Актилизе



Код АТХ:

- B01AD02

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Алтеплаза

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий в виде белой или бледно-желтой массы.

	1 фл.	**1 мл готового р-ра**
алтеплаза	50 мг	1 мг

Вспомогательные вещества: L-аргинин - 1742 мг, фосфорная кислота - 536 мг, полисорбат 80 - 5 мг, гентамицин - остаточные следы (используется в процессе производства).

Растворитель: вода д/и (50 мл).

Флаконы бесцветного стекла с лиофилизатом (1) в комплекте с растворителем (фл. 1 шт.) - коробки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Гематотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Тромболитик. Рекомбинантный человеческий тканевой активатор плазминогена, гликопротеин, который непосредственно активизирует превращение плазминогена в плазмин.

После в/в введения алтеплаза остается относительно неактивной в системном кровотоке. Она активируется, связываясь с фибрином, что вызывает превращение плазминогена в плазмин и ведет к растворению фибринового сгустка.

Вследствие относительной специфичности в отношении фибрина, применение алтеплазы в дозе 100 мг ведет к умеренному уменьшению содержания циркулирующего фибриногена (примерно до 60% через 4 ч), который к 24 ч, как правило, повышается более чем до 80%. Концентрации плазминогена и α_2-антиплазмина в крови через 4 ч уменьшаются, соответственно, до 20% и 35% от исходных значений, и через 24 часа вновь повышаются более чем до 80%. Значительное и длительное уменьшение уровня циркулирующего фибриногена отмечено лишь у нескольких пациентов.

Пациенты с острым инфарктом миокарда

У пациентов с острым инфарктом миокарда изучены два режима дозирования Актилизе. Сравнительная эффективность этих двух режимов не проводилась.

Ускоренная инфузия препарата у пациентов с острым инфарктом миокарда

Изучены четыре режима тромболитической терапии. Применение Актилизе в дозе 100 мг в течение 90 мин совместно с в/в инфузией гепарина характеризовалось низкой смертностью через 30 дней (6.3%) сравнении с терапией стрептокиназой (1.5 млн МЕ - 60 мин) с п/к или в/в введением гепарина (7.3%) (p=0.001).

3-часовая инфузия у пациентов с острым инфарктом миокарда

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

Пациенты с эмболией легочной артерии

При исследовании, проводившемся у пациентов с ангиографически документированной острой массивной эмболией легочной артерии, установлено, что лечение приводит к достоверному снижению частоты легочной гипертензии, вызывавшейся эмболией легочной артерии.

Пациенты с ишемическим инсультом (острый период)

Клинически выраженные внутричерепные кровоизлияния наблюдались у 5.9% пациентов, получавших Актилизе, и у 1.1% пациентов, получавших плацебо, что зависело от возраста пациентов, но не от времени, проходившего от момента появления симптомов до начала лечения. Данный анализ также подтвердил, что быстрое начало применения Актилизе приводит к лучшим результатам лечения через 3 месяца. Было также получено доказательство возможности расширения "окна" терапевтического эффекта до 4.5 ч.

В обычных клинических условиях оценивались безопасность и эффективность Актилизе при остром инсульте в случае начала лечения в течение 3 ч от момента возникновения симптомов. Установлено, что частота клинически выраженных внутричерепных кровотечений (в течение 24 ч) в этих исследованиях была сравнима, она составляла 7.3% и 8.6%, смертность (через 3 мес) составляла 11.3% и 17%.

Пациенты с острым инсультом через 3-4.5 ч после возникновения симптомов (пациенты с неврологическим дефицитом, который мог быть оценен количественно). Благоприятный результат лечения установлен у большего числа пациентов, получавших алтеплазу (52.4%), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (45.2%). У пациентов, получавших алтеплазу, также улучшился "глобальный исход", но частота клинически выраженных внутричерепных кровотечений была выше в случае применения алтеплазы по сравнению с плацебо. Систематические внутричерепные кровотечения (ECASS III) составили 2.4% по сравнению с 0.2% плацебо (p=0.008). Смертность была низкой, значимых различий между пациентами, получавшими алтеплазу (7.7%) или плацебо (8.4%), не установлено. Таким образом, Актилизе, применяемая через 3-4.5 ч после возникновения симптомов, достоверно улучшает клинические исходы у пациентов с острым ишемическим инсультом.

Безопасность и эффективность применения Актилизе в лечении острого ишемического инсульта, которое предпринимается в течение до 4.5 ч после появления симптомов, продолжает оценивается в регистре (SITS-ISTR: The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke registry). В настоящее время установлено, что к 3 месяцам частота клинически выраженных внутричерепных кровотечений была несколько выше в случае начала лечения через 3-4.5 ч (9.13%) по сравнению с началом лечения в течение первых 3 ч (7.49%). Смертность в случае начала лечения через 3-4.5 ч (12.4%) и в течение 0-3 ч (12.3%) была сходной.

Фармакокинетика

Актилизе быстро выводится из кровотока и метаболизируется, главным образом, в печени. Плазменный клиренс препарата составляет 550-680 мл/мин.

$T_{1/2}$ в α-фазе составляет 4-5 мин, это означает что через 20 мин в плазме остается менее 10% от исходной концентрации алтеплазы. Показано, что для оставшейся дозы алтеплазы, сохраняющегося глубоко в тканях $T_{1/2}$ в β-фазе составляет около 40 мин.

Когда Актилизе применяется с целью восстановления проходимости нефункционирующих катетеров, установленных в центральных венах, достижения фармакологических концентраций в плазме не ожидается.

Показания к применению:

— тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда в первые 6 ч после развития симптомов (90-минутный /ускоренный/ режим дозирования) или в период от 6 до 12 ч после развития симптомов (3-часовой режим дозирования). Доказано, что при остром инфаркте миокарда Актилизе снижает смертность в первые 30 дней после начала инфаркта;

— тромболитическая терапия массивной тромбоэмболии легочной артерии, сопровождающейся нестабильной гемодинамикой. Диагноз должен быть, по возможности, подтвержден объективно (например, ангиографией легочной артерии или неинвазивными методами, например, томографией легких). Клинические исследования в отношении смертности и отдаленных результатов лечения легочной эмболии не проводились;

— тромболитическая терапия ишемического инсульта в остром периоде. Лечение должно начинаться как можно раньше, в течение 4.5 ч после возникновения симптомов инсульта и после исключения внутричерепного кровотечения с помощью адекватного метода визуализации (с помощью соответствующих методов визуализации например, метода компьютерной томографии головного мозга или другого диагностического метода, чувствительного в отношении обнаружения кровотечения (например, МРТ). Эффект лечения зависит от времени его начала, то есть, более раннее лечение увеличивает вероятность благоприятного результата.

Относится к болезням:

- Ангина
- Инсульт
- Легочная эмболия
- Миокардит
- Тромбоз
- Тромбоэмболия

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к активному веществу (алтеплазе), гентамицину (остаточные следы от процесса производства) или к любому вспомогательному веществу.

Препарат не следует применять при *имеющемся повышенном риске развития кровотечений:*

— обширное кровотечение в настоящее время или в течение предыдущих 6 мес;

— геморрагический диатез;

— одновременное эффективное лечение с пероральными антикоагулянтами, например, варфарином (МНО >1.3);

— заболевания ЦНС в анамнезе (в т.ч. новообразования, аневризма, хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге);

— внутричерепное (в т.ч. субарахноидальное) кровоизлияния в настоящее время или в анамнезе;

— подозрение на геморрагический инсульт;

— тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия;

— обширное хирургическое вмешательство или тяжелая травма в течение предыдущих 10 дней (включая любую травму, полученную на фоне развивающегося инфаркта миокарда);

— недавно перенесенная черепно-мозговая травма;

— длительная или травматичная сердечно-легочная реанимация (более 2 мин);

— роды в течение предыдущих 10 дней;

— недавно произведенная пункция несжимаемых кровеносных сосудов (например, подключичная или яремная вена);

— тяжелые заболевания печени, включая печеночную недостаточность, цирроз печени, портальную гипертензию (в

т.ч. с варикозным расширением вен пищевода), активный гепатит;

— бактериальный эндокардит, перикардит;

— острый панкреатит;

— подтвержденная язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в течение последних 3 мес;

— артериальные аневризмы, дефекты развития артерий и вен;

— новообразования с повышенным риском кровотечения;

— повышенная чувствительность к компонентам препарата.

В случае применения препарата для лечения *острого инфаркта миокарда и эмболии легочной артерии*, кроме вышеперечисленных противопоказаний, существуют следующие противопоказания:

— геморрагический инсульт или инсульт неизвестной этиологии в анамнезе;

— ишемический инсульт или транзиторные ишемические атаки в течение последних 6 мес (за исключением текущего острого ишемического инсульта в течение 4.5 ч).

В случае применения препарата для лечения *острого ишемического инсульта*, кроме вышеперечисленных противопоказаний, существуют следующие противопоказания:

— начало симптомов ишемического инсульта более чем за 4.5 ч до начала инфузии, или отсутствие точных сведений о времени начала заболевания;

— быстрое улучшение состояния при остром ишемическом инсульте или слабая выраженность симптомов к моменту начала инфузии;

— тяжело протекающий инсульт, на основании клинических данных (например, если показатель NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)) >25) и/или по результатам соответствующих методов визуализации (компьютерной томографии или ядерного магнитного резонанса);

— судороги в начале инсульта;

— сведения о перенесенном инсульте или серьезной травме головы в течение 3 предыдущих месяцев;

— возникновение предыдущего инсульта на фоне сахарного диабета;

— применение гепарина в течение 48 ч до начала инсульта, если в данный момент времени повышено АЧТВ;

— количество тромбоцитов <100 000/мкл;

— систолическое АД выше 185 мм рт.ст. или диастолическое АД выше 110 мм рт.ст. или необходимость применения интенсивной терапии (в/в введение препаратов) для снижения АД до этих границ;

— концентрация глюкозы в крови <3 или >20 ммоль/л.

Препарат Актилизе не показан для терапии острого инсульта у детей и подростков в возрасте до 18 лет.

Применение препарата у пациентов старше 80 лет (см. раздел "С осторожностью").

С *осторожностью,* предварительно оценив степень предполагаемой пользы и возможного риска кровотечения, следует применять препарат при:

— недавно выполненной в/м инъекции или небольших недавних вмешательствах, таких как биопсия (иглой), пункция (иглой) крупных сосудов, массаже сердца при реанимации;

— заболеваниях (не упомянутых в списке противопоказаний), при которых повышен риск кровотечения;

— одновременном приеме пероральных антикоагулянтов лечение препаратом Актилизе может рассматриваться лишь в случае, когда лабораторные показатели антикоагулянтной активности не являются клинически значимыми.

При *лечении острого инфаркта миокарда и острой эмболии легочной артерии* следует дополнительно иметь в виду следующие особые предостережения и меры предосторожности:

— систолическое АД > 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 Актилизе у пациентов с острым ишемическим инсультом, по сравнению с использованием 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;

— задержка начала лечения;

— у пациентов, которым ранее проводилось лечение ацетилсалициловой кислотой или другими антиагрегантными средствами, возможен повышенный риск внутримозгового кровоизлияния, особенно если применение Актилизе начато в более поздние сроки. Учитывая повышенный риск мозгового кровоизлияния, 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 Актилизе должен тщательно обдумываться и решаться индивидуально с учетом предполагаемого риска.

Лечение не следует начинать позднее, чем через 4.5 ч после возникновения симптомов, вследствие неблагоприятного соотношения польза/риск, что обусловлено следующими обстоятельствами:

— положительный эффект лечения снижается при позднем начале терапии;

— смертность увеличивается преимущественно у пациентов, ранее получавших ацетилсалициловую кислоту;

— повышается риск кровотечения.

Способ применения и дозы:

Актилизе следует применять как можно раньше от момента возникновения симптомов.

При ***инфаркте миокарда*** *при 90-минутном (ускоренном) режиме дозирования для пациентов, у которых лечение может быть начато в течение 6 ч после развития симптомов,* препарат назначают в дозе 15 мг в/в струйно, затем - 50 мг в виде в/в инфузии в течение первых 30 мин, с последующей инфузией 35 мг в течение 60 мин до достижения максимальной дозы 100 мг.

У **пациентов с массой тела менее 65 кг** дозу препарата следует рассчитывать в зависимости от массы тела. Вначале препарат назначают в дозе 15 мг в/в струйно, затем - 0.75 мг/кг массы тела (максимально 50 мг) в течение 30 мин в/в капельно, с последующей инфузией 0.5 мг/кг (максимально 35 мг) в течение 60 мин.

При *3-часовом режиме дозирования для пациентов, у которых лечение может быть начато в промежутке между 6 ч и 12 ч после развития симптомов,* препарат назначают в дозе 10 мг в/в струйно, затем - 50 мг в виде в/в инфузии в течение первого часа, с последующей в/в инфузией 10 мг в течение 30 мин до достижения в течение 3 ч максимальной дозы 100 мг.

У **пациентов с массой тела менее 65 кг** суммарная доза не должна превышать 1.5 мг/кг.

Рекомендуемая максимальная доза Актилизе при остром инфаркте миокарда составляет 100 мг.

Вспомогательная антитромботическая терапия показана у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST согласно текущим международным рекомендациям.

При ***тромбоэмболии легочной артерии*** Актилизе вводят в суммарной дозе 100 мг в течение 2 ч. Наибольший опыт получен при использовании следующего режима дозирования: сначала препарат назначают в дозе 10 мг в/в струйно в течение 1-2 мин, затем - 90 мг в/в капельно в течение 2 ч.

У **пациентов с массой тела менее 65 кг** суммарная доза не должна превышать 1.5 мг/кг массы тела.

Вспомогательная терапия: после применения Актилизе, если АЧТВ превышает ВГН менее чем в 2 раза, следует назначить (или продолжить) инфузионное применение гепарина. Доза гепарина должна быть скорректирована для поддержания АЧТВ между 50-70 сек (значения должны превышать исходный уровень в 1.5-2.5 раза).

При ***ишемическом инсульте (острый период)*** рекомендуемая доза составляет 0.9 мг/кг (максимально 90 мг), в виде в/в инфузии в течение 60 мин после первоначального в/в струйного введения дозы препарата, составляющей 10% от величины суммарной дозы.

Терапия должна быть начата как можно быстрее, в течение 4.5 ч 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 ч после начала симптомов, изучены недостаточно. В связи с этим в первые 24 ч после начала терапии Актилизе применения ацетилсалициловой кислоты или в/в введения гепарина следует избегать. Если применение гепарина требуется по другим показаниям (например, для профилактики тромбоза глубоких вен), его доза не должна превышать 10 000 МЕ в день, при этом препарат вводится п/к.

Правила приготовления раствора для инфузий

Для получения конечной концентрации алтеплазы, составляющей 1 мг/мл, во флакон Актилизе, содержащий лиофилизат (50 мг), следует добавить в асептических условиях весь объем прилагаемого растворителя (стерильная вода для инъекций)(50 мл).

Флакон Актилизе	50 мг
Объем стерильной водя для инъекций, добавляемый к сухому веществу	50 мл
Конечная концентрация	1 мг/мл

При приготовлении препарата из соответствующего количества порошка и растворителя полученную смесь следует лишь осторожно перемешать до полного растворения. Необходимо избегать сильного взбалтывания (возможно образование пены).

Препарат после разведения представляет собой прозрачный бесцветный или бледно-желтый раствор. Перед применением необходимо визуально проверить цвет раствора и наличие в нем частиц. Полученный первоначально раствор может дополнительно разводиться стерильным раствором (9 мг/мл, 0.9%) натрия хлорида для инъекций, при этом минимальная концентрация алтеплазы должна составлять 0.2 мг/мл.

Полученный первоначально раствор нельзя в дальнейшем разводить водой для инъекций или растворами для инфузий на основе углеводов, например, декстрозы.

Препарат Актилизе нельзя смешивать с другими лекарственными средствами (даже с гепарином), ни во флаконе для инфузий, ни в общей системе для в/в введения.

Побочное действие:

Применение при инфаркте миокарда, эмболии легочной артерии и ишемическом инсульте в остром периоде

Самой частой нежелательной реакцией, связанной с применением Актилизе, является кровотечение (>1/100, ≤1/10: массивные кровотечения; >1/10: любые кровотечения), приводящее к снижению гематокрита и/или гемоглобина.

Может произойти кровоизлияние в любой части или полости тела и привести к жизнеугрожающей ситуации, временной нетрудоспособности или смерти.

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

— наружное кровотечение (как правило, из мест пункций или повреждений кровеносных сосудов);

— внутренние кровотечения в любой части или полости тела.

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

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

В сравнении с исследованиями при инфаркте миокарда число пациентов с эмболией легочной артерии и инсультом, которые участвовали в клинических исследованиях (в пределах 0-4.5 ч от момента возникновения 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 эффектов препарата Актилизе в случае его применения при эмболии легочной артерии и остром ишемическом инсульте, или при инфаркте миокарда.

Со стороны иммунной системы: анафилактоидные реакции, они обычно выражены слабо, но в отдельных случаях могут быть опасными для жизни; возможны 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 большой части пациентов с подобными реакциями одновременно применялись ингибиторы АПФ. Анафилактические реакции (в строгом смысле этого понятия, то есть обусловленные IgE) на Актилизе не известны. В редких случаях (менее 0.1%) наблюдалось транзиторное образование антител к Актилизе (в низких титрах), но клиническая значимость этого феномена не установлена.

Со стороны органа зрения: кровоизлияния в сетчатку глаза.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: перикардиальное кровотечение, кровотечения (такие как гематома); эмболии, которые могут сопровождаться соответствующими последствиями со стороны затронутых внутренних органов; кровотечения в паренхиматозные органы (такие как внутрипеченочные кровотечения, легочные кровотечения).

Со стороны дыхательной системы: кровотечения из дыхательных путей (такие как кровотечение из области глотки, кровохарканье, носовое кровотечение).

Со стороны пищеварительной системы: желудочно-кишечные кровотечения (такие как желудочное кровотечение, кровотечение из язвы желудка, кровотечение из прямой кишки, кровавая рвота, мелена, кровотечение из ротовой полости, кровотечение из десен, забрюшинное кровотечение (например, забрюшинная гематома), тошнота, рвота. Тошнота и рвота могут быть также симптомами инфаркта миокарда.

Со стороны кожи: экхимозы.

Со стороны мочевыделительной системы: урогенитальные кровотечения (такие как гематурия, кровотечения из мочевыводящих путей).

Нарушения общего характера и реакции в месте введения препарата: кровотечения в месте пункций, кровотечения в месте инъекций (например, гематома в месте установки катетера, кровотечение в месте установки катетера).

Реакции, выявленные при специальных исследованиях: снижение АД, повышение температуры тела.

Осложнения вследствие процедур, связанных с применением препарата: жировая эмболия.

Необходимость в проведении хирургических и терапевтических процедур: необходимость в трансфузиях.

Применение при инфаркте миокарда

Со стороны сердечно-сосудистой системы: реперфузионные аритмии (аритмия, экстрасистолия, мерцательная аритмия, AV-блокада от I степени до полной блокады, брадикардия, тахикардия, желудочковая аритмия, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия). Реперфузионные аритмии могут привести к остановке сердца, угрожать жизни и потребовать применения общепринятой антиаритмической терапии.

Применение при инфаркте миокарда и эмболии легочной артерии

Со стороны нервной системы: внутричерепное кровоизлияние (такие как кровоизлияние в головной мозг, церебральная гематома, геморрагический инсульт, геморрагическая трансформация инсульта, внутричерепная гематома, субарахноидальное кровоизлияние).

Применение при ишемическом инсульте (острый период)

Со стороны нервной системы: внутричерепное кровоизлияние (такие как кровоизлияние в головной мозг, церебральная гематома, геморрагический инсульт, геморрагическая трансформация инсульта, внутричерепная гематома, субарахноидальное кровотечение). Основным нежелательным явлением были симптоматически выраженные внутричерепные кровоизлияния (их частота достигала 10%). Однако увеличения частоты осложнений или общей смертности установлено не было.

Передозировка:

Симптомы: несмотря на относительную специфичность к фибрину, при передозировке может наблюдаться клинически значимое снижение уровня фибриногена и факторов свертывания крови.

Лечение: в большинстве случаев достаточно выжидательной тактики с расчетом на физиологическую регенерацию этих факторов после прекращения введения Актилизе. При возникновении тяжелого кровотечения рекомендуется переливание свежезамороженной плазмы или свежей цельной крови, при необходимости можно назначить синтетические антифибринолитики.

Применение при беременности и кормлении грудью:

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

При заболеваниях, непосредственно угрожающих жизни, необходимо взвешивать соотношение между пользой и потенциальным риском. В связи с этим применение Актилизе при беременности и в период кормления грудью не рекомендуется.

Вопрос о проникновении алтеплазы в грудное молоко женщины не изучен.

Клинические данные о влиянии Актилизе на фертильность отсутствуют.

В доклинических исследованиях отрицательного влияния алтеплазы на фертильность не установлено.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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

Применение лекарственных средств, влияющих на свертывание крови или изменяющих функцию тромбоцитов, до, во время или после начала терапии Актилизе может увеличить риск кровотечения.

Одновременное применение ингибиторов АПФ может повышать риск анафилактоидных реакций. Эти реакции наблюдались у относительно большей части пациентов, получавших ингибиторы АПФ.

Особые указания и меры предосторожности:

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

Гиперчувствительность

После окончания лечения устойчивого образования антител к рекомбинантному человеческому активатору тканевого плазминогена не наблюдалось. Систематизированного опыта повторного применения Актилизе не имеется. Анафилактоидные реакции, связанные с применением Актилизе, возникают редко и могут вызываться гиперчувствительностью к активному веществу (алтеплаза), гентамицину (остаточные следы от процесса производства) или к любому вспомогательному веществу. Пробка стеклянного флакона с лиофилизатом Актилизе содержит натуральный каучук (производное латекса), который может вызывать аллергические реакции. В случае развития анафилактоидной реакции, инфузию следует прекратить и назначить соответствующее лечение. Рекомендуется регулярный контроль за переносимостью лечения, особенно у пациентов, одновременно получающих ингибиторы АПФ.

Кровотечение

Наиболее частым осложнением терапии Актилизе является кровотечение.

Одновременное применение гепарина может способствовать возникновению кровотечения. Поскольку Актилизе растворяет фибрин, может возникать кровотечение из мест недавних пункций. Поэтому тромболитическая терапия требует тщательного наблюдения за зонами возможного кровотечения (включая места введения катетера, артериальных и венозных пункций, разрезов и инъекций). Следует избегать использования жестких катетеров, в/м инъекций и необоснованных манипуляций во время лечения Актилизе.

В случае возникновения тяжелого кровотечения (в особенности церебрального), фибринолитическую терапию, а также применение гепарина следует немедленно прекратить. Если в течение 4 ч до начала кровотечения применялся гепарин, следует рассмотреть вопрос о целесообразности использования протамина.

В редких случаях, когда указанные выше консервативные меры являются неэффективными, кровотечение продолжается, показано применение препаратов крови. Трансфузионное введение криопреципитата, свежезамороженной плазмы и тромбоцитов следует назначать в соответствии с клиническими и лабораторными показателями, определяемыми повторно после каждого введения. Инфузию криопреципитата желательно проводить до достижения концентрации фибриногена 1 г/л. Можно рассмотреть возможность применения

антифибринолитических средств (например, транексамовой кислоты), однако специальных исследований не проводилось.

При остром инфаркте миокарда и эмболии легочной артерии не следует применять Актилизе в дозе, превышающей 100 мг, а при остром ишемическом инсульте - в дозе более 90 мг, т.к. увеличивается риск внутричерепного кровоизлияния.

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

Аритмии

Коронарный тромболизис может привести к аритмии, связанной с реперфузией.

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

Антагонисты гликопротеина IIb/IIIa

Сопутствующее применение антагонистов гликопротеина IIb/IIIa повышает риск кровотечения.

Тромбоэмболии

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

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

Лечение должно проводиться исключительно опытным врачом, имеющим навыки и опыт оказания интенсивной неврологической помощи. Для контроля назначения лечения могут соответствующим образом учитываться результаты диагностических обследований, проведенных ранее.

Необходимо мониторировать АД во время лечения и в течение 24 ч после его окончания. При повышении систолического АД > 180 мм рт.ст. или диастолического АД > 105 мм рт.ст. рекомендуется в/в применение 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 все же остается положительным.

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

У пациентов с тяжелой формой инсульта повышен риск внутричерепного кровотечения и смерти, в этих случаях Актилизе применять не следует.

У пациентов с обширными инфарктами мозга отмечается повышенный риск неблагоприятного исхода, в т.ч. выраженного внутримозгового кровоизлияния и смерти. В таких случаях следует тщательно взвешивать риск и пользу проведения терапии.

При инсульте вероятность благоприятного результата лечения уменьшается с увеличением возраста, а также по мере увеличения степени тяжести инсульта и при повышенной концентрации глюкозы в крови. В то же время, вероятность серьезного нарушения дееспособности и смертельного исхода или серьезного внутричерепного кровоизлияния повышается вне зависимости от лечения. Актилизе не следует применять у пациентов с тяжелой формой инсульта (по клиническим данным и/или по данным визуализирующих исследований) и в тех случаях, когда исходные значения глюкозы крови составляют < 50 мг/дл или > 400 мг/дл.

Реперфузия ишемизированной области может привести к отеку мозга в зоне инфаркта. Из-за повышенного риска геморрагий применение антиагрегантов не следует начинать в течение первых 24 ч после проведения тромболизиса с помощью алтеплазы.

Использование в педиатрии

К настоящему времени опыт применения Актилизе у детей ограничен.

При нарушениях функции печени

Препарат противопоказан при тяжелых заболеваниях печени, включая печеночную недостаточность, цирроз печени, портальную гипертензию (с варикозным расширением вен пищевода), активный гепатит.

Применение в пожилом возрасте

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 Актилизе должен тщательно обдумываться и решаться индивидуально с учетом предполагаемого риска.

Применение в детском возрасте

К настоящему времени опыт применения Актилизе у детей ограничен.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Приготовленный раствор можно хранить в холодильнике 24 ч; при температуре, не превышающей 25°C - до 8 ч.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Aktilize