

Фортелизин -
Рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность
стафилокиназы

В01AD Ферментные препараты

Фармакологическая группа - Фибринолитическое средство — активатор пламиногена [Фибринолитики]

Состав

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения	1 фл.
<i>действующее вещество:</i>	
Фортеплазе® (рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы)	5 мг (745000 ME)
<i>вспомогательные вещества:</i> L-аргинин — 15,0 мг; L-гистидин — 2,0 мг; глицин — 30,0 мг; повидон 17 — 20,0 мг; полисорбат 20 — 0,4 мг	
1 ампула растворителя содержит натрия хлорида раствор для инъекций 0,9 % — 5 мл	

Описание лекарственной формы

Лиофилизат: бесформенная или в виде таблетки лиофилизированная масса белого или почти белого цвета.

Растворитель: бесцветная прозрачная жидкость.

Восстановленный раствор: бесцветная прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость.

Фармакологическое действие

Фибринолитическое.

Фармакодинамика

Действующим началом препарата ФОРТЕЛИЗИН® является субстанция Фортеплазе®, представляющая собой одноцепочечную молекулу, состоящую из 138 аминокислот, с молекулярной массой 15,5 кДа.

Фортеплазе® активирует пламиноген с образованием стехиометрического комплекса в соотношении 1:1. Фортеплазе® реагирует только с пламиногеном, связанным с частично деградированным фибрином, находящимся в области тромба (т.н. γ -пламиноген), и не взаимодействует с пламиногеном в системном кровотоке, что объясняет ее высокую фибринселективность. Механизм фибринолитического действия Фортеплазе® обусловлен ее первоначальным связыванием с пламином, находящимся на фибриновом сгустке, с последующей активацией γ -пламиногена и образованием тройного комплекса Фортеплазе®-пламин-пламиноген, который лизирует (растворяет) фибриновые сгустки в тромбе. Благодаря указанному фибринселективному механизму действия отсутствует зависимость дозы препарата ФОРТЕЛИЗИН® от массы тела пациента.

Фибринселективность субстанции Фортеплазе® обусловлена также высокой скоростью нейтрализации ее комплекса с плазмином в плазме крови по сравнению с тромбом, поэтому фибринолитический эффект не сопровождается снижением фибриногена крови.

При применении препарата ФОРТЕЛИЗИН® в крови не образуются нейтрализующие антистафилокиназные антитела в связи с проведенными заменами аминокислот в иммунодоминантном эпитопе нативной стафилокиназы. В редких случаях может наблюдаться транзиторное образование антител к препарату ФОРТЕЛИЗИН® (в низких титрах).

После внутривенного введения препарата ФОРТЕЛИЗИН® отмечается незначительное снижение фибриногена крови, менее чем на 10%, в течение 1-х суток после его введения.

Ангиографические данные показывают, что при применении препарата ФОРТЕЛИЗИН® восстановление коронарного кровотока наблюдается не менее чем у 80% пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Результаты клинического исследования ФРИДОМ1 показали, что применение препарата ФОРТЕЛИЗИН® у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в сочетании с нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин натрия, надропарин кальция), фондапаринуксом натрия, варфарином, двойной антиагрегантной терапией и последующим чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) сопровождается отсутствием геморрагического инсульта, низкой 30-дневной летальностью (3,7%) и низкой частотой больших кровотечений (0,5%). Результаты этого исследования показали низкую годовую летальность от сердечно-сосудистых причин (5,4%) и общую летальность (5,9%) у пациентов, получивших препарат ФОРТЕЛИЗИН®.

Клиническое исследование ФРИДА показало, что у пациентов с ишемическим инсультом хорошее функциональное восстановление по модифицированной шкале Рэнкин (МШР) 0–1 балл на 90-й день после введения препарата ФОРТЕЛИЗИН® достигается у 50% пациентов. Летальность на 90-й день после возникновения симптомов при применении препарата ФОРТЕЛИЗИН® у пациентов с ишемическим инсультом составляет 10,1%, количество симптомных геморрагических трансформаций — 3,0%. Применение препарата ФОРТЕЛИЗИН® было эффективным при любой локализации, патогенетическом подтипе (по классификации *TOAST*) и тяжести ишемического инсульта, в том числе у пациентов с инсультом легкой степени тяжести.

По данным клинического исследования ФОРПЕ установлено, что использование препарата ФОРТЕЛИЗИН® у пациентов с массивной тромбоэмболией легочной артерии очень высокого риска смертности (30%) по шкале *PESI* способствует стабилизации гемодинамики, снижению легочной гипертензии и сокращению признаков дисфункции правого желудочка. Смертность от всех причин на 30-й день составляла 4%. Применение препарата ФОРТЕЛИЗИН® не сопровождалось развитием геморрагического инсульта и больших кровотечений.

Применение препарата ФОРТЕЛИЗИН® было эффективным в т.ч. у пациентов с массивной тромбоэмболией легочной артерии с новой коронавирусной инфекцией *SARS-CoV-2* в анамнезе.

Фармакокинетика

ФОРТЕЛИЗИН® выводится из кровотока путем связывания с рецепторами в печени.

При однократном болюсном введении 15 мг препарата ФОРТЕЛИЗИН® у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST отмечено двухфазное выведение препарата. ФОРТЕЛИЗИН® обладает коротким периодом полувыведения. Начальный преобладающий период полувыведения ($t_{1/2\alpha}$) составляет $(5,77 \pm 0,72)$ мин (среднее значение \pm стандартное отклонение). Период полувыведения в терминальной фазе ($t_{1/2\beta}$) составляет $(32,08 \pm 4,11)$ мин.

При однократном болюсном введении 10 мг препарата ФОРТЕЛИЗИН® у пациентов с ишемическим инсультом период полувыведения ($t_{1/2\alpha}$) составляет $(5,11 \pm 0,56)$ мин, а в терминальной фазе ($t_{1/2\beta}$) составляет $(32,67 \pm 2,12)$ мин.

Препарат ФОРТЕЛИЗИН® выводится с желчью, поэтому можно предположить, что нарушение функции почек не приводит к изменению фармакокинетики препарата ФОРТЕЛИЗИН®.

Показания

- острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (в первые 12 часов после возникновения симптомов заболевания);
- ишемический инсульт (в первые 4,5 часа после возникновения симптомов заболевания);
- массивная тромбоэмболия легочной артерии.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к рекомбинантному белку, содержащему аминокислотную последовательность стафилокиназы, или к любому из вспомогательных веществ;
- заболевания, проявляющиеся повышенной кровоточивостью, или состояния с высоким риском развития кровотечений;
- обширные хирургические вмешательства или обширные травмы (за последние 4 недели);
- тяжелые заболевания печени с выраженными нарушениями системы гемостаза (печеночная недостаточность, цирроз печени, портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода) и активный гепатит;
- пункции некомпонируемых сосудов (яремная вена, подключичная вена), недавно проведенные;
- подозрение на расслаивающую аневризму аорты;
- септический эндокардит, перикардит;
- одновременное эффективное применение непрямых антикоагулянтов, например варфарина (международное нормализованное отношение $>1,3$);

- продолжающееся тяжелое или угрожающее кровотечение (в т.ч. недавно перенесенное);
- аневризма сосудов;
- интракраниальные или спинальные хирургические вмешательства (за последние 2 месяца);
- острый панкреатит;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в течение 3 месяцев от момента обострения);
- заболевания центральной нервной системы в анамнезе (новообразования, аневризма);
- новообразования с повышенным риском развития кровотечения;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Кроме вышеприведенных общих противопоказаний имеются противопоказания при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST и массивной тромбоэмболии легочной артерии

- геморрагический инсульт (давностью менее 6 месяцев).

Кроме вышеприведенных общих противопоказаний имеются противопоказания при ишемическом инсульте

- нейровизуализационные (методами компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ)) признаки внутримозгового кровоизлияния, опухоли мозга, артериовенозной мальформации, абсцесса мозга, аневризмы церебральных сосудов;
- признаки тяжелого инсульта: клинические (балл по шкале инсульта *NIHSS* >25), нейровизуализационные по данным КТ и/или МРТ головного мозга;
- применение прямых антикоагулянтов (нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины, гепариноиды) в предшествующие инсульту 48 ч со значениями активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) выше нормы;
- существенный регресс неврологической симптоматики за время наблюдения за пациентом или слабая выраженность симптомов к моменту начала ТЛТ;
- инсульты любого генеза в анамнезе у пациентов с сахарным диабетом;
- глюкоза крови менее 2,7 ммоль/л или более 22,0 ммоль/л;
- число тромбоцитов менее 100000/мкл;
- данные о кровотечении или острой травме (переломе) на момент осмотра;
- судорожные приступы в дебюте заболевания, если нет уверенности, что приступ является клинической манифестацией ишемического инсульта с постиктальным резидуальным дефицитом;
- обширные хирургические вмешательства или обширные травмы (за последние 14 суток);

- длительная или травматичная сердечно-легочная реанимация более 2 мин;
- предшествующий геморрагический инсульт или тяжелая черепно-мозговая травма в течение 3 месяцев;
- систолическое артериальное давление (АД) более 185 мм рт. ст. или диастолическое АД более 110 мм рт. ст. или необходимость в/в введения препаратов для снижения АД до этих границ.

С осторожностью

- заболевания, не указанные в разделе «Противопоказания», при которых увеличивается риск кровотечений (при назначении лекарственного препарата Фортелизин® следует тщательно оценить предполагаемую пользу для пациента и возможный риск развития кровотечений);
- артериальная гипертензия;
- **возраст старше 75 лет (при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST);**
- **возраст старше 80 лет (при ишемическом инсульте).**

Применение при беременности и кормлении грудью

В доклинических исследованиях было показано, что препарат не обладает эмбриотоксическими, тератогенными и репротоксичными свойствами.

Препарат ФОРТЕЛИЗИН® не рекомендуется применять во время беременности за исключением случаев, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Нет данных о выведении препарата ФОРТЕЛИЗИН® с грудным молоком. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Только для внутривенного введения.

Раствор препарата ФОРТЕЛИЗИН® готовится непосредственно перед применением, не подлежит хранению.

Не разводить содержимое флакона водой для инъекций.

Не разводить раствором декстрозы (глюкозы).

Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (в первые 12 часов после возникновения симптомов заболевания)

Препарат ФОРТЕЛИЗИН® вводят в дозе 15 мг.

Перед введением содержимое одного флакона 5 мг (745000 МЕ) разводится в 5 мл 0,9% раствора натрия хлорида (для внутривенного болюсного введения) или в 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида (для внутривенной инфузии).

Препарат ФОРТЕЛИЗИН® в дозе 15 мг рекомендуется вводить внутривенно по одной из трех представленных в таблице 1 схем.

Таблица 1

Способ введения	Доза	Начало введения	Длительность введения
Первая схема (рекомендуется для применения на догоспитальном этапе)			
Однократный болюс	15 мг (3 флакона)		10–15 сек
Вторая схема (рекомендуется для применения на госпитальном этапе)			
Первый болюс	10 мг (2 флакона)		5–10 сек
Второй болюс	5 мг (1 флакон)	через 30 минут после первого болюса	5 сек
Третья схема (рекомендуется для применения на госпитальном этапе)			
Болюс	10 мг (2 флакона)		5–10 сек
Инфузия	5 мг (1 флакон)	сразу после первого болюса	30 мин

Сопутствующая терапия. Тромболитическая терапия препаратом ФОРТЕЛИЗИН® у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST проводится совместно с антикоагулянтной и антиагрегантной терапией в соответствии с действующими национальными и международными рекомендациями.

В клинических исследованиях препарат ФОРТЕЛИЗИН® применялся совместно с нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин натрия, надропарин кальция), фондапаринуксом натрия, варфарином. Имеется ограниченный опыт совместного применения препарата ФОРТЕЛИЗИН® с другими антикоагулянтами прямого действия (дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан) в пострегистрационном периоде.

Ишемический инсульт (в первые 4,5 часа после возникновения симптомов заболевания)

Препарат ФОРТЕЛИЗИН® вводят в дозе 10 мг.

Перед введением содержимое одного флакона 5 мг (745000 МЕ) разводится в 5 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Препарат ФОРТЕЛИЗИН® вводится по представленной в таблице 2 схеме.

Таблица 2

Способ введения	Доза	Длительность введения
Однократный болюс	10 мг (2 флакона)	5–10 сек

Сопутствующая терапия. Сопутствующая терапия у пациентов с ишемическим инсультом проводится согласно действующим национальным и международным рекомендациям.

Применение нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (эноксапарин натрия, надропарин кальция), фондапаринукса натрия, варфарина и других пероральных антикоагулянтов, антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел) через 24 часа после проведения тромболитической терапии препаратом ФОРТЕЛИЗИН® не приводило к развитию кровотечений и других угрожающих состояний за весь период наблюдения в 90 дней.

Массивная тромбоэмболия легочной артерии

Препарат ФОРТЕЛИЗИН® вводят в дозе 15 мг.

Перед введением содержимое одного флакона 5 мг (745000 МЕ) разводится в 5 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Препарат ФОРТЕЛИЗИН® вводится по представленной в таблице 3 схеме.

Таблица 3

Способ введения	Доза	Длительность введения
Однократный болюс	15 мг (3 флакона)	10–15 сек

Сопутствующая терапия. Сопутствующая терапия у пациентов с массивной тромбоэмболией легочной артерии проводится согласно действующим национальным и международным рекомендациям.

Применение нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (эноксапарин натрия, надропарин кальция), фондапаринукса натрия, варфарина и других пероральных антикоагулянтов (дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан), антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел) совместно с проведением тромболитической терапии препаратом ФОРТЕЛИЗИН® не приводило к развитию кровотечений и других угрожающих состояний за весь период наблюдения.

Побочные действия

По частоте побочные реакции делятся на очень частые — более 1/10 (более 10%); частые — более 1/100, но менее 1/10 (более 1%, но менее 10%); нечастые — более 1/1000, но менее 1/100 (более 0,1%, но менее 1%); редкие — более 1/10000, но менее 1/1000 (более 0,01%, но менее 0,1%); очень редкие — менее 1/10000 (менее 0,01%); неизвестно — частота не может быть оценена по доступным данным.

При проведении тромболитической терапии препаратом ФОРТЕЛИЗИН® наиболее частыми побочными реакциями являются кровотечения различной степени тяжести.

Таблица 3

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота возникновения		
		Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST	Ишемический инсульт	Массивная тромбоэмболия легочной артерии
Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилактические реакции (анафилактический шок)	Очень редко	—	—
	Кожный зуд	Очень редко	—	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	Внутричерепные кровоизлияния (субарахноидальное кровоизлияние, геморрагический инсульт)	Нечасто	Часто	—
Нарушения со стороны сердца	Реперфузионные аритмии (аритмия, брадикардия, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия)	Нечасто	—	Нечасто

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Носовое кровотечение	Редко	—	Нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Желудочно-кишечные кровотечения (желудочное кровотечение, кровотечение из язвы желудка)	Нечасто	—	—
	Кровоточивость десен	Нечасто	—	—
	Тошнота	Очень редко	—	—
	Рвота	Очень редко	—	—
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Урогенитальное кровотечение (гематурия, кровотечения из мочевыводящих путей)	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Кровотечение из мест пункции сосудов	Редко	—	Нечасто

Взаимодействие

Препарат ФОРТЕЛИЗИН® нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами в одном флаконе для инфузий или в общей системе для внутривенного введения.

При одновременном применении препарата ФОРТЕЛИЗИН® с антиагрегантными средствами и препаратами, влияющими на свертывающую систему крови, может увеличиваться риск развития кровотечений.

Не выявлено клинически значимых побочных явлений препарата ФОРТЕЛИЗИН®, вводимого вместе с другими препаратами, применяемыми у пациентов с острым инфарктом миокарда: гепарином, ацетилсалициловой кислотой, клопидогрелом, тикагрелором, антагонистами гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов, наркотическими анальгетиками, нитратами для внутривенного введения, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Применение антагонистов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов при ЧКВ не увеличивает риск развития кровотечений у пациентов с острым инфарктом миокарда, получивших тромболитическую терапию препаратом ФОРТЕЛИЗИН®.

Передозировка

Симптомы: геморрагические осложнения, кровотечения различной степени тяжести, вплоть до жизнеугрожающих.

Лечение: небольшие кровотечения могут быть остановлены путем временного прекращения инфузии гепарина с дополнительным контролем АЧТВ.

При возникновении жизнеугрожающих кровотечений может потребоваться переливание свежезамороженной плазмы, цельной крови или ее компонентов. При необходимости

возможно введение антифибринолитических средств (аминокапроновая и/или транексамовая кислота).

Особые указания

ФОРТЕЛИЗИН® рекомендуется вводить как можно раньше от момента возникновения клинической симптоматики острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта и массивной тромбоэмболии легочной артерии.

При применении препарата ФОРТЕЛИЗИН® необходимо осуществлять тщательный контроль за местами возможного возникновения кровотечений, включая место введения катетера и пункции.

Применение препарата ФОРТЕЛИЗИН® в терапевтических дозах, как правило, не приводит к развитию артериальной гипотензии, однако нельзя исключать возможность ее возникновения.

Иммуногенность. Исследование нейтрализующей активности плазмы крови пациентов, которым вводился ФОРТЕЛИЗИН®, показало, что введение препарата ФОРТЕЛИЗИН® не приводит к образованию антител, способных нейтрализовать действие препарата при повторном введении. Опыт повторного введения препарата ФОРТЕЛИЗИН® отсутствует.

Применение при остром инфаркте миокарда

В случае возникновения большого кровотечения введение нефракционированного гепарина и других антикоагулянтов должно быть прекращено. Реперфузионные аритмии могут привести к остановке сердца, угрожать жизни и потребовать применения общепринятой электроимпульсной и антиаритмической терапии.

Перед проведением тромболитической терапии при систолическом АД более 180 мм рт. ст. или диастолическом АД более 110 мм рт. ст. необходима коррекция АД ниже этих границ.

Продолжительная или травматичная успешная сердечно-легочная реанимация увеличивает риск геморрагических осложнений.

Чрескожное коронарное вмешательство. Применение препарата ФОРТЕЛИЗИН® не требует отсрочки проведения ЧКВ.

Возраст. Применение препарата ФОРТЕЛИЗИН® у лиц старше 75 лет не сопровождается развитием больших кровотечений и других тяжелых жизнеугрожающих состояний. Тем не менее следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов старше 75 лет.

Кардиогенный шок. Применение однократного болюсного введения препарата ФОРТЕЛИЗИН® у пациентов с кардиогенным шоком (IV класс по Киллипу) приводит к восстановлению коронарного кровотока и не сопровождается развитием геморрагического инсульта и больших кровотечений.

Двукратное болюсное и болюсно-инфузионное введение препарата ФОРТЕЛИЗИН® пациентам с кардиогенным шоком (IV класс по Киллипу) не было изучено в клинических исследованиях.

Применение при ишемическом инсульте

Возраст. Применение препарата ФОРТЕЛИЗИН® у пациентов с ишемическим инсультом старше 80 лет не сопровождается развитием внутричерепных кровоизлияний, симптомных геморрагических трансформаций, больших кровотечений и других тяжелых жизнеугрожающих состояний. Тем не менее следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов старше 80 лет.

Применение при массивной тромбоэмболии легочной артерии

Перед проведением тромболитической терапии при систолическом АД более 180 мм рт. ст. или диастолическом АД более 110 мм рт. ст. необходима коррекция АД ниже этих границ.

Продолжительная или травматичная успешная сердечно-легочная реанимация увеличивает риск геморрагических осложнений.

Возраст. Применение препарата ФОРТЕЛИЗИН® у лиц старше 80 лет способствовало снижению легочной гипертензии, сокращению признаков перегрузки правого желудочка и не сопровождалось развитием геморрагического инсульта, больших кровотечений и других тяжелых жизнеугрожающих состояний.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Влияние препарата ФОРТЕЛИЗИН® на способность управлять транспортными средствами, машинным оборудованием и т.д. не изучалось.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 5 мг (745000 МЕ). По 5 мг (745000 МЕ) во флаконах из нейтрального стекла вместимостью 5 мл, укупоренных резиновой пробкой, завальцованных алюминиевыми колпачками с защитной пластмассовой крышкой «Flip off». 1 флакон лекарственного средства в комплекте с 1 ампулой растворителя помещают в полимерную контурную упаковку, которая вкладывается во вторичную упаковку — пачку из картона с инструкцией по применению и ампульным скарификатором. При использовании ампул с насечками, кольцами или точками скарификатор не вкладывается.

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности 3 года. Растворитель – 5 лет.