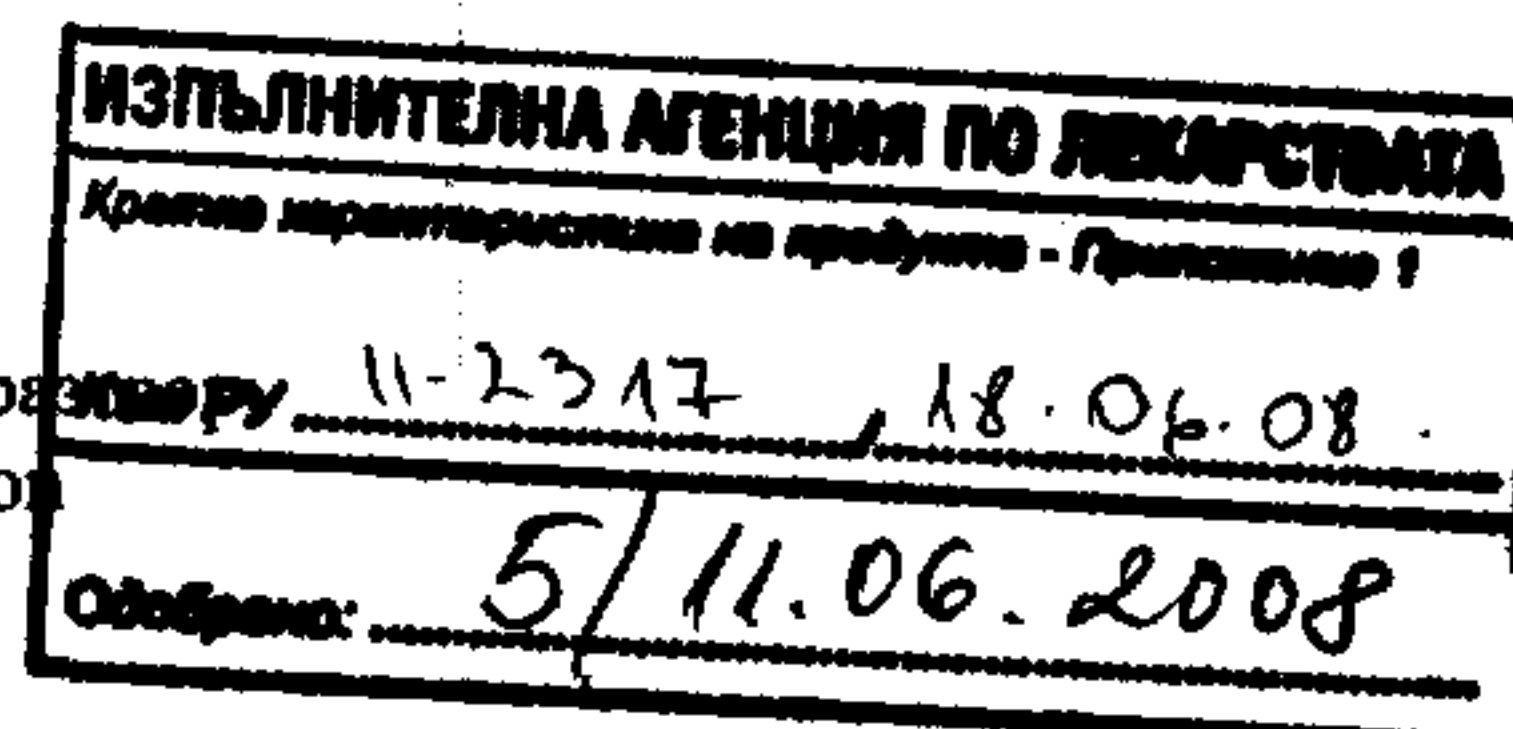


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АКТИЛИЗЕ 50 mg прах и разтворител за инжекционен и инфузионен разтвор
ACTILYSE 50 mg powder and solvent for solution for injection and infusion



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество:

1 флакон с прах съдържа:
50 mg алтеплаза (*alteplase*) (съответстващо на 29 000 000 IU) съответно.

Алтеплаза е произведен чрез рекомбинантна ДНК технология, използваща овариална клетъчна линия от китайски хамстер. Специфичната активност на алтеплаза при използването на фирмен референтен стандарт е 580 000 IU/mg. Това се потвърждава при сравняването с втория международен стандарт за t-PA на СЗО. Спецификацията за специфичната активност на алтеплаза е от 522 000 до 696 000 IU/mg.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен и инфузионен разтвор.

Прахът представлява безцветен до бледожълт на цвят лиофилизат.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Тромболитично лечение при остър инфаркт на миокарда

- ускорен 90 минутен режим на дозиране (вж. точка 4.2): при пациенти, при които лечението може да бъде започнато в рамките на 6 часа от появата на симптомите.
- 3 часов режим на дозиране (вж. точка 4.2): при пациенти, при които лечението може да бъде започнато между 6-12 час след появата на симптомите и при които диагнозата е потвърдена.

Доказано е, че АКТИЛИЗЕ намалява смъртността на 30-ия ден при пациенти с остър инфаркт на миокарда.

Тромболитично лечение на остър масивен белодробен емболизъм с хемодинамична нестабилност.

Диагнозата трябва да бъде потвърдена, ако е възможно с обективни методи на изследване като белодробна ангиография или неинвазивни методи, като белодробно сканиране. Няма доказателства за положителен ефект върху смъртността и късната заболеваемост, свързани с белодробната емболия.

Фибринолитично лечение на остър исхемичен мозъчен инсулт.

Лечението трябва да бъде започнато в рамките на 3 часа след появата на симптомите на инсулта и след изключване на интракраниална хеморагия чрез подходяща образна диагностика и изследване.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Актилизе трябва да се прилага колкото е възможно по-скоро след появата на симптомите. Използва се следната схема на дозиране.

При асептични условия съдържанието на 1 флакон с АКТИЛИЗЕ (50 mg) се разтваря с вода за инжекции, като се следват указанията дадени в таблицата, за да се получи крайна концентрация от 1 mg/ml алтеплаза или 2 mg/ml алтеплаза:

Флакон АКТИЛИЗЕ	50 mg
	Количество вода за инжекции за добавяне към лиофилизирания прах:
Крайна концентрация	
(a) 1 mg алтеплаза /ml (ml)	50
(b) 2 mg алтеплаза /ml (ml)	25

Приготвеният разтвор трябва да се приложи интравенозно. Той може да бъде разреден допълнително със стерилен физиологичен разтвор 9 mg/ml (0,9%) до минимална концентрация от 0,2 mg/ml. Разтворът не трябва да бъде разреждан допълнително с вода за инжекции или инфузионни разтвори на въглехидрати, например декстроза. АКТИЛИЗЕ не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, нито в един и същ флакон за инфузия, нито в същия катетър (нито дори и с хепарин). За допълнителни указания за приготвяне и работа вижте точки 6.2 и 6.6.

Опитът при деца и юноши е ограничен. АКТИЛИЗЕ е противопоказан за лечение на остър инсулт при деца и юноши (вж. точка 4.3).

Миокарден инфаркт

а) 90 минутен (ускорен) режим на дозиране за пациенти с миокарден инфаркт, при които лечението може да бъде започнато в рамките на 6 часа от появата на симптомите:

	Концентрация на алтеплаза	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	ml	ml
15 mg интравенозно болус	15	7,5
50 mg като инфузия в течение на първите 30 минути	50	25
последвана от инфузия на 35 mg за 60 минути при максимална обща доза от 100 mg	35	17,5

При пациенти с телесно тегло под 65 kg общата доза трябва да бъде приведена в съответствие с телесното тегло, както следва:

	Концентрация на алтеплаза	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	ml	ml
15 mg интравенозно болус	15	7,5
	ml/kg тт	ml/kg тт
0,75 mg/kg телесно тегло (тт) за 30 минути (максимум 50 mg)	0,75	0,375
последвано от инфузия на 0,5 mg/kg телесно тегло (тт) за 60 минути (максимум 35 mg)		



б) 3 часов режим на дозиране за пациенти, при които лечението може да бъде започнато между 6-12 час след появата на симптомите:

	Концентрация на алтеплаза	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	ml	ml
10 mg интравенозно болус	10	5
50 mg като интравенозна инфузия в рамките на първия час	50	25
	ml/30 min	ml/ 30 min
последвана от инфузии на 10 mg за 30 минути при максимална доза от 100 mg за 3 часа	10	5

При пациенти с телесно тегло под 65 kg общата доза не трябва да надвишава 1,5 mg/kg.

Максималната допустима доза АКТИЛИЗЕ е 100 mg.

Съпътстващо лечение:

Антитромботично съпътстващо лечение трябва да се прилага според съответните настоящи международни препоръки за лечение на пациенти с миокарден инфаркт с ST елевация.

Ацетилсалицилова киселина трябва да се приложи възможно най-скоро след появата на симптомите и да продължи като доживотно лечение, освен ако не е противопоказана.

Белодробен емболизъм

Общата доза от 100 mg алтеплаза трябва да бъде приложена за 2 часа. Наличният опит е при следните режими на дозиране:

	Концентрация на алтеплаза	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	ml	ml
10 mg интравенозно болус за 1-2 минути	10	5
последвано от 90 mg като интравенозна инфузия за 2 часа	90	45

При пациенти с телесно тегло под 65 kg общата доза не трябва да надвишава 1,5 mg/kg.

Съпътстващо лечение:

След лечение с АКТИЛИЗЕ трябва да бъде започнато (или продължено) лечение с хепарин, когато стойностите на aPTT са по-ниски от удвоената горна граница на нормалната стойност. Инфузията трябва да бъде съобразена да поддържа aPTT-стойности между 50-70 секунди (1,5 до 2,5 пъти от началната стойност).

Остър исхемичен мозъчен инсулт

Лечението трябва да се прилага само от специалист невролог (вж. точки 4.3 и 4.4).

Препоръчителната доза е 0,9 mg алтеплаза/kg телесно тегло (максимум 90 mg), инфузирани интравенозно за 60 минути, като 10 % от общата доза се прилагат в началото интравенозно болус.

Лечението с АКТИЛИЗЕ трябва да се започне в рамките на 3 часа от появата на симптомите.



Съпътстващо лечение:

Безопасността и ефикасността на този режим, с едновременно приложение на хепарин и ацетилсалицилова киселина по време на първите 24 часа след появата на симптомите, все още не е системно изследвана. Приложението на ацетилсалицилова киселина или интравенозно хепарин, трябва да се избягва през първите 24 часа след лечението с АКТИЛИЗЕ. Ако хепарин е предназначен да се прилага при други индикации (напр. предпазване от дълбока венозна тромбоза), дозата не трябва да надвишава 10 000 IU дневно, приложена субкутанно.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

АКТИЛИЗЕ е противопоказан в случаите, когато е налице голям риск от хеморагии като:

- значително нарушение, свързано с кървене, както настоящо, така и в предходните 6 месеца
- известна хеморагична диатеза
- пациенти, приемащи перорални антикоагуланти, например варфарин натрий
- доказан или скорошен тежък или опасен кръвоизлив
- анамнеза или съмнение за интракраниална хеморагия
- съмнение за субарахноидна хеморагия или състояние след субарахноидна хеморагия, причинена от аневризма
- анамнеза за увреждане на ЦНС (например неоплазма, аневризма, интракраниална или гръбначна операция)
- скорошна (през последните 10 дни) травматична кардиопулмонална ресусцитация, раждане, скорошна пункция на некомпресиранни кръвоносни съдове (например пункция на v.subclavia или пункция на v.jugularis)
- тежка неконтролируема артериална хипертония
- бактериален ендокардит, перикардит
- остър панкреатит
- доказана язвена болест през последните три месеца, варици на хранопровода, артериална аневризма, артериално/венозни малформации
- неоплазма с увеличен риск от кървене
- тежко чернодробно заболяване, включително чернодробна недостатъчност, цироза, портална хипертония (варици на хранопровода) и активен хепатит
- големи операции или значителна травма в последните 3 месеца

Допълнителни противопоказания при остър инфаркт на миокарда:

- анамнеза за хеморагичен инсулт или инсулт с неизвестен произход
- анамнеза за исхемичен инсулт или преходен исхемичен инцидент в предходните 6 месеца, с изключение на настоящ остър исхемичен инсулт, възникнал в рамките на 3 часа

Допълнителни противопоказания при остър белодробен емболизъм:

- анамнеза за хеморагичен инсулт или инсулт с неизвестен произход
- анамнеза за исхемичен инсулт или преходен исхемичен инцидент в предходните 6 месеца, с изключение на настоящ остър исхемичен инсулт, възникнал в рамките на 3 часа

Допълнителни противопоказания при остър исхемичен инсулт:

- симптоми на исхемичен инсулт, започнали повече от 3 часа преди началото на инфузията или неизвестен час на начало на симптомите
- лек неврологичен дефицит или симптоми, които бързо се подобряват преди започване на инфузията
- тежък мозъчен инсулт, оценен клинично (напр. NIHSS > 25) или посредством подходяща образна техника



- гърч в началото на мозъчния инсулт
- данни от компютърната томография за наличие на интракраниална хеморагия
- симптоми, предполагащи субарахноидна хеморагия, дори когато данните от компютърната томография са нормални
- приложение на хепарин в рамките на 48 часа преди началото на мозъчния инсулт с наличие на повишено активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT) над горната граница на нормалната стойност
- пациенти с анамнеза за предишен инсулт и съпътстващ диабет
- анамнеза за предишен инсулт през последните 3 месеца
- брой на тромбоцити по-малък от $100\,000/\text{mm}^3$
- систолно кръвно налягане > 185 или диастолно КН > 110 mm Hg, или трудно овладяване (интравенозно лечение) необходимо за намаляване на КН до тези граници
- кръвна захар < 50 или > 400 mg/dl

Употреба при деца, юноши и пациенти в старческа възраст

АКТИЛИЗЕ е противопоказан за лечение на остър инсулт при деца под 18 години и възрастни над 80 години

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тромболитичното/ фибринолитичното лечение изисква адекватно мониториране. АКТИЛИЗЕ трябва да се прилага само от лекари, които имат опит в лечението с тромболитици и които разполагат с апаратура за проследяване на това лечение. Препоръчва се при употребата на АКТИЛИЗЕ да има задължително на разположение стандартно оборудване и медикаменти за ресусцитация.

Рискът от интракраниална хеморагия е увеличен при пациенти в старческа възраст и по тази причина при тях трябва внимателно да бъде преценено съотношението риск/полза.

За сега е налице ограничен опит от употреба на АКТИЛИЗЕ при деца и юноши.

Както при всички тромболитици, трябва внимателно да се прецени съотношението на потенциалните рискове и очакваните терапевтични ползи, особено при пациенти с:

- малки скорошни травми като биопсии, пункция на големи съдове, интрамускулни инжекции, сърдечен масаж при спешна реанимация
- състояния с повишен риск от кръвоизлив, които не са споменати в точка 4.3.

Трябва да се избягва използването на твърди катетри.

Допълнителни специални предупреждения и предпазни мерки при употреба при лечение на остър инфаркт на миокарда

Доза, надвишаваща 100 mg алтеплаза не трябва да се прилага, тъй като това е свързано с допълнително увеличаване на интракраниалното кървене.

По тази причина е необходимо специално внимание за да се осигури инфузиране на доза алтеплаза, която е според указанията в точка 4.2.

Има ограничен опит с повторното приложение на АКТИЛИЗЕ. Не се предполага АКТИЛИЗЕ да предизвика анафилактични реакции. Ако възникне анафилактоидна реакция, инфузията трябва да бъде спряна и да бъде започнато подходящо лечение.

Очакваните терапевтични ползи трябва да бъдат внимателно съпоставени с възможния риск, особено при пациенти със систолно кръвно налягане > 160 mm Hg.

Гликопротеин IIb/IIIa антагонисти

Едновременното използване на GIIb/IIIa антагонисти повишава риска



Допълнителни специални предупреждения и предпазни мерки при употреба при лечение на остър белодробен емболизъм

Същите като при лечение на остър инфаркт на миокарда (вж. по-горе).

Допълнителни специални предупреждения и предпазни мерки при употреба при лечение на остър исхемичен инсулт

Специални предпазни мерки при употреба:

Лечението трябва да се провежда само от специалист невролог, с опит в прилагането на такова лечение.

Специални предупреждения/състояния с намалено съотношение полза/риск:

В сравнение с другите индикации, пациентите, лекувани с АКТИЛИЗЕ при индикацията остър исхемичен мозъчен инсулт са изложени на значително по-голям риск от интракраниална хеморагия, тъй като кръвенето е локализирано предимно в зоната на инфаркта. Това важи особено в следните случаи:

- всички случаи, изброени в точка 4.3 и всички случаи, свързани с повишен риск от кървене
- малка асимптомна аневризма на церебралните съдове
- пациенти с предозирано лечение с ацетилсалицилова киселина (ASA) вероятно са изложени на по-голям риск от интрацеребрален кръвоизлив, особено ако лечението с АКТИЛИЗЕ е забавено. Предвид увеличавения риск от церебрален кръвоизлив, не трябва да се прилага доза по-висока от 0,9 mg/kg телесно тегло алтаплаза (максимално 90 mg)

Лечението не трябва да се започва повече от 3 часа след началото на симптомите (вж. точка 4.3), поради неблагоприятното съотношение полза/риск, базирано основно на следното:

- положителните ефекти от лечението намаляват с увеличаване на времеия интервал
- смъртността се увеличава, особено при пациенти с предхождащо лечение с ASA
- увеличава се риска по отношение на симптоматични кръвоизливи

Оправдано е проследяването на кръвното налягане (КН) по време на приложение на лечението, както и 24 часа след това. Препоръчва се и приложение на интравенозна антихипертензивна терапия, ако систолното КН > 180 mm Hg или диастолното КН > 105 mm Hg.

При пациенти с анамнеза за прекаран исхемичен мозъчен инсулт или с неконтролиран диабет, терапевтичната полза е намалена и следователно при тези пациенти, отношението полза/риск е по-малко благоприятно, но все пак положително.

При пациенти, при които степента на инсулта е много лека, рискът превишава очакваната полза (вж. точка 4.3).

Пациенти с много тежък инсулт са изложени на по-голям риск от интрацеребрален кръвоизлив и смъртен изход и не трябва да бъдат лекувани (вж. точка 4.3).

Пациенти с обширен инфаркт са подложени на риск от неблагоприятен изход, включително тежки кръвоизливи и смърт. При такива пациенти, съотношението полза/риск трябва да бъде много внимателно преценено.

При пациенти с исхемичен мозъчен инсулт вероятността за благоприятен изход намалява с увеличаване на възрастта, с увеличаване на тежестта на инсулта и увеличени нива на кръвна захар при започване на лечението, докато вероятността от тежки увреждания и смърт или съответно интракраниалното кървене, се увеличава, независимо от лечението. Пациенти над 80 годишна възраст, с тежък инсулт (оценен клинично и/или посредством подходяща образна диагностика) и пациенти с нива на кръвна захар < 50 mg/dl или >400 mg/dl не трябва да бъдат лекувани с АКТИЛИЗЕ (вж. точка 4.3).

Други специални предупреждения:



Реперфузия на исхемичната зона може да индуцира церебрален оток в зоната на инфаркта. Поради повишен хеморагичен риск, лечението с инхибитори на тромбоцитната агрегация не трябва да се започва през първите 24 часа след тромболизата с алтеплаза.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са правени официални проучвания на взаимодействието на АКТИЛИЗЕ с други лекарствени продукти, често използвани при пациенти с остър инфаркт на миокарда.

Ако се прилагат (преди, по време и в първите 24 часа след лечението с АКТИЛИЗЕ) куммаринови деривати, перорални антикоагуланти, тромбоцитни антиагреганти, нефракциониран хепарин или нискомолекулни хепарини (LMWH) или други лекарствени продукти, които инхибират коагулацията може да се повиши риска от кръвоизлив (вж. точка 4.3).

Едновременното прилагане с АСЕ инхибитори може да увеличи риска от възникване на анафилактична реакция, тъй като в случаите, описващи такива реакции относително голяма част от пациентите приемат и АСЕ инхибитори като съпътстваща терапия.

Едновременното използване на ГРПв/IIIa антагонисти повишава риска от кървене.

4.6 Бременност и кърмене

Има много ограничен опит от употребата на алтеплаза по време на бременност и лактация.

Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). В случай на тежко животозастрашаващо заболяване трябва да се прецени съотношението между ползата от лечението и възможния риск.

Не е известно дали алтеплаза се екскретира в кърмата.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е приложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежеланите реакции е описана като са използвани честотните категории по MedDRA конвенцията*.

*честотните категории по MedDRA конвенцията:

Много чести	> 1/10
Чести	> 1/100 и ≤ 1/10
Нечести	> 1/1,000 и ≤ 1/100
Редки	> 1/10 000 и ≤ 1/1 000
Много редки	≤ 1/10 000 включително единични съобщения

С изключение на интракраниален кръвоизлив като нежелана реакция при показание исхемичен мозъчен инсулт, както и реперфузионни аритмии при показание инфаркт на миокарда, няма медицински причини да се предполага, че профила на безопасност на АКТИЛИЗЕ при показанията белодробен емболизъм и остър исхемичен мозъчен инсулт е различен от този при показанието инфаркт на миокарда.

Хеморагии

Най-честата нежелана лекарствена реакция при приложението на АКТИЛИЗЕ е кървенето, водещо до намаляване на хематокрита и/или стойностите на хемоглобина.

много чести: кървоизливи от травмирани кръвоносни съдове (като хематом), хеморагия на мястото на инжекция (хеморагия на мястото на инжекция, хематом на мястото на поставяне на катетъра, хеморагия на мястото на поставяне на катетъра),



чести:	интракраниална хеморагия (като мозъчна хеморагия, мозъчен хематом, хеморагичен инсулт, хеморагична трансформация на инсулт, интракраниален хематом, субархноидален кръвоизлив) при лечението на остър исхемичен инсулт. Симптоматична интрацеребрална хеморагия е основната нежелана лекарствена реакция при лечението на остър исхемичен инсулт (до 10% от пациентите без да се наблюдава общо повишаване на заболяемостта или смъртността), хеморагия на респираторния тракт (като фарингеална хеморагия, епистаксис, хемоптизи), гастроинтестинална хеморагия (като стомашен кръвоизлив, кървене от стомашна язва, ректално кървене, хематемеза, мелена, кървене от устата, кървене от венците), екхимози, урогенитална хеморагия (като хематурия, кървене в уrogenиталния тракт), необходимо кръвопреливане,
нечести:	интракраниална хеморагия (като мозъчна хеморагия, мозъчен хематом, хеморагичен инсулт, хеморагична трансформация на инсулт, интракраниален хематом, субархноидален кръвоизлив) при лечението на остър инфаркт на миокарда и остър белодробен емболизъм, хемоперикард, ретроперитонеална хеморагия (като ретроперитонеален хематом)
редки:	кървене в паренхимните органи (като чернодробна хеморагия, белодробна хеморагия)
много редки:	очни хеморагии

Съобщават се случаи на смърт и трайно инвалидизиране при пациенти, които са претърпели мозъчен инсулт (включително интракраниално кървене) и други тежки епизоди на кървене.

В случай на потенциално опасен кръвоизлив, особено мозъчен, тромболитичното лечение трябва да се прекрати. Въпреки това, по принцип не е необходимо заместване на коагулационните фактори поради краткия полуживот и минималния ефект върху системните коагулационни фактори. Повечето пациенти, които имат кървене могат да бъдат овладяни чрез прекъсване на тромболитичното и антигоагулационното лечение, обемно заместване и ръчно притискане на увредения кръвоносен съд. Ако в рамките на 4 часа преди началото на кръвоизлива е използван хепарин, трябва да се обсъди използването на протамин. При малкото пациенти, които не се повлияват от тези консервативни мерки, трябва да се обсъди използването на хемотрансфузия. Може да се направи вливане на криопреципитат, прясно замразена плазма и тромбоцитна маса като след всяко прилагане се прави проследяване на клиничните и лабораторните показатели. При криопреципитатно вливане се цели постигане на ниво на фибриноген от 1 g/l. Като последна алтернатива могат да се приложат антифибринолитични средства.

Нарушения на имунната система

нечести:	реакции на свръхчувствителност/ анафилактоидни реакции (като алергични реакции, включващи обрив, уртикария, бронхоспазъм, ангиоедем, хипотония, шок или други симптоми, свързани с алергични реакции)
много редки:	тежка анафилаксия

В редки случаи, след приложението на АКТИЛИЗЕ е наблюдавано преходно образуване на антитела с нисък титър, но не може да бъде установено клиничното значение на тези резултати.

Нарушения на нервната система

много редки:	събития, свързани с нервната система (като епилептичен припадък, конвулсии, афазия, говорни нарушения, делир, остър мозъчен синдром, хорея, объркване, депресия, психоза) често във връзка с придружаващи исхемични или хеморагични цереброваскуларни инциденти
--------------	---



Сърдечни нарушения

Както при други тромболитични средства, следните нежелани реакции се съобщават като последици от инфаркт на миокарда и/или прилагането на тромболитичната терапия.

много чести:	рекурентна исхемия/ ангина, хипотония и сърдечна недостатъчност/ белодробен едем, реперфузионни аритмии (като аритмия, екстрасистоли, AV блок от 1-ва степен до пълен, предсърдно мъждене/ трептене, брадикардия, тахикардия, камерна аритмия, камерна тахикардия/ мъждене, електромеханична дисоциация (ЕМД))
чести:	сърдечен арест, кардиогенен шок и повторен инфаркт
нечести:	митрална регургитация, белодробен емболизъм, друг системен емболизъм / мозъчен емболизъм, дефект на междукамерната преграда

Тези сърдечно-съдови инциденти могат да бъдат животозастрашаващи и да доведат до смъртен изход.

Съдови нарушения

нечести:	емболизъм (тромботична емболизация), която може да доведе до определени последици в засегнатите органи
----------	--

Стомашно-чревни нарушения

чести:	гадене, повръщане
--------	-------------------

Изследвания

много чести:	понижено кръвно налягане
чести:	повишена телесна температура

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

редки:	мастна емболизация (емболизация с кристали холестерол), която може да доведе до определени последици в засегнатите органи
--------	---

4.9 Предозиране

Въпреки относителната фибринова специфичност, след предозиране може да бъде наблюдавана клинически значима редукция на фибриноген и други компоненти на коагулацията на кръвта. В повечето случаи, след като терапията с АКТИЛИЗЕ е прекъсната е достатъчно да се изчака физиологичната регенерация на тези фактори. Ако въпреки това възникнат тежки случаи на кървене, препоръчва се инфузия на прясно замразена плазма или прясна кръв, а ако е необходимо, може да се приложат и синтетични антифибринолитици.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антитромботични средства, АТС код: B01AD02

Активното вещество на АКТИЛИЗЕ е алтеплаза, рекомбинантен човешки тъканен активатор на плазминогена, гликопротеин, който директно превръща плазминогена в плазмин. Когато се прилага интравенозно, алтеплаза остава относително неактивна в циркулаторната система. Веднъж свързана с фибрин, тя се активира, провокирайки конверсията на плазминоген до плазмин, което води до разтваряне на фибриновия съсирек.

В проучване, включващо повече от 40 000 болни с остър миокарден инфаркт, приложението на 100 mg алтеплаза за 90 минути при едновременна интравенозна инфузия на хеларин



води до по-ниска смъртност, отчетена след 30 дни (6,3 %) в сравнение с приложението на стрептокиназа, в дози 1,5 милиона единици за 60 минути, заедно със субкутанно или интравенозно приложен хепарин (7,3%). Лекуваните с АКТИЛИЗЕ пациенти са показали по-висока честота на възстановяване на съдовете, свързани с инфаркта на 60-тата и 90-та минути след тромболизата в сравнение с пациентите, лекувани със стрептокиназа. Не са отбелязани разлики в 180-тата минута и по-късно.

Намалена е смъртността на 30-ия ден в сравнение с пациентите, които не са лекувани с тромболитична терапия.

Освобождаването на алфа-хидроксibuтират-дехидрогеназа (HBDH) е намалено. Глобалната вентрикуларна функция, както и движението на сърдечната стена в дадената област е по-малко засегната в сравнение с пациентите, които не са лекувани с тромболитици.

Инфаркт на миокарда

Плацебо-контролирано проучване с 100 mg алтеплаза за 3 часа (LATE) е показало намаляване на смъртността на 30-ия ден в сравнение с плацебо за пациенти, лекувани между 6-12 час след появата на симптомите. В случаи, при които са налице ясни симптоми на миокарден инфаркт, лечението започнато до 24 часа от появата на симптомите може да бъде успешно.

Белодробен емболизъм

При пациенти с остър масивен белодробен емболизъм с хемодинамична нестабилност, фибринолитичното лечение с АКТИЛИЗЕ довежда до бързо намаляване на размера на тромба и намаляване на налягането в белодробната артерия. Няма данни относно смъртността.

Остър инсулт

При две проучвания, проведени в САЩ (NINDS A/B) беше отбелязано значително повишаване на процента пациенти с благоприятен изход (без или с минимални увреждания), в сравнение с плацебо. Тези резултати не бяха потвърдени при две Европейски и едно допълнително проучване в САЩ. При тези проучвания, обаче, значителна част от пациентите не са били подложени на лечение в рамките на 3 часа от началото на симптомите. Положителният ефект на алтеплаза беше потвърден при мета-анализ на всички пациенти, лекувани в рамките на 3 часа от началото на инсулта.

Разликата в съществуващия риск за благоприятно възстановяване, в сравнение с плацебо е 14,9% (CI 95% 8,1% до 21,7%), въпреки увеличения риск от тежка и фатална интракраниална хеморагия.

Наличните данни не позволяват съставянето на категоричен извод относно ефекта върху смъртността. Въпреки това, цялостното отношение риск/полза на алтеплаза се смята за положително, при условие че продуктът е приложен в рамките на 3 часа от началото на инсулта и са взети в предвид всички описани предпазни мерки.

Мета-анализ на всички клинични данни показва, че продукта е по-слабо ефективен при пациенти, лекувани след 3-ия час от началото на симптомите (3 до 6 часа), в сравнение с тези, лекувани в рамките на 3 часа от началото на симптомите. При лечение след 3-ия час рискът е по-висок, което прави съотношението полза/риск на алтеплаза неблагоприятно, извън времевия интервал 0-3 часа.

В резултат на относителната фибринова специфичност алтеплаза при доза от 100 mg за 4 часа довежда до умерено намаляване на нивата на циркулиращия фибриноген до 60%, който след 24 часа общо се възстановява в над 80%. Плазминоген и алфа-2-антиплазмин след 4 часа намаляват до 20% и 35% и се увеличават отново до повече от 80% за 24 часа. Подчертано и пролонгирано намаляване на нивата на циркулиращия фибриноген е наблюдавано само при няколко пациента.

5.2 Фармакокинетични свойства

Алтеплаза се елиминира бързо от циркулиращата кръв и метаболизира основно в черния дроб (плазмен клирънс 550-680 ml/min). Съответният плазмен полуживот $t_{1/2}$ е около 40 минути. Това означава, че след 20 минути по-малко от 10% от началното количество е предпазено в плазмата. За остатъчното количество в депата, бета-полуживотът е бил измерен на около 40 минути.



5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания за подостра токсичност при плъхове и опосуми не са открити неочаквани нежелани лекарствени реакции. При мутагенни тестове не са открити индикации на мутагенен потенциал.

При бременни животни след интравенозна инфузия на фармакологично ефективни дози не са наблюдавани тератогенни ефекти. При зайци е наблюдавана ембриотоксичност (ембриолеталитет, забавяне на растежа) при прилагане на повече от 3 mg/kg/ден. При плъхове, при дози до 10 mg/kg/ден, не са наблюдавани въздействия върху перинаталното развитие или върху фертилните параметри.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах:

аргинин
фосфорна киселина
полисорбат 80

Разтворител:

вода за инжекции

pH на приготвения разтвор е $7,3 \pm 0,5$.

6.2 Несъвместимости

Приготвеният разтвор може да бъде разреден допълнително със стерилен физиологичен разтвор 9 mg/ml (0,9%) до минимална концентрация от 0,2 mg/ml.

Разтворът не трябва да бъде разреждан допълнително с вода за инжекции или инфузионни разтвори на въглехидрати, например декстроза. Не се препоръчва поради повишено помътняване на приготвения разтвор.

АКТИЛИЗЕ не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, нито в един и същ флакон за инфузия, нито в същия катетър (нито дори и с хепарин).

6.3 Срок на годност

3 години

Препоръчва се незабавно използване след разтваряне. Стабилността на лекарствения продукт след разтваряне е 24 часа при температура 2 - 8°C и 8 часа при температура 25°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Прах:

Стерилизирани стъклени флакони от 20 ml или 50 ml, затворени със стерилна еластична сива, хлорбутил-каучукова запушалка, алуминиева обкатка и пластмасово предпазно устройство.



Разтворител:

Водата за инжекции е напълнена във флакони от 20 ml или 50 ml, отговарящи на размера на флаконите с прах. Флаконите с вода за инжекции са затворени с гумена тапа и алуминиево/пластмасова капачка.

Трансферна канюла

Опаковка:

50 mg:

1 флакон с 2333 mg прах за инжекционен и инфузионен разтвор
1 флакон с 50 ml вода инжекции
1 трансферна канюла

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

За приготвяне на разтвор с крайна концентрация 1 mg/ml алтеплаза, трябва цялото количество предоставен разтворител да се прехвърли във флакона, съдържащ лиофилизиран прах АКТИЛИЗЕ. За тази цел се използват трансферните канюли, които се намират в опаковката АКТИЛИЗЕ 50 mg.

За приготвяне на разтвор с крайна концентрация 2 mg/ml алтеплаза, трябва да се използва само половината от количество предоставен разтворител. В този случай винаги трябва да се използва спринцовка за прехвърляне на необходимото количество разтворител във флакона, съдържащ лиофилизиран прах АКТИЛИЗЕ.

Таблица, показваща количество разтворител, необходимо за приготвяне на разтвор с крайна концентрация за всяка опаковка е дадена в точка 4.2.

Готовият разтвор е прозрачен и безцветен до бледожълт на цвят. Преди приложение е необходимо разтворът да бъде визуално проверен за наличие на частици и цвят.

Приготвяният разтвор е само за еднократна употреба. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-7609

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

17 Юни 2003 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май 2008 г.

