

Приложение 1

Кратка характеристика на продукта



1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ACTILYSE® /АКТИЛИЗЕ/

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ACTILYSE® 20 mg

1 флакон съдържа: 20mg alteplase.

1 флакон с разтворител съдържа 20 ml вода за инжекции.

ACTILYSE® 50 mg

1 флакон съдържа: 50mg alteplase.

1 флакон с разтворител съдържа 50 ml вода за инжекции.

Приготвеният разтвор съдържа 1 mg/ml alteplase.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Показания**

1. Тромболитична терапия при остър инфаркт на миокарда

- ускорен 90 минутен режим на дозиране (виж Дозировка и начин на приложение): при пациенти, при които лечението може да бъде започнато в рамките на 6 часа от появата на симптомите.
- 3 часов режим на дозиране (виж Дозировка и начин на приложение): при пациенти, при които лечението може да бъде започнато между 6-12 час след появата на симптомите.

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

2. Фибринолитично 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.

3. Фибринолитично лечение на остър исхемичен мозъчен инсулт.

Лечението трябва да бъде започнато в рамките на 3 часа след появата на симптомите на инсульта и след изключване на интракраниална хеморагия чрез подходяща образна техника на изследване, такава като краниална компютърна томография (СТ).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Actilyse трябва да се прилага колкото е възможно по-скоро след появата на симптомите.

1. 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:

15 mg интравенозно болус,
50 mg като инфузия в течение на първите 30 минути,
последвана от инфузия на 35 mg за 60 минути при
максимална обща доза от 100 mg.

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

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-9449/04.08.04	
660/13-07-04	<i>Ment</i>



15 mg интравенозно болус,
0,75 mg/kg телесно тегло (тт) за 30 минути (максимум 50 mg),
последвано от инфузия на 0,5 mg/kg 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:

10 mg интравенозно болус,
50 mg като интравенозна инфузия в рамките на първия час,
последвана от инфузии на 10 mg за 30 минути при
максимална доза от 100 mg за 3 часа.

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

Максималната допустима доза Actilyse е 100 mg.

Съпътстваща терапия:

След миокарден инфаркт трябва да бъде приложена ацетилсалицилова киселина, колкото е възможно по-скоро след появата на симптомите и да бъде продължена през първите месеци. Препоръчителната доза е 160-300 mg/дневно.

Едновременно трябва да бъде приложен хепарин за 24 часа или по-продължително (най-малко 48 часа с ускорен режим на дозиране). Препоръчва се да се започне с начално приложение на 5,000 IU интравенозно болус преди тромболитична терапия и да се продължи с инфузия от 1,000 IU/час. Дозата на хепарин трябва да бъде съобразена с повтарящи се измервания на aPTT (активираното парциално тромбoplastиново време). Стойностите трябва да намалят от 1,5 до 2,5 пъти от началните.

2. Белодробен емболизъм

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

10 mg интравенозно болус за 1-2 минути, последвано от 90 mg като интравенозна инфузия за 2 часа.

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

Съпътстваща терапия:

След третиране с Actilyse 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 в съответствие с aPTT-стойностите, които трябва да намалят от 1,5 до 2,5 пъти от началната стойност.

3. Остър исхемичен мозъчен инсулт

Препоръчителната доза е 0,9 mg/kg (максимум 90 mg) инфузирани за 60 минути, като 10 % от общата доза се прилагат в началото интравенозно болус. Лечението с Actilyse трябва да се започне, колкото е възможно по-рано в рамките на 3 часа от появата на симптомите.

Съпътстваща терапия:

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 Actilyse.

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.

Указания за употреба



Съдържанието на 1 флакон с лиофилизиран прах Actilyse (20 mg или 50 mg), се разтваря с вода за инжекции, при асептични условия. За получаване на крайна концентрация от 1 mg/ml alteplase се следват указанията дадени в таблицата:

Флакон Actilyse	20 mg	50 mg
	Количество вода за инжекции за добавяне към лиофилизирания прах	
Крайна концентрация: 1 mg/ml alteplase	20 ml	50 ml

Следователно, за приготвяне на разтвор с крайна концентрация 1 mg/ml alteplase, трябва цялото количество предоставен разтворител да се прехвърли във флакона, съдържащ лиофилизиран прах Actilyse. За тази цел се използват трансферните канюли, които се намират в опаковките Actilyse 20 mg и Actilyse 50 mg

Пригответият разтвор се прилага интравенозно, както е описано по-горе.

Полученият разтвор може да бъде разреден допълнително със стерилен физиологичен разтвор (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.

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

4.3 Противопоказания

Следните противопоказания са валидни в общия случай.

Както всички тромболитични агенти, Actilyse не трябва да се използва в случаите, когато е налице голям риск от хеморагии като:

- тежко нарушение, свързано с кървене (както настоящо, така и в предходните 6 месеца), наличие на хеморагична диатеза;
- пациенти, приемащи перорални антикоагуланти, напр. варфарин натрий (INR>1,3);
- анамнеза за увреждане на ЦНС (напр. неплазма, аневризма, интракраниална или гръбначна операция);
- анамнеза за предишна или данни за съществуваща интракраниална хеморагия или съмнение за интракраниална хеморагия, включително субарахноидна хеморагия;
- тежка неконтролируема артериална хипертония;
- големи операции или значителна травма в последните 10 дни (това включва каквато и да е травма, свързана с настоящия остър инфаркт на миокарда), скорошна травма на главата или черепа;
- пролонгирана или травматична кардиопулмонална ресусцитация (>2 минути), раждане през последните 10 дни, скорошна пункция на некомпресирани кръвоносни съдове (напр. пункция на вена, субклавия или пункция на югуларната вена);
- тежка чернодробна дисфункция, включително чернодробна недостатъчност, цироза, портална хипертония (варици на хранопровода) и активен хепатит;
- хеморагична ретинопатия, напр. при диабет (нарушения в зрението могат да покажат наличието на хеморагична ретинопатия) или други хеморагични очни състояния;
- бактериален ендокардит, перикардит;
- остър панкреатит;
- доказана язвена болест през последните три месеца;
- артериална аневризма, артериално/венозни малформации;
- неоплазма с увеличен риск от кървене;
- свръхчувствителност към активното вещество alteplase или към което и да е от помощните вещества.

При остър инфаркт на миокарда и при белодробен емболизъм е валидно и следното допълнително противопоказание:

- анамнеза за прекаран инсулт.

При остър исхемичен мозъчен инсулт са валидни и следните допълнителни противопоказания:

- симптоми на исхемичен инсулт, започнали повече от 3 часа преди началото на инфузията или неизвестен час на начало на симптомите;
- симптоми на остър исхемичен инсулт, които бързо се подобряват или са леки преди започване на инфузията;



- тежък мозъчен инсулт, оценен клинично (напр. NIHSS>25) и/или посредством подходяща образна техника;
- гърч в началото на мозъчния инсулт;
- анамнеза за предишен инсулт или тежка травма на главата през последните 3 месеца;
- пациенти с анамнеза за предишен инсулт и съпътстващ диабет;
- приложение на хепарин в рамките на 48 часа преди началото на мозъчния инсулт с наличие на повишено активирано парциално тромбопластиново време (aPTT);
- 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.

Actilyse не е показан за лечение на остър исхемичен мозъчен инсулт при деца под 18 години и възрастни над 80 години.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Actilyse може да се прилага само от специалисти с опит във фибринолитичното лечение и с оборудване за мониториране. Препоръчва се, както и при другите тромболитици, при употребата на Actilyse да има на разположение стандартно оборудване и медикаменти за ресусцитация.

Следните специални предпазни мерки при употреба са валидни в общия случай:

Кървене

Най-често срещаното усложнение по време на лечението с Actilyse е кървенето. Едновременното използване на хепарин може да допринесе за кръвоизлива. Тъй като по време на терапията с Actilyse фибрина се лизира, може да се наблюдава кървене от мястото на скорошно пунктиране. По тази причина лечението с тромболитици изисква да се отдели внимание на всички възможни места на кървене (включително места на въвеждане на катетри, места на артериовенозно пунктиране, срезни места и места на инжектиране). По време на лечението с Actilyse трябва да се избягва използването на твърди катетри, както и интрамускулно инжектиране и ненужно преместване на пациентите.

В случай на тежък кръвоизлив, особено мозъчен, фибринолитичната терапия трябва да бъде спряна и съпътстващото лечение с хепарин трябва незабавно да се прекрати. 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, е показано внимателно приложение на трансфузионни продукти. Трябва да се предприеме трансфузия на криопреципитат, прясно замразена плазма и тромбоцитна маса като след всяко прилагане се прави проследяване на клиничните и лабораторните показатели. Желателно е постигането на фибриногенно ниво от 1 g/l при инфузия на криопреципитат. Трябва да се имат предвид и антифибринолитиците.

Доза от Actilyse, надвишаваща 100 mg не трябва да се прилага при пациенти с остър инфаркт на миокарда, както и при такива с белодробен емболизъм, а при пациентите с остър исхемичен мозъчен инсулт дозата от Actilyse не трябва да надвишава 90 mg, тъй като това е свързано с допълнително увеличаване на интракраниалното кървене.

За сега е налице ограничен опит при употреба на Actilyse при деца.

Не е наблюдавано образуване на антитела към молекулата на рекомбинантния човешки тъканен плазминогенен активатор след лечението. Няма системен опит с повторното приложение на Actilyse. Ако възникне анафилактична реакция, инфузията трябва да бъде спряна и да бъде започнато подходящо лечение. Препоръчва се проследяване на пациентите, които провеждат съпътстваща терапия с АСЕ инхибитори (виж Нежелани лекарствени реакции). Както при всички тромболитици, използването на лечение с Actilyse трябва внимателно да се прецени, с оглед балансиране на потенциалните рискове от възникване на кръвоизливи и очакваните терапевтични ползи, в следните случаи:

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

При лечение на остър инфаркт на миокарда и остър белодробен емболизъм са валидни и следните допълнителни специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба.



- систолното кръвно налягане > 160 mm Hg ;
- рискът от интрацеребрално кървене е увеличен при пациенти в напреднала възраст. Тъй като терапевтичната полза при тези пациенти е също повишена, при тях трябва внимателно да бъде преценено отношението риск/полза.

При лечение на остър инфаркт на миокарда са валидни и следните допълнителни специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба:

Аритмии

Коронарната тромболиза може да доведе до аритмии, свързани с реперфузията.

Glyco-ProteinIIb/IIIa антагонисти

Няма опит от използването на GPIIb/IIIa антагонисти през първите 24 часа след началото на лечението.

Тромбоемболизъм

Прилагането на тромболитици може да повиши риска от възникване на тромбоемболизъм при пациенти с тромби в лявата половина на сърцето, например митрална стеноза или предсърдни фибрилации.

При лечение на остър исхемичен мозъчен инсулт са валидни и следните допълнителни специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба:

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

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

- всички случаи, изброени в раздел Противопоказания и всички случаи, предполагащи повишен риск от кръвоизлив;
- 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 Actilyse е забавено. Предвид увеличавения риск от церебрален кръвоизлив, не трябва да се прилага доза по-висока от 0.9 mg/kg телесно тегло alteplase (максимално 90 mg).

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

- положителните ефекти от лечението намаляват с увеличаване на времевия 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. 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 и те не трябва да бъдат лекувани с Actilyse.

Пациенти с много тежък инсулт са изложени на по-голям риск от интрацеребрален кръвоизлив и смъртен изход. Такива пациенти не трябва да се подлагат на лечение с Actilyse.

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. При 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 Actilyse.

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 alteplase.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

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

Лекарствените продукти, които влияят върху коагулацията или тези, променящи функцията на тромбоцитите може да повишат риска от кръвоизлив преди, по време и след лечението с Actilyse.

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.

4.6 Бременност и кърмене

Опитът при употреба на Actilyse по време на бременност и лактация е много ограничен. В случай на остро животозастрашаващо заболяване, терапевтичната ползата трябва да бъде съпоставена с потенциалния риск.

Не е известно дали alteplase се екскретира в кърмата.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са известни.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Съобщавани са следните нежелани реакции, които могат да бъдат причинно свързани с приложението на Actilyse. Най-честата нежелана лекарствена реакция при приложението на Actilyse е кървенето, водещо до намаляване на хематокрита и/или стойностите на хемоглобина. Типът кървене, свързан с тромболитичната терапия може да бъде разделен на две големи категории:

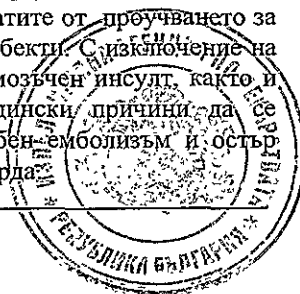
- повърхностно кървене, обикновено от пункции или увредени кръвоносни съдове;
- вътрешно кървене в гастроинтестиналния или урогенитален тракт, ретроперитонеума, ЦНС или кървене в паренхимните органи.

Съобщават се случаи на смърт и трайно инвалидизиране при пациенти с мозъчен инсулт (включително интракраниалното кървене) и други тежки епизоди на кървене.

Честотните категории, съобщавани по-долу се основават на съответните резултати в клинично проучване, обхващащо 8 299 пациенти, лекувани с Actilyse за инфаркт на миокарда.

Класифицирането на емболизацията с кристали холестерол, каквито случаи не са наблюдавани при пациентит, включени в клинични проучвания, се основава на спонтанни съобщения.

Броят на пациентите, включени в клинични проучвания за лечение на белодробен емболизъм и исхемичен мозъчен инсулт (в рамките на 3 часа от появата на симптомите) е много малък в сравнение с броя на пациентите, включени в описаното по-горе проучване за лечение на инфаркт на миокарда. По тази причина, малките числени разлики, наблюдавани при сравнението с резултатите от проучването за инфаркт на миокарда, вероятно могат да се обяснят с малкия брой изследвани обекти. Също така, включително 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 Actilyse при показанията белодробен емболизъм и остър исхемичен мозъчен инсулт е различен от този при показанието инфаркт на миокарда.



Инфаркт на миокардаСърдечно-съдови нарушения

Много чести: реперфузионни аритмии, които могат да бъдат животозастрашаващи и да изискват използването на конвенционална антиаритмична терапия.

Инфаркт на миокарда и белодробен емболизъмНервна система

Не чести: интракраниални кръвоизливи.

Остър исхемичен мозъчен инсултНервна система

Чести: интракраниални кръвоизливи. Симптоматична интрацеребрална хеморагия е основната нежелана лекарствена реакция (до 10% от пациентите). Въпреки това, не се наблюдава общо повишаване на заболяемостта или смъртността.

Инфаркт на миокарда, белодробен емболизъм и остър исхемичен мозъчен инсултГастроинтестинални нарушения

Чести: кръвене в гастроинтестиналния тракт, гадене, повръщане.

Не чести: ретроперитонеално кръвене, кръвене от венците.

Общи нарушения и реакции в мястото на инжектиране

Много чести: повърхностни кръвоизливи, обичайно от местата на убождане или травмирани кръвоносни съдове.

Наранявания, отравяне и нарушения в процедурата

Не чести: анафилактична реакция, които обикновено са протичат леко, но в изолирани случаи могат да бъдат животозастрашаващи. Проявяват се под формата на обрив, уртикария, бронхоспазъм, ангиоедем, хипотония, шок или други симптоми, свързани с алергични реакции. При появата им, следва да се започне конвенционална антиалергична терапия. В случаите, описващи такива реакции относително голяма част от пациентите приемат и АСЕ инхибитори като съпътстваща терапия. Не са известни определени анафилактични (IgE медиранни) реакции. В редки случаи, след приложението на Actilyse е наблюдавано преходно образуване на антитела с нисък титър, но не е установено клиничното значение на тези резултати.

Редки: емболизация с кристали холестерол, която може да доведе определени последици в засегнатите органи.

Изследвания

Много чести: спад в кръвното налягане.

Чести: повишена температура.

Репродуктивна система и заболявания на гърдите

Чести: кръвене в урогениталния тракт.

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения

Чести: епистаксис.

Хирургични и медицински процедури

Чести: необходимо кръвопреливане.

Съдови заболявания

Чести: екхимози.

Не чести: тромботична емболизация, която може да доведе определени последици в засегнатите органи.

Редки: кръвене в паренхимните 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 Actilyse 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

Активната съставка на Actilyse е alteplase, гликопротеин, който директно превръща плазминогена в плазмин. Когато се прилага интравенозно, alteplase 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 (GUSTO), приложението на 100 mg alteplase за 90 минути при едновременна интравенозна инфузия на хепарин 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 Actilyse 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-хидроксипутират-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 тромболитични.

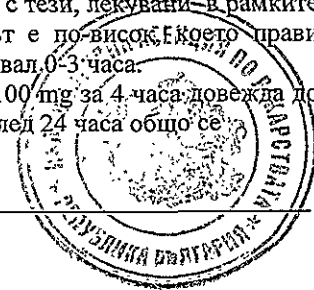
Плацебо-контролирано проучване с 100 mg alteplase за 3 часа (LATE) е показало намаляване на смъртността на 30-ия ден в сравнение с плацебо за пациенти, лекувани между 6-12 час след появата на симптомите. В случаи, при които са налице ясни симптоми на миокарден инфаркт, лечението започнато до 24 часа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

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

При две проучвания, проведени с САЩ (NINDS A/B) беше отбелязано значително повишаване на процентът 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 alteplase 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 беше 14.9% (CI 95% 8.1% до 21.7%), въпреки увеличеният 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 alteplase 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 продуктът 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 alteplase неблагоприятно, извън времеви интервал 0-3 часа. В резултат на относителната фибринова специфичност alteplase 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 алфа₂-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

Alteplase се елиминира бързо от циркулиращата кръв и метаболизира основно в черния дроб (плазмен клирънс 550-680 ml/min). Съответното време на полуелиминиране от плазмата, T_{1/2α}, е 4-5 минути. Това означава, че след 20 минути по-малко от 10% от началното количество е представено 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 били открити други неочаквани нежелани лекарствени реакции, освен повишена склонност към кървене при прилагане на по-високи дози.

При мутагенни тестове не са били открити индикации на мутагенен потенциал.

При бременни животни след интравенозна инфузия на фармакологично ефективни дози не са наблюдавани тератогенни ефекти. При зайци е била 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 били наблюдавани въздействия върху перинаталното развитие или върху фертилните параметри.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Помощни вещества

L-arginine
Phosphoric acid
Polysorbate 80
Вода за инжекции

6.2. Физико-химични несъвместимости

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

Разтворът не трябва да бъде разреждан допълнително с вода за инжекции или инфузионни разтвори на въглехидрати, напр. декстроза.

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

6.3. Срок на годност

36 месеца при температура, не по-висока от 25°C.

Пригответният разтвор може да бъде съхраняван до 24 часа при температура 2 - 8°C и 8 часа при температура, не по-висока от 25°C.

6.4. Специални условия за съхранение

Да се пази от светлина.

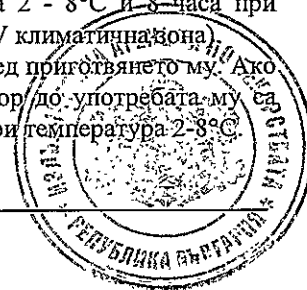
Да се съхранява под 25°C (за I и II климатична зона) и под 30°C (за III и IV климатична зона).

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

Пригответен разтвор

Пригответният разтвор може да бъде съхраняван до 24 часа при температура 2 - 8°C и 8 часа при температура, не по-висока от 25°C (за I и II климатична зона) и от 30°C (за III и IV климатична зона).

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно след приготвянето му. Ако не се използва незабавно, срокът и условията на съхранение на готовия разтвор до употребата му отговорност на този, който ще го използва и обикновено е не повече от 24 часа при температура 2-8°C.



6.5 Данни за опаковката

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

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

6.6 Указания за употреба

Виж раздел 4.2

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ И ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germany

Производител:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Manufacturing site Biberach
Birkendorfer Str. 65
D-88400 Biberach an der Riss 1
Germany

Производителт е компания към Boehringer Ingelheim International GmbH.

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР: ACTILYSE 50 mg - No. 9700107

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ:
10.04.1997**

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА:

