

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Ревелиза, 50 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ****2.1. Общее описание**

Действующее вещество: алтеплаза, рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (rt-PA), полученный методом рекомбинантной ДНК в культуре клеток яичников китайского хомячка (СНО).

**2.2. Качественный и количественный состав**

Действующее вещество: алтеплаза.

Каждый флакон содержит 50 мг алтеплазы.

Каждый мл восстановленного раствора содержит 1,0 мг алтеплазы.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Лиофилизат

Аморфная масса от белого до белого со слегка желтоватым оттенком цвета.

Растворитель

Вода для инъекций. Бесцветная прозрачная жидкость без запаха.

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ****4.1. Показания к применению****1. Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда**

- 90-минутный (ускоренный) режим дозирования (см. раздел «Режим дозирования и способ применения»): для пациентов, у которых лечение может быть начато в течение 6 часов после возникновения симптомов;
- 3-часовой режим дозирования (см. раздел «Режим дозирования и способ применения»): для пациентов, у которых лечение может быть начато в промежутке между 6 и 12 часами после возникновения симптомов.

Доказано, что при остром инфаркте миокарда препарат Ревелиза снижает смертность в первые 30 дней после начала заболевания.

**2. Тромболитическая терапия острой массивной тромбоэмболии лёгочной артерии, сопровождающейся нестабильной гемодинамикой.**

Этот диагноз должен быть, по возможности, подтверждён объективно, например, ангиографией лёгочной артерии или неинвазивным методом, таким как томография лёгких. Клинических исследований в отношении смертности и отдаленных результатов лечения тромбоэмболии легочной артерии не проводилось.

**3. Тромболитическая терапия острого ишемического инсульта.**

Лечение должно начинаться как можно раньше, в течение 4,5 часов после возникновения симптомов инсульта и после исключения внутримозгового кровотечения с помощью адекватного метода визуализации, например, компьютерной томографии (КТ) 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.

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения

##### Режим дозирования

Препарат Ревелиза следует применять как можно быстрее после возникновения симптомов.

##### *Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда*

а) 90-минутный (ускоренный) режим дозирования для пациентов с острым инфарктом миокарда, у которых лечение может быть начато в течение 6 часов после возникновения симптомов:

- У пациентов с массой тела  $\geq 65$  кг:
  - 15 мг – внутривенно (в/в) струйно, затем незамедлительно
  - 50 мг – в/в инфузия в течение первых 30 минут с последующей незамедлительной в/в инфузией
  - 35 мг в течение 60 минут до достижения суммарной максимальной дозы – 100 мг.
- У пациентов с массой тела  $< 65$  кг суммарную дозу корректируют с учетом массы тела:
  - 15 мг – в/в струйно, затем незамедлительно
  - 0,75 мг/кг (максимум 50 мг) – в/в инфузия в течение первых 30 минут, с незамедлительной последующей в/в инфузией
  - 0,5 мг/кг (максимум 35 мг) в течение 60 минут;

б) 3-часовой режим дозирования для пациентов с острым инфарктом миокарда, у которых лечение может быть начато в промежутке между 6 и 12 ч после возникновения симптомов:

- У пациентов с массой тела  $\geq 65$  кг:
  - 10 мг – в/в струйно, затем незамедлительно
  - 50 мг – в/в инфузия в течение первого часа, с незамедлительной последующей в/в инфузией
  - 40 мг – в течение 2 часов до достижения суммарной максимальной дозы – 100 мг.
- У пациентов с массой тела  $< 65$  кг суммарную дозу корректируют с учетом массы тела:
  - 10 мг – в/в струйно, с последующей незамедлительной в/в инфузией остальной части дозы из расчета суммарной максимальной дозы – 1,5 мг/кг.

*Вспомогательная терапия:*

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

*Тромболитическая терапия острой массивной тромбоэмболии легочной артерии, сопровождающейся нестабильной гемодинамикой*

- У пациентов с массой тела  $\geq 65$  кг:

Суммарная доза, составляющая 100 мг, должна быть введена в течение 2 часов. Наибольший опыт получен при использовании следующего режима дозирования:

10 мг – в/в струйно в течение 1–2 минут, затем незамедлительно

90 мг – в/в капельно в течение 2 часов до достижения суммарной максимальной дозы – 100 мг.

- У пациентов с массой тела  $< 65$  кг суммарную дозу корректируют с учетом массы тела:

10 мг – в/в струйно в течение 1–2 минут, затем незамедлительно в/в инфузия остальной части дозы из расчета суммарной максимальной дозы – 1,5 мг/кг.

*Вспомогательная терапия:*

После применения препарата Ревелиза в том случае, когда значения АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) менее чем в 2 раза превышают верхнюю границу нормы, должно быть начато (или продолжено) инфузионное применение гепарина. Доза гепарина должна быть скорректирована для поддержания АЧТВ между 50-70 секундами (значения должны превышать исходные в 1,5–2,5 раза).

*Тромболитическая терапия острого ишемического инсульта*

Лечение должно проводиться только под наблюдением врача, прошедшего обучение и имеющего опыт лечения сосудистых заболеваний нервной системы.

Терапия должна быть начата как можно быстрее, в течение 4,5 часов, после возникновения симптомов (см. раздел 4.4). Терапевтический эффект зависит от времени начала терапии, то есть, чем раньше начато лечение, тем больше вероятность благоприятного результата. По прошествии 4,5 часов после возникновения симптомов существует отрицательное соотношение польза/риск, связанное с применением препаратов алтеплазы, поэтому по истечении этого времени препарат Ревелиза применять не следует. Рекомендуемая доза 0,9 мг/кг (максимально 90 мг) вводится инфузионно в течение 60 минут после первоначального в/в струйного введения дозы препарата, составляющей 10 % от величины суммарной дозы.

| ТАБЛИЦА С РЕЖИМАМИ ДОЗИРОВАНИЯ ПРЕПАРАТА ПРИ ОСТРОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ |                 |                              |                                 |
|--|-----------------|------------------------------|---------------------------------|
| Масса тела (кг)  | Общая доза (мг) | Доза струйного введения (мг) | Доза инфузионного введения (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 |

*Вспомогательная терапия:*

Безопасность и эффективность указанного выше режима терапии, применяемого в сочетании с гепарином или с ингибитором агрегации тромбоцитов (например, ацетилсалициловой кислотой), в первые 24 часа после возникновения симптомов, изучены недостаточно. В связи с этим, в первые 24 часа после начала терапии препаратом Ревелиза применение ингибиторов агрегации тромбоцитов (например, ацетилсалициловой кислоты) или внутривенного введения гепарина следует избегать из-за увеличения риска кровотечений. 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 подкожно.

Инструкции по приготовлению раствора см. в разделе 6.6.

Дети и подростки

Опыт применения алтеплазы у детей и подростков ограничен. Ревелиза противопоказана для лечения острого ишемического инсульта у детей и подростков в возрасте до 16 лет (см. раздел 4.3). Режим дозирования для детей от 16 до 18 лет не отличается от режима дозирования у взрослых после подтверждения артериальной тромбоэмболии при ишемическом инсульте (после исключения «имитации инсульта»).

**4.3 Противопоказания**

Препарат Ревелиза не должен применяться у пациентов с известной гиперчувствительностью к действующему веществу (алтеплаза) или к любому

вспомогательному веществу, указанному в разделе 6.1.

*Препарат Ревелиза не следует применять при наличии высокого риска развития геморрагических осложнений:*

- обширное кровотечение в настоящее время или в течение предыдущих 6 месяцев;
- геморрагический диатез;
- одновременное эффективное лечение пероральными антикоагулянтами, например, варфарином (международное нормализованное отношение  $>1,3$ ) (см. раздел 4.4);
- заболевания центральной нервной системы в анамнезе (в том числе, новообразования, аневризма, хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге);
- внутричерепное (в том числе субарахноидальное) кровоизлияние в настоящее время или в анамнезе, подозрение на наличие геморрагического инсульта;
- тяжёлая неконтролируемая артериальная гипертензия;
- обширное хирургическое вмешательство или обширная травма в течение предыдущих 14 дней, недавняя черепно-мозговая травма;
- длительная ( $>10$  мин) или травматичная ( $> 2$  мин) сердечно-легочная реанимация, роды в течение 10 предшествующих дней, недавно произведенная пункция некомперируемого кровеносного сосуда (например, подключичной или яремной вены);
- тяжёлые заболевания печени, в том числе печёночная недостаточность, цирроз, портальная гипертензия (в том числе варикозное расширение вен пищевода) и активный гепатит;
- бактериальный эндокардит, перикардит;
- острый панкреатит;
- подтверждённая язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних 3 месяцев;
- артериальные аневризмы, дефекты развития артерий или вен;
- новообразование с повышенным риском развития кровотечения.

*При применении препарата для лечения инфаркта миокарда и массивной тромбоэмболии лёгочной артерии, дополнительными противопоказаниями помимо вышеперечисленных, являются:*

- геморрагический инсульт или инсульт неизвестной этиологии в анамнезе;
- ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение предшествующих 6 месяцев за исключением текущего острого ишемического инсульта в течение 4,5 часов.

*При применении препарата Ревелиза для лечения острого ишемического инсульта, дополнительными противопоказаниями помимо вышеперечисленных, являются:*

- признаки внутричерепного кровоизлияния по данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга и клинические симптомы внутричерепного кровоизлияния

при нормальной КТ головного мозга;

- появление симптомов ишемического инсульта более чем за 4,5 часа до начала инфузии или отсутствие точных сведений о времени возникновения симптомов;
- 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 магнитно-резонансной томографии);
- судороги в начале инсульта;
- сведения о перенесенном инсульте или серьезной травме головы в течение 3 предшествующих месяцев;
- наличие в анамнезе инсульта любой этиологии у пациентов с сахарным диабетом;
- применение гепарина в течение 48 часов до начала инсульта, если в данный момент времени повышено активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ);
- число тромбоцитов менее 100 000/мкл;
- систолическое артериальное давление (АД) выше 185 мм рт. ст., или диастолическое артериальное давление (АД) выше 110 мм рт. ст., или необходимость применения интенсивной терапии (внутривенного введения препаратов) для снижения артериального давления до этих границ;
- концентрация глюкозы в крови <2,77 ммоль/л или >22,20 ммоль/л;
- дети до 16 лет (о применении у детей  $\geq 16$  лет см. раздел 4.4.).

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

##### Отслеживаемость

Для улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов необходимо точно документировать торговое наименование и номер серии применяемого препарата.

Тромболитическая/фибринолитическая терапия требует надлежащего контроля. Лечение препаратом Ревелиза должен проводить врач, имеющий опыт проведения тромболитической терапии и возможность контроля ее эффективности. При введении препарата Ревелиза рекомендуется иметь в распоряжении стандартное реанимационное оборудование и возможность проведения неотложной фармакотерапии.

##### Гиперчувствительность

После окончания лечения не наблюдалось устойчивого образования антител к рекомбинантной молекуле человеческого активатора тканевого плазминогена. Систематический опыт повторного применения алтеплазы отсутствует.

Иммуноопосредованные реакции гиперчувствительности, связанные с приемом препарата Ревелиза, могут быть вызваны действующим веществом или любым вспомогательным веществом (см. раздел 4.3.).

Также существует риск реакций гиперчувствительности, опосредованных не иммунологическим механизмом.

Ангионевротический отек является наиболее частой реакцией гиперчувствительности к препаратам алтеплазы. Этот риск может повышаться в случае применения по показанию острый ишемический инсульт и/или при совместном назначении с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента АПФ (см. раздел 4.5.). Пациенты, которые получали терапию по зарегистрированным показаниям, должны наблюдаться по поводу риска развития ангионевротического отека в течение и до 24 часов после инфузии.

В случае развития тяжелых реакций гиперчувствительности (например, ангионевротический отек) инфузию следует прекратить и немедленно назначить соответствующую терапию, которая может включать в себя интубацию.

### Кровотечение

Наиболее частым осложнением, возникающим во время терапии препаратом Ревелиза является кровотечение. Одновременное применение других активных веществ, влияющих на коагуляцию или функцию тромбоцитов, может способствовать возникновению кровотечения. Поскольку препарат Ревелиза растворяет фибрин, может возникать кровотечение из мест недавних пункций. Поэтому тромболитическая терапия требует тщательного наблюдения за зонами возможного кровотечения (в том числе места введения катетера, артериальных и венозных пункций, разрезов и инъекций). Во время лечения препаратом Ревелиза следует избегать использования жестких катетеров, внутримышечных инъекций и необоснованных манипуляций.

В случае возникновения тяжелого кровотечения, в особенности церебрального, необходимо немедленно прекратить фибринолитическую терапию и применение гепарина. Из-за короткого периода полувыведения и минимального влияния на системные факторы свертывания нет необходимости в замещении факторов свертывания. Большинству пациентов, у которых есть кровотечение, можно помочь, прервав тромболитическую и антикоагулянтную терапию, заменив объем и оказав ручное давление на поврежденный сосуд. Следует рассмотреть возможность применения протамина, если гепарин был введен в течение 4 часов до начала кровотечения. В редких случаях, когда указанные выше консервативные меры являются неэффективными и кровотечение продолжается, может быть показано применение препаратов крови.

Следует рассмотреть возможность переливания криопреципитата, свежемороженой плазмы и тромбоцитов с повторной клинической и лабораторной оценкой после каждого введения. При инфузии криопреципитата желательно достичь целевого уровня фибриногена в 1 г/л. Также можно рассмотреть возможность применения антифибринолитических средств (например, транексамовой кислоты), однако специальных исследований не проводилось.

Риск внутрисерепного кровоизлияния повышен у пожилых пациентов, поэтому у этих пациентов следует тщательно проводить оценку соотношения риска и пользы.

Как и в случае со всеми тромболитическими средствами, ожидаемая терапевтическая польза должна быть особенно тщательно сопоставлена с возможным риском, особенно у пациентов со следующими состояниями:

- небольшая травма; биопсия (процедура получения образца ткани), пункция магистральных сосудов; внутримышечные инъекции; наружный массаж сердца;
- состояния/заболевания с повышенным риском кровотечения, которые не упомянуты в разделе 4.3.

При остром инфаркте миокарда и эмболии легочной артерии не следует применять препарат Ревелиза в дозе, превышающей 100 мг, а при остром ишемическом инсульте – в дозе более 90 мг, так как увеличивается риск внутримозгового кровоизлияния.

#### Пациенты, получающие лечение пероральными антикоагулянтами

Применение препарата Ревелиза может быть рассмотрено, когда дозировка или время, прошедшее с момента последнего приема антикоагулянта, делают маловероятной его остаточную эффективность, подтвержденную соответствующими тестами на антикоагулянтную активность соответствующего продукта(ов), не показывающими клинически значимой активности в системе свертывания (например,  $MNO \leq 1,3$  для антагонистов витамина К или других соответствующих тест(ов) на другие пероральные антикоагулянты находятся в пределах соответствующего верхнего предела нормы).

#### Дети

К настоящему времени опыт применения препарата Ревелиза у детей и подростков ограничен.

Если препарат Ревелиза рассматривается для лечения острого ишемического инсульта у подростков старше 16 лет, необходимо тщательно, на индивидуальной основе, оценить ожидаемое соотношение польза/риск и, при необходимости, обсудить ситуацию с пациентом и родителем/опекуном. Подростков старше 16 лет следует лечить в соответствии с действующими клиническими рекомендациями для взрослых и инструкцией по применению препарата после проведения соответствующей инструментальной диагностики по визуализации и подтверждения артериальной окклюзии, соответствующей неврологическому статусу (после исключения «имитации инсульта») (см. раздел 5.1).

#### Дополнительные особые указания и меры предосторожности при лечении острого инфаркта миокарда и острой массивной тромбоземболии легочной артерии

Не следует назначать препарат Ревелиза в дозе, превышающей 100 мг, поскольку это связано с дополнительным риском внутримозгового кровотечения. Поэтому, необходимо соблюдать особую осторожность, чтобы убедиться, что введенная доза алтеплазы соответствует предписаниям в разделе 4.2.

Ожидаемая терапевтическая польза должна быть особенно тщательно сопоставлена с возможным риском, особенно у пациентов с систолическим артериальным давлением выше 160 мм рт. ст. (см. раздел 4.3) и с преклонным возрастом, что может увеличить риск внутримозгового кровоизлияния. Поскольку терапевтический эффект от проведенного лечения имеется и у пожилых пациентов, следует тщательно проводить оценку соотношения польза/риск.

#### *Антагонисты гликопротеиновых Пб/Ша рецепторов*

Сопутствующее применение антагонистов гликопротеиновых Пб/Ша рецепторов повышает риск кровотечения.

Дополнительные особые указания и меры предосторожности при лечении острого инфаркта миокарда

*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.

*Тромбоэмболии*

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

Дополнительные особые указания и меры предосторожности при лечении острого ишемического инсульта

Лечение должно проводиться только под руководством и наблюдением опытного врача, имеющего навыки и опыт оказания интенсивной терапии для неврологических пациентов. Для контроля лечения могут быть соответствующим образом учитываться результаты диагностических обследований, проведенных ранее (см. раздел 4.1.).

*Особые группы пациентов со сниженным соотношением польза/риск*

Внутричерепное кровоизлияние представляет собой основную нежелательную реакцию при лечении препаратом Ревелиза острого ишемического инсульта (до 15 % пациентов без увеличения общей смертности и без увеличения общей смертности и тяжелой нетрудоспособности вместе взятых, т.е. модифицированная шкала Рэнкина (МШР) 5 и 6 баллов).

По сравнению с другими показаниями пациенты с острым ишемическим инсультом, получающие препараты алтеплазы, имеют заметно повышенный риск внутричерепного кровоизлияния, поскольку кровотечение происходит преимущественно в область инфаркта.

Это относится, в частности, к следующим случаям:

- все ситуации, перечисленные в разделе 4.3. и в целом все ситуации, связанные с высоким риском кровотечения;
- по мере увеличения времени с момента появления симптомов и до начала лечения инсульта фактическая клиническая польза уменьшается. Поэтому не должно быть задержек при введении препарата Ревелиза;
- пациенты, предварительно получавшие ацетилсалициловую кислоту или другие антиагрегантные средства, могут иметь повышенный риск внутримозгового кровоизлияния, особенно если лечение препаратом Ревелиза начато в более поздние сроки;
- по сравнению с более молодыми пациентами, пациенты пожилого возраста (старше 80 лет) могут иметь несколько худший результат независимо от лечения. У данной возрастной категории также чаще возникают более тяжелые инсульты, связанные с более высоким абсолютным риском внутримозгового кровоизлияния при тромболизисе по сравнению с более легкими инсультами при тромболизисе или у пациентов без тромболизиса. Хотя, имеющиеся данные указывают на то,

что чистая польза от алтеплазы у пациентов старше 80 лет меньше по сравнению с более молодыми пациентами, проводить терапию можно, изучив на индивидуальной основе соотношение пользы и риска (см. раздел 5.1). Пациентов пожилого возраста следует отбирать более тщательно, принимая во внимание как общее состояние здоровья, так и неврологический статус;

- терапевтический эффект снижается у пациентов, перенесших ранее инсульт (см. также раздел 4.3), или при наличии неконтролируемого сахарного диабета. У таких пациентов соотношение польза/риск считается менее благоприятным, но все же остается положительным;
- у пациентов с легкой формой инсульта риски, связанные с применением препарата, превосходят ожидаемую пользу (см. раздел 4.3);
- пациенты с инсультом в очень тяжелой форме подвергаются более высокому риску развития внутримозгового кровоизлияния и летального исхода и поэтому не должны отбираться для терапии препаратом (см. раздел 4.3). Лечение не следует начинать позднее, чем через 4,5 часа после появления симптомов из-за неблагоприятного соотношения польза/риск, что обусловлено следующими обстоятельствами:
  - положительный эффект лечения снижается с течением времени;
  - у пациентов, ранее получавших ацетилсалициловую кислоту, увеличивается риск летального исхода;
  - повышенный риск симптоматического кровотечения.

#### *Мониторинг артериального давления*

Необходимо мониторировать артериальное давление во время лечения и в течение 24 часов после его окончания. При повышении систолического АД >180 мм рт. ст. или диастолического АД >105 мм рт. ст. рекомендуется внутривенное применение антигипертензивных препаратов.

#### *Отек мозга*

Реперфузия ишемизированной области может вызвать отек мозга в зоне инфаркта.

Лечение ингибиторами агрегации тромбоцитов не следует начинать в течение первых 24 часов после тромболиза алтеплазой из-за повышенного геморрагического риска.

#### **4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Специальных исследований взаимодействия препарата Ревелиза с другими лекарственными препаратами, обычно назначаемыми пациентам при остром инфаркте миокарда, не проводилось.

#### Лекарственные средства, влияющие на свертывание крови или изменяющие функцию тромбоцитов

Применение лекарственных средств, влияющих на свертывание крови или изменяющих функции тромбоцитов, до, во время или после начала терапии препаратом Ревелиза может повысить риск кровотечения, и их применения следует избегать в первые 24 часа после лечения острого ишемического инсульта (см. раздел 4.3.).

### Ингибиторы АПФ

Одновременное применение ингибиторов АПФ может увеличить риск развития реакции гиперчувствительности (см. раздел 4.4.).

### Антагонисты гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов

Одновременное применение антагонистов GPIIb/IIIa увеличивает риск кровотечения.

## **4.6 Фертильность, беременность и лактация**

### Беременность

Опыт применения алтеплазы у беременных женщин ограничен. В доклинических исследованиях, проводившихся с использованием 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 (см. раздел 5.3.).

В случаях острого заболевания, угрожающего жизни, польза от применения препарата должна быть сопоставлена с потенциальным риском.

В связи с этим применение препарата Ревелиза в период беременности и кормления грудью не рекомендуется.

### Лактация

Вопрос о проникновении алтеплазы в грудное молоко женщины не изучен.

Следует соблюдать осторожность при введении препарата Ревелиза кормящей женщине; необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания в течение первых 24 часов после введения препарата.

### Фертильность

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

## **4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами**

Не применимо. Лекарственный препарат предназначен для терапии неотложных состояний.

## **4.8 Нежелательные реакции**

### Резюме профиля безопасности

Наиболее частой нежелательной реакцией, связанной с применением препаратов алтеплазы, являются различные формы кровотечений ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ : массивные кровотечения;  $\geq 1/10$ : любые кровотечения), приводящие к снижению гематокрита и/или гемоглобина. Кровоизлияние может произойти в любой части и полости тела и привести к жизнеугрожающей ситуации, временной нетрудоспособности или смерти.

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

- наружные кровотечения (как правило, из мест пункций или повреждений кровеносных сосудов);
- внутренние кровотечения в любой части или полости тела.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота побочных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ , но  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10\ 000$ , но  $< 1/1\ 000$ ); очень редко ( $< 1/10\ 000$ ); частота неизвестна\* (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

| Системно-органный класс                              | Нежелательная реакция  |
|--|--|
| <b>Нарушения со стороны иммунной системы:</b>        |  |
| редко  | анафилактикоидные реакции обычно слабо выраженные, но в отдельных случаях могут быть опасными для жизни; возможны сыпь, крапивница, бронхоспазм, ангионевротический отек, снижение АД, шок или любые другие реакции гиперчувствительности  |
| <b>Нарушения со стороны нервной системы:</b>         |  |
| часто  | внутричерепные кровоизлияния, такие как внутримозговое кровоизлияние, церебральная гематома, геморрагический инсульт, геморрагическая трансформация инсульта, внутричерепная гематома, субарахноидальное кровоотечение. Основным нежелательным явлением были симптоматически выраженные внутричерепные кровоизлияния (их частота достигала 15%). Однако увеличения частоты осложнений или общей смертности установлено не было                                     |
| очень редко  | события, связанные с нервной системой (например, эпилептический припадок, судороги, афазия, нарушение речи, делирий, острый мозговой синдром, возбуждение, спутанность сознания, депрессия, психоз), часто в сочетании с одновременными ишемическими или геморрагическими цереброваскулярными событиями.   |
| <b>Нарушения со стороны органа зрения:</b>           |  |
| редко  | кровоизлияния в глаза  |
| <b>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</b> |  |
| нечасто  | ушное кровоотечение  |
| <b>Нарушения со стороны сердца*:</b>                 |  |
| очень часто  | рецидивирующая ишемия/стенокардия, артериальная гипотензия и сердечная недостаточность/отек легких   |
| часто  | кардиогенный шок, остановка сердца и повторный инфаркт миокарда  |
| нечасто  | реперфузионные аритмии (аритмия, экстрасистолия, фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная блокада от I степени до полной блокады, фибрилляция/трепетание предсердий, брадикардия, тахикардия, желудочковая аритмия, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия, электромеханическая диссоциация), митральная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, другие системные эмболии/эмболия сосудов головного мозга, дефект межжелудочковой перегородки |

|  |   |
|--|---|
| <b>Нарушения со стороны сосудов:</b>   |   |
| очень часто  | кровотечения (такие как гематома)   |
| редко  | перикардальное кровотечение, эмболия, которая может привести к соответствующим последствиями со стороны затронутых внутренних органов   |
| неизвестно   | кровотечения в паренхиматозные органы (такие как печеночные кровотечения)   |
| <b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:</b> |   |
| часто  | кровотечение из области глотки  |
| нечасто  | носовое кровотечение, легочное кровотечение (например, кровохарканье, гемоторакс, кровотечение из дыхательных путей)  |
| <b>Желудочно-кишечные нарушения:</b>   |   |
| часто  | 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) |
| редко  | забрюшинное кровотечение (например, забрюшинная гематома), тошнота  |
| неизвестно   | рвота   |
| <b>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:</b>                                |   |
| часто  | экхимозы  |
| <b>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:</b>                               |   |
| часто  | урогенитальные кровотечения (такие как гематурия, кровотечения из мочевыводящих путей)  |
| <b>Общие нарушения и реакции в месте введения:</b>                                     |   |
| часто  | кровотечения в месте пункций, кровотечения в месте инъекций (например, гематома в месте установки катетера, кровотечение в месте установки катетера)  |
| <b>Лабораторные и инструментальные данные:</b>   |   |
| нечасто  | снижение артериального давления   |
| неизвестно   | повышение температуры тела  |
| <b>Травмы, интоксикации и осложнения процедур:</b>                                     |   |
| неизвестно   | жировая эмболия (эмболия кристаллами холестерина), что может привести к соответствующим последствиям со стороны затронутых внутренних органов   |
| <b>Хирургические и медицинские процедуры:</b>  |   |
| неизвестно   | необходимость в гемотрансфузиях   |

\* как и в случае с другими тромболитическими средствами, о явлениях, описанных выше в соответствующем разделе, сообщалось как о последствиях инфаркта миокарда и/или

применения тромболитиков. Эти сердечные события могут быть опасными для жизни и могут привести к смерти.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск». Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация  
109012, г. Москва, Славянская площадь,  
д. 4, стр. 1  
Федеральная служба по надзору в сфере  
здравоохранения  
Телефон: +7 (800) 550-99-03  
Электронная почта:  
pharm@roszdravnadzor.gov.ru  
Сайт: <http://roszdravnadzor.gov.ru>

## **4.9 Передозировка**

### Симптомы

При превышении максимальной рекомендованной дозы повышается риск возникновения внутричерепного кровотечения.

Несмотря на относительную специфичность к фибрину, передозировка может привести к клинически значимому снижению уровня фибриногена и других факторов свертывания крови.

### Лечение

В большинстве случаев достаточно прекратить введение препарата Ревелиза и ожидать физиологического восстановления этих факторов. Однако, если возникает серьезное кровотечение, рекомендуется инфузия свежезамороженной плазмы и, при необходимости, могут быть назначены синтетические антифибринолитические средства.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; ферменты.

Код АТХ: B01AD02

Ревелиза является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

### Механизм действия

Активным ингредиентом препарата Ревелиза является алтеплаза, рекомбинантный человеческий тканевой активатор плазминогена, гликопротеин, который непосредственно активирует превращение плазминогена в плазмин. После внутривенного введения алтеплаза остается относительно неактивной в системе

кровообращения. Активация алтеплазы происходит после связывания с фибрином, что вызывает превращение плазминогена в плазмин и ведет к растворению сгустка фибрина.

#### Фармакодинамические эффекты

Вследствие своей относительной фибриноспецифичности применение алтеплазы в дозе 100 мг приводит к умеренному снижению уровня циркулирующего фибриногена, примерно до 60% через 4 часа, который обычно возвращается к уровню 80% через 24 часа. Концентрации плазминогена и альфа-2-антиплазмина через 4 часа снижаются примерно до 20 % и 35 %, соответственно, и через 24 часа снова повышаются до более чем 80%. Значительное и длительное снижение уровня циркулирующего фибриногена отмечено лишь у немногих пациентов.

#### Клиническая эффективность и безопасность

В исследовании, включавшем более 40 000 пациентов с острым инфарктом миокарда (GUSTO), введение 100 мг алтеплазы в течение 90 минут с сопутствующей внутривенной инфузией гепарина привело к снижению уровня смертности через 30 дней (6,3 %) по сравнению с введением стрептокиназы, 1,5 млн. ЕД в течение 60 минут, с подкожным или внутривенным введением гепарина (7,3 %). Уровень 30-дневной смертности снижается по сравнению с пациентами, которым тромболитическая терапия не назначается.

#### *Пациенты с острым инфарктом миокарда*

Плацебо-контролируемое исследование с применением 100 мг алтеплазы в течение 3 часов (LATE) показало снижение уровня 30-дневной смертности по сравнению с плацебо у пациентов, получавших лечение в течение 6-12 часов после появления симптомов. В случаях, когда имеются явные признаки инфаркта миокарда, то даже лечение, начатое до 24 часов после появления симптомов, может быть эффективным.

#### *Острая массивная тромбоэмболия легочной артерии*

У пациентов с острой массивной тромбоэмболией легочной артерии с нестабильностью гемодинамики тромболитическая терапия алтеплазой приводит к быстрому уменьшению размера тромба и снижению давления в легочной артерии. Данные о летальных исходах отсутствуют.

#### *Пациенты с острым ишемическим инсультом*

В двух исследованиях, проведенных в США (NINDS A/B) значительно более высокая доля пациентов имела благоприятный исход при применении алтеплазы по сравнению с плацебо (отсутствие или минимальная нетрудоспособность). Эти выводы были подтверждены в исследовании ECASS III.

Исследование ECASS III представляло собой плацебо-контролируемое двойное слепое исследование, проведенное в Европе у пациентов с острым инсультом во временном интервале от 3 до 4,5 часов с момента появления симптомов. Назначение лечения в исследовании ECASS III соответствовало требованиям ОХЛП для алтеплазы по показаниям для инсульта, за исключением верхнего предела времени окна лечения, т.е. 4,5 часов. Первичной конечной точкой была нетрудоспособность через 90 дней, разделенная на благоприятный (Модифицированная шкала Рэнкина (МШР) от 0 до 1) и неблагоприятный (МШР от 2 до 6) исходы.

Всего были рандомизированы 821 пациент (418 в группе алтеплаза/403 в группе плацебо). Большая доля пациентов достигла благоприятного исхода при применении алтеплазы (52,4%) по сравнению с плацебо (45,2%; ОШ 1,34; 95% ДИ 1,02 - 1,76;  $P=0,038$ ). Частота любого внутричерепного кровоизлияния была выше при применении алтеплазы по сравнению с плацебо. Уровень летального исхода в группе алтеплаза (7,7%) был низкий и достоверно не отличался от плацебо (8,4%;  $P=0,681$ ). Результаты подгруппы ECASS III подтверждают, что более длительный период с момента появления первых симптомов и начала лечения связан с повышенным риском смертности и внутричерепного кровоизлияния. Результаты ECASS III показывают положительную чистую клиническую пользу для алтеплазы в пределах окна лечения от 3 до 4,5 часов, в то время как объединенные данные демонстрируют, что чистая клиническая польза больше не является благоприятной для алтеплазы в промежутке времени, превышающем 4,5 часа.

Безопасность и эффективность алтеплазы для лечения острого ишемического инсульта в течение 4,5 часов с момента начала инсульта до начала лечения были оценены в рамках реестра SITS-ISTR, Безопасное внедрение тромболизиса при инсульте. В этом наблюдательном исследовании данные о результатах безопасности 21 566 пациентов, получавших лечение в период от 0 до 3 часов, были сопоставлены с данными от 2 376 пациентов, получавших лечение в период от 3 до 4,5 часов после начала острого ишемического инсульта. Обнаружено, что частота симптоматических внутричерепных кровоизлияний (согласно определению SITS-MOST) выше в интервале времени от 3 до 4,5 часов (2,2%) по сравнению с интервалом времени до 3 часов (1,7%). Показатели смертности через 3 месяца были аналогичны при сравнении временного интервала от 3 до 4,5 часов (12,0%) с временным интервалом от 0 до 3,0 часов (12,3%). Результаты наблюдений подтверждают данные клинических исследований о том, что временной интервал с момента появления первых симптомов инсульта до начала лечения является важным предиктором исхода после проведенной терапии алтеплазой.

#### Лица пожилого возраста

Для оценки соотношения пользы и риска применения алтеплазы у пациентов старше 80 лет были использованы скорректированные с учетом индивидуальных данных пациентов мета-анализы 6 756 человек, включая пациентов в возрасте старше 80 лет, в девяти рандомизированных исследованиях в которых сравнивалась алтеплаза с плацебо или открытым контролем. Вероятность хорошего исхода при инсульте (МШР 0 - 1 на 90/180-й день) увеличилась и была связана с большей пользой при более раннем начале терапии для всех возрастных групп ( $p$ -значение взаимодействия 0,0203) и не зависела от возраста.

Эффект лечения алтеплазой был аналогичным у пациентов в возрасте 80 лет и младше [средняя задержка лечения 4,1 часа: 990/2512 (39%) пациентов, получавших алтеплазу, по сравнению с 853/2515 (34%) контрольной группой достигли хорошего исхода инсульта на 90/180-й день; ОШ 1,25, 95% ДИ 1,10-1,42] и у пациентов старше 80 лет. [средняя задержка лечения 3,7 часа: 155/879 (18%) пациентов, получавших алтеплазу, по сравнению с 112/850 (13%) контрольной группой достигли хорошего исхода инсульта; ОШ 1,56, 95% ДИ 1,17-2,08].

У пациентов старше 80 лет, получавших алтеплазу в 3-х часовой интервал после появления первых симптомов, хороший исход инсульта был достигнут у 55/302 (18,2%) по сравнению с 30/264 (11,4%) в контрольной группе (ОШ 1,86, 95% ДИ 1,11-3,13), а у тех, кто получал алтеплазу через 3 - 4,5 часа 58/342 (17,0%) достигли хорошего исхода инсульта по сравнению с 50/364 (13,7%) в контрольной группе (ОШ 1,36, 95% ДИ 0,87-2,14).

Паренхиматозное кровоотечение 2-го типа в течение 7 дней произошло у 231 (6,8%) из 3391 пациента, получавшего алтеплазу, по сравнению с 44 (1,3%) из 3365 пациентов контрольной группы (ОШ 5,55, 95% ДИ 4,01-7,70).

Паренхиматозное кровоотечение 2-го типа произошло с летальным исходом в течение 7 дней у 91 (2,7%) пациента, получавшего алтеплазу по сравнению с 13 (0,4%) пациентами контрольной группы (ОШ 7,14, 95% ДИ 3,98-12,79).

У пациентов старше 80 лет, получавших алтеплазу, внутричерепное кровоизлияние с летальным исходом произошло в течение 7 дней у 32/879 (3,6%) пациентов по сравнению с 4/850 (0,5%) в контрольной группе (ОШ 7,95, 95% ДИ 2,79-22,60).

Из общего числа 8 658 пациентов старше 80 лет, получавших лечение менее чем через 4,5 часа от начала симптомов в SITS-ISTR, данные 2157 пациентов, получавших лечение в интервале от 3 до 4,5 часов от начала инсульта были сопоставлены с данными 6 501 пациента, получавших лечение менее чем за 3 часа.

Трехмесячная функциональная независимость (МШР 0 - 2) составила 36 против 37% (скорректированное ОШ 0,79, 95% ДИ 0,68- 0,92), смертность составила 29,0% по сравнению с 29,6% (скорректированное ОШ 1,10, 95% ДИ 0,95-1,28), а симптоматическое внутричерепное кровоизлияние (по определению SITS-MOST) составило 2,7% против 1,6% (скорректированное ОШ 1,62, 95% ДИ 1,12-2,34).

### Дети

Наблюдательные нерандомизированные и несопоставимые данные о пациентах с инсультом в возрасте 16-17 лет с подтвержденным лечением алтеплазой были получены из регистра SITS-ISTR (независимый международный регистр). В период с 2003 по конец 2017 года в регистре SITS было собрано в общей сложности 25 педиатрических пациентов с подтвержденным применением алтеплазы в возрастной группе 16-17 лет. Средняя доза алтеплазы, применявшаяся в этой возрастной группе, составляла 0,9 мг/кг (диапазон: 0,83 - 0,99 мг/кг). 23 из 25 пациентов начали лечение в течение 4,5 ч после появления симптомов инсульта (19 – через 3 ч; 4 – через 3 - 4,5 ч; 1 – через 5 - 5,5 ч; 1 случай не зарегистрирован). Вес колебался от 56 до 90 кг. У большинства пациентов инсульт был средней или среднетяжелой степени тяжести с медианой шкалы NIHSS 9,0 (диапазон от 1 до 30) на исходном уровне.

Показатели МШР на 90-й день были доступны у 21/25 пациентов. На 90-й день у 14/21 пациента оценка МШР составила 0-1 (отсутствие симптомов или отсутствие значительной нетрудоспособности), а еще у 5 пациентов МШР составила 2 (нетрудоспособность легкой степени). Это означает, что 19/21 (более 90%) пациентов имели благоприятный исход на 90-й день по данным показателей МШР. У остальных 2 пациентов сообщалось либо о среднетяжелой нетрудоспособности (МШР=4; n=1), либо о летальном исходе (МШР=6) в течение 7 дней (n=1).

У четырех пациентов оценка по шкале mRS на 90 день не была зарегистрирована. Согласно актуальной информации, у 2 из 4 пациентов в День 7 балл по mRS составлял 2; а 2 из 4 пациентов заявили о явном общем улучшении в День 7.

В Регистр также были внесены данные по безопасности – нежелательным явлениям, связанным с кровотечениями и отеками. Из 25 пациентов возрастной категории от 16 до 17 лет, ни у одного не было зарегистрировано симптоматически проявляющегося внутримозгового кровоизлияния (ПВМК, ВМК типа РН2). В 5 случаях после лечения алтеплазой развился отек головного мозга. У 4 из 5 пациентов с отеком головного мозга в День 90 балл mRS составлял от 0 до 2, либо наблюдалось общее улучшение в День 7 7 после введения препарата. У одного пациента в День 90 балл по mRS составил 4, что соответствовало среднетяжелой инвалидизации. Ни один из случаев не завершился смертельным исходом.

В целом, из Реестра SITS было извлечено 25 сообщений о пациентах в возрасте от 16 до 17 лет, переживших острый ишемический инсульт, которых лечили алтеплазой в соответствии с рекомендациями для пациентов взрослого возраста. Небольшой размер выборки пациентов не позволяет провести статистический анализ, однако, в целом, имеющиеся результаты свидетельствуют о положительной динамике у таких пациентов при применении доз, рассчитанных для взрослых пациентов. Полученные данные не свидетельствуют о повышенном риске симптоматически проявляющегося внутримозгового кровоизлияния или отека в сравнении с взрослыми пациентами.

## 5.2 Фармакокинетические свойства

Алтеплаза быстро выводится из кровотока и метаболизируется главным образом в печени (плазменный клиренс составляет 550 - 680 мл/мин). В физиологических условиях большая часть алтеплазы в кровотоке связана с ингибитором. Присутствие других белков, в том числе ингибиторов алтеплазы, не препятствует печеночному клиренсу алтеплазы. Комплексы алтеплазы и ее ингибитора элиминируются как свободная алтеплаза.

Период полувыведения ( $T_{1/2\alpha}$ ) из плазмы составляет 4-5 минут. Это означает, что через 20 минут в плазме остается менее 10% от исходной концентрации алтеплазы. Показано, что для оставшейся дозы алтеплазы, сохраняющейся глубоко в тканях, период полувыведения ( $T_{1/2\beta}$ ) составляет около 40 минут.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1. Перечень вспомогательных веществ

Аргинин,

полисорбат 80,

фосфорная кислота.

### 6.2. Несовместимость

Полученный первоначально 1 мг/мл (восстановленный раствор) не рекомендуется дополнительно разводить водой для инъекций или растворами для инфузий на основе углеводов, например, декстрозы в связи с увеличением мутности полученного раствора, а также смешивать с другими лекарственными препаратами (в том числе, с гепарином) ни во флаконе для инфузии, ни в общей системе для внутривенного введения.

### 6.3. Срок годности (срок хранения)

#### Невскрытый флакон

Препарат – 3 года, растворитель – 3 года.

Не применять комплект после окончания срока годности.

#### Восстановленный раствор

С микробиологической точки зрения препарат следует вводить сразу же после приготовления раствора.

Приготовленный раствор хранить в течение 24 часов при температуре от 2 до 8 °С.

Если готовый к использованию препарат не вводится сразу же после приготовления, ответственность за время и условия хранения готового раствора несет подготовившее его лицо.

### 6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте в оригинальной упаковке (пачке картонной) при температуре от 2 до 25 °С. Не замораживать.

Условия хранения приготовленного раствора см. в разделе 6.3.

### 6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 50 мг алтеплазы во флаконы из стекла 1 гидролического класса. Флаконы укупорены пробкой резиновой лиофильной с обкаткой колпачком алюминиево-пластиковым с контролем первого вскрытия.

По 50 мл растворителя (воды для инъекций) во флаконы из стекла 1 гидролического класса. Флаконы укупорены пробкой резиновой с обкаткой колпачком алюминиево-пластиковым с контролем первого вскрытия.

На поверхность колпачков допускается нанесение номера серии «ин-балк».

По 1 флакону с препаратом и растворителем вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную, снабженную картонным разделителем.

Для контроля первого вскрытия клапаны пачки фиксируют самоклеящимися этикетками.

### 6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

#### Инструкция по подготовке лекарственного препарата перед применением

Лиофилизат, содержащийся во флаконе препарата Ревелиза, растворяется в асептических условиях водой для инъекций (в комплекте) так, чтобы конечная концентрация алтеплазы составляла 1 мг/мл (согласно указанной ниже таблице).

|  |         |
|--|---------|
| Флакон препарата Ревелиза                          | 50 мг   |
| Объем воды для инъекций, добавляемый к лиофилизату | 50 мл   |
| Конечная концентрация алтеплазы                    | 1 мг/мл |

Таким образом, для получения конечной концентрации алтеплазы, составляющей 1 мг/мл, во флакон препарата Ревелиза, содержащий лиофилизат, должен быть добавлен весь объем прилагаемого растворителя.

После восстановления - прозрачный бесцветный или слегка желтоватого цвета раствор.

Инструкции по разведению препарата Ревелиза:

1. Готовят раствор непосредственно перед применением.
2. Снимают защитную пластмассовую крышку с двух флаконов: с растворителем и лиофилизатом, поддев их большим пальцем.
3. Протирают пробку каждого флакона спиртовой салфеткой.
4. Отбирают шприцем воду для инъекций из флакона с растворителем, вводят во флакон с лиофилизатом.
5. Аккуратно перемешивают полученную смесь до полного растворения. Необходимо избегать сильного взбалтывания (возможно образование пены).  
При появлении пузырьков дают раствору постоять в течение нескольких минут до их исчезновения.
6. Получившийся после разведения раствор должен быть прозрачным бесцветным или светло-желтым. Перед применением необходимо визуально проверить цвет раствора и наличие в нем частиц.
7. Отбирают необходимое количество, используя шприц.
8. Полученный раствор препарата вводится внутривенно непосредственно после его разведения. Неиспользованный раствор утилизируют.

Полученный первоначально раствор может дополнительно разводиться стерильным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) для инъекций, при этом минимальная концентрация алтеплазы должна составлять не менее 0,2 мг/мл, так как не исключается появление помутнения в восстановленном растворе.

Полученный первоначально 1 мг/мл раствор не рекомендуется разводить водой для инъекций или растворами для инфузий на основе углеводов, например, декстрозы, в связи с возможным помутнением восстановленного раствора.

Препарат Ревелиза не рекомендуется смешивать с другими лекарственными средствами (даже с гепарином) ни во флаконе для инфузий, ни в общей системе для внутривенного введения.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

ООО «Генериум-Некст»

124460, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Силино, г. Зеленоград, ул. Конструктора Лукина, д. 14, стр. 12, этаж 6, ком. 34.

Тел. +7 (495) 988-47-95, 988-47-92.

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «ГЕНЕРИУМ»

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ  
от 13.12.2023 № 26191  
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

601125, Владимирская обл., Петушинский район, п. Вольгинский, ул. Заводская,  
стр. 273.  
Тел. +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Ревелиза доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» (<https://eec.eaeunion.org>).