виробляється за допомогою рекомбінантної ДНК-технології із використанням оваріальних клітин китайського хом'ячка. Специфічна активність стандарту альтеплази компанії-виробника становить 580 000 МО/мг, що було підтверджено при порівнянні із другим міжнародним стандартом ВООЗ для t-РА. Специфічна активність альтеплази становить 522 000 — 696 000 МО/мг;

допоміжні речовини: L-аргінін, кислота фосфорна^[1], полісорбат 80.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: спечений порошок від білого до світло-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби.

Код АТХ B01A D02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Діючою речовиною лікарського засобу АКТИЛІЗЕ є альтеплаза, рекомбінантний людський активатор плазміногену тканинного типу, глікопротеїн, який перетворює плазміноген безпосередньо у плазмін. При внутрішньовенному введенні альтеплаза залишається відносно

неактивною речовиною у кровоносній системі. Після зв'язування з фібрином альтеплаза активується, викликаючи перетворення плазміногену в плазмін, що призводить до розчинення фібринового згустку.

Фармакодинамічні ефекти

Через відносну специфічність до фібрину альтеплаза в дозі 100 мг викликає незначне зниження рівня циркулюючого фібриногену приблизно до 60 % протягом 4 годин, який за 24 години зазвичай відновлюється на більше ніж 80 %. Рівні плазміногену і альфа-2-антиплазміну знижуються відповідно до 20 % і 35 % через 4 години, а через 24 години знову зростають до більше ніж 80 %. Лише в кількох пацієнтів спостерігалось значне й тривале зниження рівня циркулюючого фібриногену.

Клінічна ефективність та безпека

У дослідженні за участю понад 40000 пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (GUSTO) введення 100 мг альтеплази протягом 90 хвилин із супутньою внутрішньовенною інфузією гепарину сприяло зниженню смертності через 30 днів (6,3 %) у порівнянні з введенням 1,5 мільйона ОД стрептокінази протягом 60 хвилин та підшкірним/внутрішньовенним введенням гепарину (7,3 %). У пацієнтів, які отримували лікування препаратом АКТИЛІЗЕ, відзначали вищу прохідність судин на 60-й і 90-й хвилинах після тромболізу, ніж при лікуванні стрептокіназою. Відмінності в показниках прохідності не були зафіксовані на 180 хвилині і пізніше. У пацієнтів, які отримували АКТИЛІЗЕ, смертність протягом 30 днів знижувалась порівняно з пацієнтами, які не отримували тромболітичну терапію.

Вивільнення альфа-гідроксибутиратдегідрогенази (ГБДГ) зменшується. Загальна функція лівого шлуночка а також регіонарний рух стінки порушуються менше, ніж у пацієнтів, які не отримували тромболітичного лікування.

Пацієнти віком від 80 років

Для оцінки співвідношення користь/ризик застосування альтеплази для пацієнтів віком від 80 років було зроблено мета-аналізи на основі індивідуальних даних щодо 6 756 пацієнтів, у тому числі пацієнтів віком понад 80 років, які взяли участь в дев'яти основних рандомізованих дослідженнях: плацебо-контрольоване дослідження або відкрите дослідження альтеплази. Для всіх вікових груп ймовірність хорошого результату лікування інсульту (показник за модифікованою шкалою Ренкіна (mRS) 0-1 на 90-й/180-й день) зростала та асоціювалась з більшою ефективністю за умови раннього лікування і не залежала від віку (р-значення для взаємодії 0,0203).

Ефект лікування альтеплазою був подібним у пацієнтів віком 80 років або до 80 років [середня затримка лікування 4,1 год: 990/2512 (39 %) пацієнтів, які отримували альтеплазу, проти 853/2515 (34 %) пацієнтів, які отримували контрольне лікування, досягли хорошого результату лікування інсульту на 90-й/180-й день; відношення ризиків (BP) 1,25, 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,10–1,42] та у пацієнтів віком понад 80 років [середня затримка лікування 3,7 год: 155/879 (18 %) пацієнтів, які отримували альтеплазу, проти 112/850 (13 %) пацієнтів, які отримували контрольне лікування, досягли хорошого результату лікування інсульту; BP 1,56, 95 % ДІ 1,17–2,08].

Серед пацієнтів у віці від 80 років, які отримали альтеплазу через 3 години чи раніше, хороший результат лікування інсульту був досягнутий у 55/302 (18,2 %) пацієнтів проти 30/264 (11,4 %) пацієнтів в контрольній групі (BP 1,86, 95 % ДІ 1,11–3,13), а у тих, хто отримав альтеплазу

через 3–4,5 год, хорошого результату лікування інсульту досягли 58/342 (17,0 %) пацієнтів проти 50/364 (13,7 %) в контрольній групі (BP 1,36, 95 % ДІ 0,87–2,14).

Паренхіматозний крововилив 2-го типу протягом 7 днів спостерігався у 231 (6,8 %) з 3 391 пацієнта, рандомізованих до групи альтеплази, порівняно з 44 (1,3 %) з 3 365 пацієнтів, рандомізованих до контрольної групи (BP 5,55, 95 % ДІ 4,01– 7,70).

Смертельний паренхіматозний крововилив 2-го типу протягом 7 днів спостерігався у 91 (2,7 %) пацієнта, рандомізованих до групи альтеплази, порівняно з 13 (0,4 %) пацієнтами, рандомізованими до контрольної групи (BP 7,14, 95 % ДІ 3,98–12,79).

У пацієнтів у віці від 80 років, які отримали альтеплазу, смертельний паренхіматозний крововилив протягом 7 днів спостерігався у 32/879 (3,6 %) пацієнтів порівняно з 4/850 (0,5 %) в контрольній групі (BP 7,95, 95 % ДІ 2,79–22,60).

Серед 8 658 пацієнтів реєстру SITS-ISTR у віці від 80 років, які отримали лікування менш ніж через 4,5 години після початку інсульту, порівняли дані 2 157 пацієнтів, які отримали лікування через 3–4,5 год від початку інсульту, з даними 6 501 пацієнта, які отримали лікування в період до 3 годин від початку інсульту.

Тримісячна функціональна незалежність (показник за модифікованою шкалою Ренкіна = 0 – 2) становила 36 проти 37 % (скориговане BP 0,79, 95 % ДІ 0,68–0,92), смертність — 29,0 % проти 29,6 % (скориговане BP 1,10, 95 % ДІ 0,95–1,28), а симптоматичний внутрішньочерепний крововилив (сВЧК) (за визначенням SITS-MOST) — 2,7 % проти 1,6 % (скориговане BP 1,62, 95 % ДІ 1,12–2,34).

Популяція пацієнтів дитячого віку

Спостережні нерандомізовані та непорівняльні дані стосовно підтвердженого лікування альтеплазою пацієнтів віком 16–17 років з інсультом були отримані з реєстру SITS-ISTR (Safe Implementation of Treatments in Stroke — International Stroke Thrombolysis Register, незалежний міжнародний реєстр). В період з 2003 року по кінець 2017 року в реєстрі SITS було зібрано підтверджені дані щодо 25 пацієнтів віком 16–17 років, яким застосовували альтеплазу. Медіанна доза альтеплази в цій віковій групі становила 0,9 мг/кг (діапазон: 0,83–0,99 мг/кг).

У 23 з 25 пацієнтів лікування розпочалося протягом 4,5 год після початку інсульту (у 19 — через 3 год, у 4 — через 3–4,5 год, у 1 — через 5–5,5 год, в одному випадку час не був вказаний). Маса тіла пацієнтів становила від 56 до 90 кг. На вихідному рівні більшість пацієнтів мали інсульт середнього ступеня тяжкості із середнім показником 9,0 (діапазон 1–30) за шкалою тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я (NIHSS).

Показники mRS на 90-й день були визначені у 21/25 пацієнтів. На 90-й день у 14/21 пацієнта показник mRS дорівнював 0–1 (відсутність симптоматики чи відсутність значної інвалідності), ще у 5 пацієнтів mRS дорівнював 2 (легка форма інвалідності). Це означає, що згідно з mRS 19/21 (більше 90 %) пацієнта мали сприятливий результат на 90-й день. У решти пацієнтів було зафіксовано середню тяжкість інвалідності (mRS = 4; n = 1) або смерть (mRS = 6) протягом 7 днів (n = 1).

У чотирьох пацієнтів показник mRS на 90-й день не був визначений. Відповідно до останньої наявної інформації на 7-й день 2/4 пацієнтів мали показник mRS 2, а 2/4 пацієнтів повідомили про явне загальне покращення.

В реєстрі також містились дані про такі небажані явища, як крововилив та набряк. З 25 пацієнтів у віковій категорії 16–17 років ніхто не мав симптоматичного внутрішньочерепного крововиливу (сВЧК, ВЧК типу PH2). У 5 випадках після лікування альтеплазою розвинувся набряк мозку. У 4/5 пацієнтів з набряком головного мозку було визначено показник mRS від 0 до 2 на 90-й день або загальне покращення на 7-й день після лікування. В одного пацієнта показник mRS дорівнював 4 (середня тяжкість інвалідності) на 90-й день. Жоден з цих випадків не мав смертельного наслідку.

Таким чином, в реєстрі SITS було виявлено 25 повідомлень, що стосувались пацієнтів у віці від 16 до 17 років з гострим ішемічним інсультом, які отримували альтеплазу відповідно до рекомендацій для дорослих пацієнтів. Незважаючи на те, що невеликий розмір вибірки не дає змоги проводити статистичний аналіз, загальні результати вказують на позитивну тенденцію при застосуванні відповідних дорослих доз цими пацієнтами. Дані не свідчать про підвищення ризику симптоматичного внутрішньочерепного крововиливу або набряку порівняно з дорослими.

Фармакокінетика. Актилізе швидко виводиться із кровоносного русла і метаболізується головним чином печінкою (кліренс плазми 550–680 мл/хв). Відповідний період напіввиведення з плазми $t_{1/2}$ альфа становить 4–5 хвилин. Це означає, що через 20 хвилин менше 10 % початкової кількості залишається у плазмі. Стосовно залишкової кількості у глибоких структурах був установлений 40-хвилинний період напіввиведення (бета-фаза).

Клінічні характеристики.

Показання.

Тромболітичне лікування при гострому інфаркті міокарда

90-хвилинний (прискорений) режим введення (див. розділ «Спосіб застосування та дози») для пацієнтів, лікування яких можна розпочати протягом перших 6 годин після виникнення симптомів;

3-годинний режим введення (див. розділ «Спосіб застосування та дози») для пацієнтів, лікування яких можна розпочати протягом 6–12 годин після виникнення симптомів, за умови, що діагноз був чітко підтверджений.

Доведено, що АКТИЛІЗЕ знижує смертність протягом 30 днів у хворих з гострим інфарктом міокарда.

Тромболітичне лікування при гострій масивній тромбоемболії легеневої артерії з гемодинамічною нестабільністю

Якщо можливо, діагноз повинен бути підтверджений такими об'єктивними засобами, як легенева ангіографія, або таким неінвазивним втручанням, як сканування легенів. Доказів щодо позитивного впливу на показники смертності та про віддалені результати лікування легеневої емболії немає.

Тромболітичне лікування гострого ішемічного інсульту

Лікування необхідно починати якомога раніше, протягом перших 4,5 год після виникнення симптомів інсульту і після виключення внутрішньочерепного крововиливу за допомогою методів, що передбачають візуальне спостереження (таких як комп'ютерна томографія або інший метод діагностики з візуалізацією, який дає можливість виявити наявність крововиливу). Ефект лікування залежить від часу, що минув після виникнення симптомів інсульту до початку лікування; тому своєчасне лікування збільшує ймовірність сприятливого результату лікування.

Протипоказання.

АКТИЛІЗЕ не призначати в цілому за всіма показаннями хворим, які мають гіперчутливість до діючої речовини (альтеплаза), гентаміцину (який використовують при виробництві лікарського засобу і який може залишатися в слідовій кількості) або будь-якої з допоміжних речовин, які перераховані в розділі «Склад».

Протипоказання при гострому інфаркті міокарда, гострій масивній легеневій емболії та гострому ішемічному інсульті

Застосування АКТИЛІЗЕ протипоказане за наявності високого ризику крововиливу, зокрема:

- значні порушення згортання крові на даний момент або протягом останніх пів року;
- геморагічний діатез;
- одночасний прийом пероральних антикоагулянтів, наприклад натрію варфарину (міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) > 1,3) (див. розділ «Особливості застосування»);
- виражена або нещодавно перенесена тяжка або небезпечна кровотеча;
- наявність в анамнезі будь-якого захворювання центральної нервової системи (такого як новоутворення, аневризма, внутрішньочерепне або спинномозкове хірургічне втручання);
- наявність в анамнезі або підозрюваний внутрішньочерепний крововилив;
- підозрюваний субарахноїдальний крововилив або стан після субарахноїдального крововиливу на фоні аневризми;
- тяжка форма неконтрольованої артеріальної гіпертензії;
- нещодавно перенесені (менш ніж 10 днів) травматичний зовнішній масаж серця при реанімації, пологи, нещодавня пункція кровоносних судин, що не можуть бути здавлені (наприклад пункція підключичної або яремної вени);
- тяжкі форми порушень функцій печінки, включаючи печінкову недостатність, цироз, портальну гіпертензію (варикозне розширення вен стравоходу) та гепатит в активній стадії;
- бактеріальний ендокардит, перикардит;
- гострий панкреатит;
- підтверджені виразкові шлунково-кишкові захворювання протягом останніх 3 місяців, варикоз вен стравоходу, аневризма артерій, вади розвитку артерій і вен;

- новоутворення з підвищеним ризиком кровотечі;
- значна хірургічна операція або значна травма за останні 3 місяці.

Додаткові протипоказання при гострому інфаркті міокарда:

- геморагічний інсульт або інсульт невідомого походження в анамнезі;
- ішемічний інсульт або транзиторна ішемічна атака (TIA) протягом останніх 6 місяців, за винятком гострого ішемічного інсульту, що стався протягом останніх 4,5 години.

Додаткові протипоказання при гострій масивній легеневій емболії:

- геморагічний інсульт або інсульт невідомого походження в анамнезі;
- ішемічний інсульт або транзиторна ішемічна атака (TIA) протягом останніх 6 місяців, за винятком гострого ішемічного інсульту, що стався протягом останніх 4,5 години.

Додаткові протипоказання при гострому ішемічному інсульті:

- якщо симптоми гострої ішемії виникли більше ніж за 4,5 години до початку інфузії або якщо час до початку виникнення симптомів невідомий чи може бути більше ніж 4,5 години (див. розділ «Фармакодинаміка»);
- незначний неврологічний дефіцит або швидке полегшення симптомів до початку інфузії;
- тяжкий інсульт за клінічними оцінками (наприклад шкала тяжкості інсультів NIHSS > 25) та/або визначений за допомогою належних методів візуалізації;
- судоми на початку інсульту;
- наявність попереднього інсульту протягом останніх 3 місяців;
- відомості про внутрішньочерепну кровотечу (ВЧК) за результатами комп'ютерної томографії;
- симптоми, що можуть свідчити про субарахноїдальний крововилив, навіть якщо результати комп'ютерної томографії знаходяться в межах норми;
- перенесений інсульт в анамнезі на фоні цукрового діабету;
- введення гепарину протягом останніх 48 годин, активованій частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) перевищує верхню межу норми відповідно до лабораторних показників;
- кількість тромбоцитів становить менше 100 000/ мм³;
- систолічний артеріальний тиск > 185 мм рт. ст. або діастолічний артеріальний тиск > 110 мм рт. ст., або необхідне активне медикаментозне втручання (внутрішньовенне) для зниження артеріального тиску до цих меж;
- рівень глюкози в крові < 50 мг/дл або > 400 мг/дл (< 2,8 ммоль або > 22,2 ммоль).

Застосування дітям

Засіб Актилізе протипоказаний для лікування гострого ішемічного інсульту у дітей віком до 16 років (щодо застосування дітям віком від 16 років див. розділ «Особливості застосування»).

-

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Офіційні дослідження щодо взаємодії АКТИЛІЗЕ з іншими лікарськими засобами, які зазвичай призначаються хворим на гострий інфаркт міокарда, не проводилися.

Препарати, що впливають на коагуляцію/функцію тромбоцитів

Ризик крововиливу збільшується при одночасному застосуванні похідних кумарину, пероральних антикоагулянтів, інгібіторів агрегації тромбоцитів, нефракціонованого гепарину або низькомолекулярних гепаринів чи діючих речовин, які впливають на коагуляцію (за 24 години до, протягом або в перші 24 години після терапії АКТИЛІЗЕ) (див. розділ «Протипоказання»).

Інгібітори АПФ

Супутня терапія інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) може збільшити ризик розвитку анафілактичної реакції (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування антагоністів глікопротеїнових рецепторів GPIIb/IIIa підвищує ризик кровотеч.

Особливості застосування.

Відстежуваність

Для покращення відстежуваності біологічних лікарських засобів торгова назва та номер серії введеного продукту повинні чітко зазначатись в історії хвороби.

Тромболітичне/фібринолітичне лікування вимагає належного моніторингу. Актилізе повинні призначати лише лікарі, які мають досвід застосування тромболітичної терапії і які мають у своєму розпорядженні необхідні засоби для моніторингу проведення такої терапії. При призначенні Актилізе рекомендується за будь-яких обставин переконатись у наявності стандартної реанімаційної апаратури і медикаментів.

Гіперчутливість

Імуноопосередковані реакції гіперчутливості, асоційовані із застосуванням АКТИЛІЗЕ, можуть бути спричинені діючою речовиною альтеплазою, гентаміцином (слідовою кількістю після процесу виробництва) або будь-якою з допоміжних речовин. Після лікування не спостерігалось утворення стійких антитіл до рекомбінантного людського активатора плазміногену тканинного типу. Системний досвід повторного застосування Актилізе відсутній.

Існує також ризик розвитку реакцій гіперчутливості, опосередкованих неімунологічним механізмом.

Ангіоневротичний набряк являє собою найпоширенішу реакцію гіперчутливості, зареєстровану під час лікування засобом Актилізе. Ризик виникнення цієї реакції може підвищуватися при застосуванні за показанням гострий ішемічний інсульт та/або при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнти, які отримують засіб за будь-яким зареєстрованим показанням, повинні знаходитися під наглядом щодо розвитку ангіоневротичного набряку протягом 24 годин після інфузії.

У разі виникнення тяжкої реакції гіперчутливості (наприклад ангіоневротичного набряку) інфузію слід припинити і негайно розпочати відповідне лікування. Воно може включати інтубацію.

Крововиливи

Найбільш поширеним ускладненням, що виникає під час терапії АКТИЛІЗЕ, є кровотеча. Супутня антикоагуляційна терапія із застосуванням гепарину може сприяти кровотечі. Оскільки фібрин лізується під час терапії АКТИЛІЗЕ, можуть виникнути кровотечі у недавніх місцях введення. Таким чином, тромболітична терапія вимагає особливого контролю всіх можливих місць кровотечі (у тому числі після введення катетера, артеріальної та венозної веносекції та введення голки). Під час терапії АКТИЛІЗЕ слід уникати застосування негнучких катетерів, внутрішньом'язових ін'єкцій та зайвих процедур.

У разі розвитку потенційно небезпечної кровотечі, зокрема церебральної геморагії, слід негайно припинити фібринолітичну терапію та супутнє застосування гепарину. Зазвичай, однак, немає необхідності у заміні факторів згортання крові через короткий період напіввиведення та мінімальний вплив на системні фактори згортання крові. Більшість пацієнтів, у яких відмічаються кровотечі, можуть потребувати припинення терапії тромболітичними та антикоагулянтними засобами, внутрішньовенної інфузії та ручного регулювання тиску, що застосовується до уражених судин. Слід розглянути можливість призначення протаміну, якщо гепарин вводився протягом 4 годин до початку кровотечі. У виняткових випадках, коли пацієнт не реагує на ці консервативні методи, можливе виважене застосування препаратів для переливання крові. Переливання кріопреципітату, свіжозамороженої плазми і тромбоцитів потребує проведення повторних клінічних і лабораторних оцінок після кожного введення. При застосуванні інфузії кріопреципітату бажано досягти рівня фібриногену 1 г/л. Слід також розглянути можливість застосування антифібринолітичних препаратів як останньої альтернативи.

Ризик внутрішньочерепного крововиливу підвищується у пацієнтів літнього віку, тому для цих пацієнтів слід ретельно проводити оцінку користі/ризiku.

Як і у разі застосування всіх тромболітиків, слід добре зважити очікувану терапевтичну користь й потенційний ризик виникнення кровотечі у пацієнтів із:

- нещодавною внутрішньом'язовою ін'єкцією або незначні травми, такі як біопсія, пункція магістральних судин, зовнішній масаж серця при реанімації;
- станами з підвищеним ризиком крововиливу, які не зазначені у розділі «Протипоказання».

Пацієнти, що отримують пероральну терапію антикоагулянтами

Слід розглянути можливість лікування препаратом АКТИЛІЗЕ, якщо доза або час після прийому останньої дози антикоагулянту забезпечує малоїмовірну залишкову ефективність, що

підтверджено результатами відповідного(-их) тесту(-ів) антикоагуляційної активності зазначеного(-их) препарату(-ів) та свідчить про відсутність клінічно значимого впливу на систему згортання крові (наприклад, $MNV \leq 1,3$ для антагоністів вітаміну К або результати іншого(-их) відповідного(-их) тесту(-ів) для інших пероральних антикоагулянтів знаходяться в межах відповідної верхньої межі норми).

Дитяча популяція

Наразі дані щодо застосування засобу Актилізе дітям обмежені.

Коли розглядається можливість лікування гострого ішемічного інсульту засобом АКТИЛІЗЕ в ретельно підібраній підгрупі дітей віком від 16 років, слід ретельно зважити користь та ризики для кожного окремого пацієнта та обговорити можливість лікування з пацієнтом та його батьком/опікуном. Дітей віком від 16 років слід лікувати відповідно до рекомендацій для дорослих пацієнтів після обстеження з використанням відповідних методів візуалізації, щоб виключити імітацію інсульту та підтвердити наявність артеріальної оклюзії, що відповідає неврологічному дефіциту (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

Додаткові особливості застосування і застереження при гострому інфаркті міокарда та гострій масивній тромбоемболії легеневої артерії

Не слід призначати альтеплазу в дозі, вищій за 100 мг, оскільки це пов'язано з посиленням ризику внутрішньочерепної кровотечі.

Тому слід вживати особливих заходів, щоб впевнитися в тому, що доза альтеплази введена так, як зазначено у розділі «Спосіб застосування та дози».

Очікуваний терапевтичний ефект має бути ретельно зважений відносно можливого ризику для кожного конкретного пацієнта, особливо для пацієнтів, систолічний артеріальний тиск яких становить > 160 мм рт. ст. (див. розділ «Протипоказання»), а також для пацієнтів літнього віку, коли ризик внутрішньомозкового крововиливу може збільшуватись. Зважаючи на те, що терапевтична користь у пацієнтів літнього віку також є позитивною, слід проводити ретельну оцінку співвідношення користі та ризику.

Антагоністи глікопротеїнових рецепторів GPIIb/IIIa

Одночасне застосування антагоністів глікопротеїнових рецепторів GPIIb/IIIa підвищує ризик кровотеч.

Додаткові особливості застосування та застереження при гострому інфаркті міокарда

Аритмії. Коронарний тромболізис може призвести до аритмії, пов'язаної з реперфузією. Аритмії внаслідок реперфузії можуть призвести до зупинки серця і бути небезпечними для життя і вимагати застосування стандартних протиаритмічних видів терапії.

Тромбоемболія

Застосування тромболітиків може підвищувати ризик тромбоемболічних явищ у пацієнтів з тромбом лівого відділу серця, наприклад мітральним стенозом або фібриляцією передсердь.

Додаткові особливості застосування та застереження при гострому ішемічному інсульті

Терапію може проводити лише лікар, який пройшов спеціальну підготовку і має досвід роботи в

неврології. Для підтвердження показання для лікування залежно від обставин можуть бути розглянуті дистанційні діагностичні заходи (див. розділ «Показання»).

Стани зі зниженим співвідношенням користь/ризик

Внутрішньомозковий крововилив є важливою побічною реакцією при лікуванні гострого ішемічного інсульту (до 15 % пацієнтів без будь-якого збільшення загальної смертності й без будь-якого відповідного збільшення загальної смертності та тяжкої інвалідності у поєднанні, тобто показник за модифікованою шкалою Ренкіна [mRS] 5 та 6).

Пацієнти з гострим ішемічним інсультом, які приймали АКТИЛІЗЕ, піддаються значно більшому ризику внутрішньочерепного крововиливу, ніж пацієнти з іншими показаннями, оскільки кровотеча виникає в основному в зоні інфаркту. Це, зокрема, стосується таких випадків:

- Усі випадки, зазначені в розділі «Протипоказання», і всі стани з високим ризиком крововиливу;
- Якщо час з моменту розвитку симптомів інсульту збільшується, чиста клінічна користь знижується. Тому АКТИЛІЗЕ слід застосовувати якомога раніше.
- Пацієнти, які попередньо отримували терапію ацетилсаліциловою кислотою (АСК), належать до групи більш високого ризику виникнення внутрішньомозкового крововиливу, особливо коли затримується терапія АКТИЛІЗЕ.
- У порівнянні з молодшими пацієнтами пацієнти літнього віку (від 80 років) можуть мати дещо гірший результат незалежно від лікування. Крім того, вони частіше мають більш тяжкі інсульти, які пов'язані з більш високим абсолютним ризиком внутрішньочерепного крововиливу після тромболізу, порівняно з пацієнтами з інсультом більш легкого ступеня незалежно від проведення тромболізу. Хоча наявні дані вказують на те, що чиста користь від використання АКТИЛІЗЕ у пацієнтів віком від 80 років є меншою порівняно з молодшими пацієнтами, АКТИЛІЗЕ можна застосовувати пацієнтам віком понад 80 років з урахуванням індивідуальної оцінки співвідношення користь/ризик (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»). Слід дуже обережно підходити до лікування пацієнтів літнього віку, беручи до уваги як загальний стан здоров'я, так і неврологічний статус.
- У пацієнтів, які раніше перенесли інсульт (також див. розділ «Протипоказання») або мають неконтрольований цукровий діабет, терапевтична користь зменшується, тому у цих пацієнтів співвідношення користь/ризик вважається менш сприятливим, але все ще позитивним.
- У пацієнтів з інсультом дуже легкого ступеня ризику переважають очікувану користь (див. розділ «Протипоказання»).
- Пацієнти з дуже тяжким інсультом належать до групи більшого ризику внутрішньочерепного крововиливу та смерті і не повинні отримувати лікування АКТИЛІЗЕ (див. розділ «Протипоказання»).
- Пацієнти з масивними інфарктами мають більший ризик ускладнень, включаючи тяжкий крововилив та смерть. У таких пацієнтів слід ретельно зважувати співвідношення користь/ризик.
- При інсульті ймовірність позитивного результату лікування знижується зі збільшенням

часу від виникнення симптомів до початку терапії, з віком, збільшенням ступеня тяжкості інсульту та підвищенням рівня глюкози в крові при госпіталізації, тоді як імовірність серйозної інвалідності та смерті або внутрішньочерепних кровотеч збільшується незалежно від лікування.

Лікування слід розпочинати не пізніше ніж через 4,5 години після виникнення симптомів через несприятливе співвідношення користі та ризику переважно на основі таких міркувань:

- ймовірність позитивного результату лікування знижується з часом;
- показники смертності збільшуються, зокрема, серед пацієнтів, які раніше отримували терапію ацетилсаліциловою кислотою;
- підвищується ризик симптоматичного крововиливу.

Моніторинг артеріального тиску

Необхідний моніторинг артеріального тиску (АТ) під час проведення терапії й протягом найближчих 24 годин; рекомендується внутрішньовенна антигіпертензивна терапія, якщо систолічний АТ > 180 мм рт. ст. або діастолічний АТ > 105 мм рт. ст.

Інші особливі застереження

Реперфузія ішемічної ділянки може спричинити набряк мозку в зоні інфаркту.

Через підвищений ризик крововиливу терапію інгібіторами агрегації тромбоцитів не слід розпочинати протягом перших 24 годин після тромболізу за допомогою альтеплази.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Кількість даних щодо застосування Актилізе у період вагітності обмежена. Доклінічні дослідження застосування альтеплази в дозах, вищих, ніж застосовані людині, показували вплив на плід та/або ембріотоксичність, вторинну до відомої фармакологічної активності препарату. Альтеплаза не вважається тератогенною. У разі гострих захворювань, що загрожують життю, слід оцінити користь відносно потенційного ризику.

Годування груддю. Невідомо, чи проникає альтеплаза у грудне молоко.

Фертильність. Клінічні дані щодо впливу АКТИЛІЗЕ на фертильність відсутні. Доклінічні дослідження показали відсутність небажаного впливу на фертильність.

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

Не застосовується.

Спосіб застосування та дози.

Актилізе слід застосовувати якомога раніше після виникнення симптомів захворювання. Дотримуються нижчезазначених рекомендацій щодо дозування.

Гострий інфаркт міокарда

Дозування

а) 90-хвилинний (прискорений) режим введення для хворих з гострим інфарктом міокарда, лікування яких можна розпочати протягом 6 годин після виникнення симптомів.

Пацієнти з масою тіла ≥ 65 кг

Спосіб введення	Об'єм розчину залежно від концентрації альтеплази	
	1 мг/мл	2 мг/мл
15 мг як внутрішньовенний болюс, потім негайно:	15 мл	7,5 мл
50 мг як внутрішньовенна безперервна інфузія протягом перших 30 хвилин, потім негайно:	50 мл	25 мл
35 мг як внутрішньовенна безперервна інфузія протягом 60 хвилин до досягнення максимальної дози 100 мг	35 мл	17,5 мл

Для пацієнтів з масою тіла < 65 кг загальну дозу препарату слід розрахувати залежно від маси тіла відповідно до такої таблиці:

Спосіб введення	Об'єм розчину залежно від концентрації альтеплази	
	1 мг/мл	2 мг/мл
15 мг як внутрішньовенний болюс, потім негайно:	15 мл	7,5 мл
0,75 мг/кг маси тіла (МТ) як внутрішньовенна безперервна інфузія протягом перших 30 хвилин, потім негайно:	0,75 мл/кг МТ	0,375 мл/кг МТ
0,5 мг/кг маси тіла (МТ) як внутрішньовенна безперервна інфузія протягом 60 хвилин	0,5 мл/кг МТ	0,25 мл/кг МТ

б) 3-годинний режим введення для пацієнтів, лікування яких може початися протягом 6–12 годин після виникнення симптомів.

Пацієнти з масою тіла ≥ 65 кг

Спосіб введення	Об'єм розчину залежно від концентрації альтеплази	
	1 мг/мл	2 мг/мл
10 мг як внутрішньовенний болюс, потім негайно:	10 мл	5 мл
50 мг як внутрішньовенна безперервна інфузія протягом першої години, потім негайно:	50 мл	25 мл
40 мг як внутрішньовенна безперервна інфузія протягом 2 годин до досягнення максимальної дози 100 мг	40 мл	20 мл

Пацієнти з масою тіла < 65 кг

Спосіб введення	Об'єм розчину залежно від концентрації альтеплази	
	1 мг/мл	2 мг/мл
10 мг як внутрішньовенний болюс, потім негайно:	10 мл	5 мл
внутрішньовенна безперервна інфузія протягом 3 годин до досягнення максимальної загальної дози 1,5 мг/кг МТ	1,5 мг/кг МТ	0,75 мг/кг МТ

Допоміжна терапія.

Антитромботична супутня терапія рекомендується відповідно до чинних міжнародних рекомендацій щодо лікування пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST.

Спосіб застосування

Відновлений розчин негайно вводять внутрішньовенно.

Флакони альтеплази по 2 мг не застосовуються при цьому показанні. Інструкції щодо дій до відновлення/введення див. у розділі «Інструкції щодо застосування».

Гостра масивна тромбоемболія легеневої артерії

Дозування

Пацієнти з масою тіла $\geq$ 65 кг

Загальну дозу 100 мг слід ввести протягом 2 годин. Найбільш поширеним є досвід застосування в такому режимі:

Спосіб введення	Об'єм розчину залежно від концентрації альтеплази	
	1 мг/мл	2 мг/мл
10 мг як внутрішньовенний болюс протягом 1-2 хвилин, потім негайно:	10 мл	5 мл
90 мг як безперервна внутрішньовенна інфузія протягом 2 годин до досягнення максимальної загальної дози 100 мг	90 мл	45 мл

Пацієнти з масою тіла < 65 кг

Спосіб введення	Об'єм розчину залежно від концентрації альтеплази	
	1 мг/мл	2 мг/мл
10 мг як внутрішньовенний болюс протягом 1–2 хвилин, потім негайно:	10 мл	5 мл
внутрішньовенна безперервна інфузія протягом 2 годин до досягнення максимальної загальної дози 1,5 мг/кг МТ	1,5 мг/кг МТ	0,75 мг/кг МТ

Допоміжна терапія.

Після застосування Актилізе слід почати (або продовжити) лікування гепарином, коли значення АЧТЧ є меншими від подвійної верхньої межі норми. Інфузію слід регулювати відповідно до АЧТЧ в межах 50–70 секунд (в 1,5–2,5 рази більше від вихідного рівня).

Спосіб застосування

Відновлений розчин негайно вводять внутрішньовенно.

Флакони альтеплази по 2 мг не застосовуються при цьому показанні. Інструкції щодо дій до відновлення/введення див. у розділі «Інструкції щодо застосування».

Гострий ішемічний інсульт

Терапію може проводити лише лікар, який пройшов спеціальну підготовку і має досвід роботи у неврології (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Терапію АКТИЛІЗЕ слід розпочати якомога раніше протягом перших 4,5 (чотирьох з половиною) годин після виникнення симптомів (див. розділ «Особливості застосування»). Через більше ніж 4,5 години після розвитку симптомів інсульту існує негативне співвідношення користь/ризик, пов'язане із застосуванням АКТИЛІЗЕ, тому його застосування протипоказане (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Дозування

Рекомендована доза становить 0,9 мг альтеплази/кг МТ (максимум 90 мг). Спочатку вводять 10 % від загальної дози у формі внутрішньовенного болюсу, далі решта загальної дози – негайно у

формі внутрішньовенної інфузії протягом 60 хв.

Таблиця доз при гострому ішемічному інсульті

При застосуванні в рекомендованій стандартній концентрації 1 мг/мл об'єм (мл), що вводиться, дорівнює рекомендованій величині дози (мг)			
Маса тіла (кг)	Загальна доза (мг)	Болюсна доза (мг)	Інфузійна доза* (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

*Вводиться у концентрації 1 мг/мл протягом 60 хв як внутрішньовенна безперервна інфузія.

Допоміжна терапія.

Безпека та ефективність наведеного вище режиму із супутнім застосуванням гепарину або інгібіторів агрегації тромбоцитів, наприклад, ацетилсаліцилової кислоти в перші 24 години після виникнення симптомів, достатньою мірою не досліджувалися. Тому в перші 24 години після терапії Актилізе при ішемічному інсульті слід уникати призначення гепарину або інгібіторів агрегації тромбоцитів, наприклад ацетилсаліцилової кислоти внутрішньовенно,

через підвищений ризик кровотечі. Якщо гепарин необхідно застосовувати за іншими показаннями (наприклад для запобігання тромбозу глибоких вен), доза не повинна перевищувати 10 000 МО на добу підшкірно.

Спосіб застосування

Відновлений розчин негайно вводять внутрішньовенно.

Флакони альтеплази по 2 мг не застосовуються при цьому показанні. Інструкції щодо дій до відновлення/введення див. у розділі «Інструкції щодо застосування».

Інструкції щодо застосування.

Правила приготування розчину наведені нижче.

Для розведення із отриманням розчину із кінцевою концентрацією 1 мг альтеплази на 1 мл необхідно ввести повний вміст розчинника, що додається, до флакона із порошком АКТИЛІЗЕ.

Для розведення із отриманням кінцевої концентрації 2 мг альтеплази на 1 мл необхідно використати тільки половину вмісту розчинника (див. таблицю нижче).

В цих випадках для перенесення необхідної кількості розчинника у флакон із порошком АКТИЛІЗЕ слід завжди використовувати шприц.

В асептичних умовах вміст флакона з порошком для інфузій (50 мг) розчинити у воді для ін'єкцій до досягнення концентрації 1 мг альтеплази/мл або 2 мг альтеплази/мл відповідно до таблиці.

АКТИЛІЗЕ суха речовина	50 мг
(а) Об'єм стерильної води для ін'єкцій, який необхідно додати до сухої речовини	50 мл
Кінцева концентрація	1 мг альтеплази/мл
(б) Об'єм стерильної води для ін'єкцій, який необхідно додати до сухої речовини	25 мл
Кінцева концентрація	2 мг альтеплази/мл

Отриманий розчин необхідно вводити внутрішньовенно. Отриманий розчин із концентрацією 1 мг/мл можна надалі розвести у стерильному фізіологічному розчині 0,9 % (9 мг/мл) для ін'єкцій до отримання мінімальної концентрації альтеплази 0,2 мг/мл, оскільки не можна виключити помутніння відновленого розчину. Подальше розведення відновленого розчину із концентрацією 1 мг/мл стерильною водою для ін'єкцій або використання вуглеводних інфузійних розчинів, наприклад декстрози, не рекомендується через збільшення помутніння відновленого розчину. АКТИЛІЗЕ не слід змішувати з іншими лікарськими засобами в загальній системі для внутрішньовенного введення (навіть з гепарином). Готовий препарат має вигляд прозорого безбарвного або блідо-жовтого розчину.

Інформацію щодо несумісності застосування дивіться у розділі «Несумісність».

Розведений розчин призначений тільки для разового застосування. Будь-який

невикористаний розчин або відходи необхідно утилізувати відповідно до законодавства.

Діти.

Досвід застосування лікарського засобу АКТИЛІЗЕ дітям обмежений. АКТИЛІЗЕ протипоказаний для лікування гострого ішемічного інсульту у дітей віком до 16 років (див. розділ «Протипоказання»). Доза для лікування гострого ішемічного інсульту у дітей віком 16–17 років відповідає дозі для дорослих (див. розділ «Особливості застосування» для отримання рекомендацій щодо методів попередньої візуалізації). За іншими показаннями застосування препарату дітям (віком до 18 років) протипоказано.

Гостра масивна тромбоемболія легеневої артерії

Клінічні дані щодо застосування АКТИЛІЗЕ дітям при лікуванні гострої масивної тромбоемболії легеневої артерії відсутні.

Інфаркт міокарда

Клінічні дані щодо застосування АКТИЛІЗЕ дітям при лікуванні інфаркту міокарда відсутні.

Передозування.

Симптоми

При перевищенні максимальної рекомендованої дози збільшується ризик внутрішньочерепної кровотечі.

Незважаючи на відносну фібринову специфічність, після передозування можливе клінічно достовірне зниження фібриногену й інших компонентів коагуляції крові.

Лікування

У більшості випадків достатньо дочекатися фізіологічної регенерації цих факторів після завершення терапії Актилізе. Проте, якщо виникає тяжка кровотеча, рекомендується інфузія свіжозамороженої плазми, а в разі необхідності можна призначити синтетичні антифібринолітики.

Побічні реакції.

Найбільш частою побічною реакцією пов'язаною із застосуванням АКТИЛІЗЕ є кровотеча у різних формах, що призводить до зниження значень гематокриту та/або гемоглобіну.

Побічні реакції, наведені нижче, класифікуються за частотою виникнення (дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), дуже рідко ($< 1/10\,000$), невідомо (за наявними даними частоту встановити неможливо)) та класами систем органів.

Окрім внутрішньочерепного крововиливу як побічної реакції при інсульті та реперфузійної

аритмії як побічної реакції при інфаркті міокарда, немає клінічних підстав передбачати якісні і кількісні відмінності в спектрі побічних реакцій препарату АКТИЛІЗЕ в разі його застосування при легеневій емболії і гострому ішемічному інсульті або при інфаркті міокарда.

Побічні реакції при гострому інфаркті міокарда, гострій масивній тромбоемболії легеневої артерії та гострому ішемічному інсульті.

Клас системи органів	Побічні реакції
Геморагії	
Дуже часто	- Внутрішньомозковий крововилив є важливою побічною реакцією при лікуванні гострого ішемічного інсульту; - всі види кровотечі, у тому числі зазначені у цій таблиці, тобто внутрішньомозкові та інші.
Часто	- Внутрішньочерепна кровотеча (а саме церебральна кровотеча, церебральна гематома, геморагічний інсульт, геморагічна трансформація інсульту, внутрішньочерепна гематома, субарахноїдальна кровотеча) на фоні лікування гострого інфаркту міокарда та гострої масивної тромбоемболії легеневої артерії; - глоткова кровотеча; - шлунково-кишкова кровотеча (зокрема шлункова кровотеча, кровотеча з виразки шлунка, кровотеча з прямої кишки, блювання кров'ю; мелена; кровотеча з ротової порожнини, кровотеча з ясен); - підшкірна кровотеча; - уrogenітальні кровотечі (такі як гематурія; кровотечі з сечовивідних шляхів); - кровотеча в місці введення (кровотеча з місця пункції, гематома у місці введення катетера, кровотеча у місці введення катетера).
Нечасто	- Легенева кровотеча (такі як кровохаркання; гемоторакс, кровотечі з дихальних шляхів); - носова кровотеча; - кровотечі з вуха.
Рідко	- Кровотечі з очей; - гемоперикард; - заочеревинні крововиливи (такі як заочеревинна гематома).
Невідомо***	- Кровотечі з паренхіматозних органів (такі як печінкові кровотечі).
Порушення з боку імунної системи	
Рідко	- Реакції гіперчутливості (наприклад висипи, кропив'янка, бронхоспазм, ангіоневротичний набряк, гіпотензія, шок)*.
Дуже рідко	- Серйозні анафілактичні реакції.
Порушення з боку нервової системи	
Дуже рідко	- Захворювання, пов'язані з нервовою системою (наприклад епілептичний напад, судоми, афазія, порушення мовлення, делірій, гострий мозковий синдром, збудження, сплутаність свідомості, депресія, психоз), найчастіше на фоні супутніх ішемічних або геморагічних цереброваскулярних захворювань.
Порушення з боку серця **	
Дуже часто	- Рецидивуюча ішемія/стенокардія, гіпотензія та серцева недостатність/набряк легень.
Часто	- Зупинка серця, кардіогенний шок та повторний інфаркт.

Нечасто	- Реперфузійна аритмія (а саме аритмія, екстрасистолія, передсердно-шлуночкова блокада (від I ступеня до повної), мерехтіння (фібриляція) передсердь, брадикардія, тахікардія, шлуночкова аритмія, шлуночкова фібриляція, шлуночкова тахікардія, електромеханічна дисоціація [ЕМД]); - мітральна регургітація, легенева емболія, інші форми системної емболії/ церебральна емболія, дефект міжшлуночкової перегородки.
Порушення з боку судин	
Рідко	- Емболія, яка може призвести до відповідних наслідків в уражених органах.
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	
Рідко	- Нудота.
Невідомо***	- блювання.
Лабораторні аналізи	
Нечасто	- Зниження артеріального тиску.
Невідомо***	- Підвищення температури тіла.
Травми, отруєння та процедурні ускладнення	
Невідомо***	- Жирова емболія (емболізація кристалами холестерину), яка може призвести до відповідних наслідків в уражених органах.
Хірургічні та медичні процедури	
Невідомо***	- Необхідність у переливанні крові.

*Див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

**Як і у разі застосування інших тромболітичних засобів, нижчезазначені реакції відзначалися як наслідок інфаркту міокарда та/або прийому тромболітичних засобів.

Ці захворювання серця можуть призвести до небезпечних для життя хворого наслідків, а також до смерті.

***Ці побічні реакції спостерігались під час постмаркетингового застосування лікарського засобу. З імовірністю 95 % їх частота не перевищує «рідко», але може бути нижчою. Точне оцінювання частоти не можливе, так як не було побічної реакції на лікарський засіб в базі даних клінічного випробування за участю 8299 пацієнтів.

Смерть та необоротна втрата працездатності спостерігалися у пацієнтів, у яких відзначався інсульт (включаючи внутрішньочерепний крововилив) та інші серйозні випадки кровотечі.

Повідомлення про підозру на побічні реакції

Дуже важливо повідомляти про підозру на побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дає можливість постійного моніторингу співвідношення користі/ризиків застосування лікарського засобу. Просимо медичних працівників повідомляти про будь-які підозри на побічні реакції через національну систему звітування.

термін придатності. 3 роки.

Готовий розчин може зберігатись при температурі 2–8 °C протягом 24 годин або протягом 8

годин при температурі не вище 25 °С.

Якщо лікарський засіб не використовується негайно після відновлення, за термін та умови зберігання (не довше ніж 24 години при температурі 2–8 °С) несе відповідальність користувач.

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

Несумісність. Отриманий розчин можна надалі розвести стерильним фізіологічним розчином 0,9 % (9 мг/мл) для ін'єкцій до отримання мінімальної концентрації 0,2 мг альтеплази на 1 мл.

Отриманий розчин не рекомендується розводити у воді для ін'єкцій або у розчинах для інфузій на основі вуглеводів, наприклад, декстрози, через можливу каламутність розведеного розчину.

АКТИЛІЗЕ не слід змішувати з іншими лікарськими засобами ані в одному флаконі для інфузій, ані в загальній системі для внутрішньовенного введення (навіть з гепарином).

Упаковка. Ліофілізат для розчину для інфузій, по 50 мг у флаконі № 1 у комплекті з розчинником по 50 мл у флаконі №1.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Біркендорфер Штрассе 65, 88397 Біберах/Рисс, Німеччина.

[1] Для коригування рН.