

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АКТИЛИЗЕ 20 mg прах и разтворител за инжекционен и инфузионен разтвор
ACTILYSE 20 mg powder and solvent for solution for injection and infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество:

1 флакон с прах съдържа:
20 mg алтеплаза (*alteplase*) (съответстващо на 11 600 000 IU) или

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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Копието характеризира продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20040372
Разрешение №	12853 / 06.04.2011
Одобрение №	2130.03.2011

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, колкото е възможно по-скоро, в рамките на 4.5 часа от появата на симптомите на инсулта и след изключване на интракраниална хеморагия, чрез подмяна през



техника (напр. краниална компютърна томография или друг образно диагностичен метод, чувствителен за наличие на хеморагия).

Ефектът от лечението зависи от времето; поради това по – ранното лечение увеличава вероятността за благоприятен резултат.

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 (20 mg или 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	20 mg
	Количество вода за инжекции за добавяне към лиофилизирания прах:
Крайна концентрация	
(a) 1 mg алтеплаза /ml (ml)	20
(b) 2 mg алтеплаза /ml (ml)	10

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 (не 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	
	ml/kg	ml/kg
0,75 mg/kg телесно тегло (тг) за 30 минути (максимум 50 mg)	0,75	0,375



последвано от инфузия на 0,5 mg/kg телесно тегло (тг) за 60 минути (максимум 35 mg)	0,5	0,25
---	-----	------

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
10 mg интравенозно болус	ml	ml
50 mg като интравенозна инфузия в рамките на първия час	10	5
	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
10 mg интравенозно болус за 1-2 минути	ml	ml
последвано от 90 mg като интравенозна инфузия за 2 часа	10	5
	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) интравенозно за 60 минути, като 10 % от общата доза се прилагат в началото на инфузията.



Лечението с АКТИЛИЗЕ трябва да се започне колкото е възможно по-скоро, в рамките на 4,5 часа от появата на симптомите. Ефектът от лечението зависи от времето; поради това по – ранното лечение увеличава вероятността за благоприятен резултат.

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 кръвене, 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 некомпресирани 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 кръвене
- 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 лечението 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) и/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, че инфузията трябва 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 възможните рискове, особено при пациенти със систолно кръвно налягане > 160 mm Hg.



ГликопротеинIIb/IIIa антагонисти

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

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 кървенето 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 увеличаване на риска 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 (вж. точка 4.3), поради неблагоприятното съотношение полза/риск, базирано основно на следното:

- положителните ефекти от лечението намаляват с увеличаване на времеви 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.

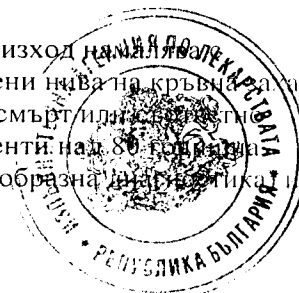
При пациенти с анамнеза за прекаран исхемичен мозъчен инсулт или с неконтролиран диабет, терапевтичната полза е намалена и следователно при тези пациенти, отношението полза/риск е по-малко благоприятно, но все пак положително.

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 кръвната захар при започване на лечението, докато вероятността от тежки увреждания и смърт или свързани с интракраниалното кървене, се увеличава, независимо от лечението. Пациенти над 80 години възраст, с тежък инсулт (оценен клинично и/или посредством подходяща образна диагностика)



пациенти с нива на кръвна захар $< 50 \text{ mg/dl}$ или $> 400 \text{ mg/dl}$ 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) кумаринови 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 GPIIb/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 $\leq 1/10$

Нечести $> 1/1,000$ и $\leq 1/100$

Редки $> 1/10,000$ и $\leq 1/1,000$

Много редки $\leq 1/10,000$ 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 намаляването, водещо до намаляване на хематокрита и/или стойностите на хемоглобина.



много чести:	кръвоизливи от травмирани кръвоносни съдове (като хематом), хеморагия на мястото на инжекция (хеморагия на мястото на пункция, 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, епистаксенс, 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 урогениталния 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 антикоагулационното 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.

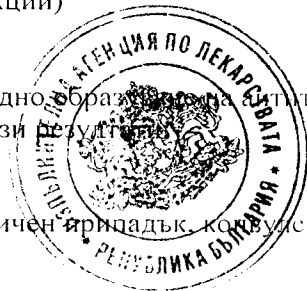
Нарушения на имунната система

нечести:	реакции на свръхчувствителност/ анафилактични 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 антитела.

Нарушения на нервната система

много редки:	събития, свързани с нервната система (като епилептичен припадък, конвулсии,
--------------	---



афазия, говорни нарушения, делир, остър мозъчен синдром, тревожност, 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 последствие 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 редуция 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. Желателно 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 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.

Пациенти с остър инфаркт на миокарда

Проучвани са два режима на дозиране на алтеплаза при пациенти с остър миокарден инфаркт. Сравнителна оценка на ефикасноста на двата режима не е правена.

Ускорена инфузия при пациенти с остър инфаркт на миокарда

Ускорена инфузия на алтеплаза е изследвана в международно, мулти-центрово проучване (GUSTO) в което са рандомизирани 41, 021 пациенти с остър миокарден инфаркт на четири тромболитични режима. Приложението на 100 mg алтеплаза за 90 минути при едновременна венозна 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%). Абсолютното понижаване от 1 % на смъртността отчетена на 30-ия ден след лечението с алтеплаза, в сравнение със стрептокиназа е статистически значимо ($p=0.007$).

Лекуваните с алтеплаза пациенти са показали по-висока честота на възстановяване на проходимостта на съдовете, свързани с инфаркта на 60-тата и 90-тата минути след тромболизата в сравнение с пациентите, лекувани със стрептокиназа. Не са отбелязани разлики в 180-тата минута и по-късно.

Широкообхватно проучване за смъртност (ASSENT 2) при приблизително 17, 000 пациенти показва, че алтеплаза и тенектеплаза са терапевтично еквивалентни в понижаването на смъртността (6,2% за двете, на 30-тия ден). Приложението на тенектеплаза е свързано със значително по-ниската поява на неинтракраниално кървене в сравнение с алтеплаза. (26.4% спрямо 28.9% , $p=0.0003$). Понижаването на риска от кървене е възможно да се обясни с повишената фибринова специфичност на тенектеплаза и на нейния режим на адаптиране към теллото.

3-часова инфузия при пациенти с остър инфаркт на миокарда.

Двойно-сляпо, рандомизирано проучване (5013 пациенти), сравняващо алтеплаза с плацебо (ASSET), при което пациенти са инфузирани с алтеплаза в рамките на 5 часа от появата на симптомите на остър миокарден инфаркт, са показали подобряване на 30 дневната смъртност в сравнение с тези, третирани с плацебо. На 1-вия месец нивата на обща смъртност са 7,2% в групата на пациентите, третирани с алтеплаза и 9,8 % в плацебо групата ($p=0.001$). Това преимущество се запазва на 6-ия месец при пациентите, лекувани с алтеплаза (10.4%), в сравнение с тези, третирани с плацебо (13.1%. $p=0.008$).

В двойно-сляпо, рандомизирано проучване (721 пациенти), сравняващо алтеплаза с плацебо, при пациентите, инфузирани с алтеплаза в рамките на 5 часа от появата на симптомите се подобрява камерната функция измерена 10-22 дни след лечението в сравнение с плацебо групата, когато общата фракция на изтласкване се измерва чрез контрастна вентрикулография (50.7% спрямо 48.5%, $p=0.01$). Пациентите лекувани с алтеплаза имат 19% редукция в големината на инфарктната зона, измерена чрез кумулативното освобождаване на HBD (α -хидроксibuтират дехидрогеназа) активност в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо. При пациентите лекувани с алтеплаза смъртността, отчетена на 21-вия ден намалява до 3.7 %, в сравнение с тази, третирани с плацебо (6.3% (1-sided $p=0.05$). Въпреки, че данните от това проучване не показват с категоричност значително намаляване на смъртността, те дават насока, която се подкрепя от резултатите и при проучването ASSET.

Инфузия на 100 mg алтеплаза в продължение на 3 часа е сравнявана с плацебо в плацебо контролирано проучване (LATE), при 5711 пациенти с остър инфаркт на миокарда, който е свързан с появата на

симптомите между 6 и 24 часа. Наблюдавано е незначително намаляване от 14.1% (95% CI 0-28.1%, $p>0.05$) на смъртността, отчетена 30 дни след лечението с алтеплаза. В предефиниран анализ за оцеляване при пациенти, лекувани до 12 часа от поява на симптомите, се наблюдава статистически значима 25,6 % редукция на смъртността в полза на алтеплаза (95% CI 6.3 – 45%; $p=0.023$).

Пациенти с белодробна емболия

В сравнително рандомизирано проучване на алтеплаза спрямо урокиназа при 63 пациенти с доказани чрез ангиография остра, масивна, белодробна емболия, се наблюдава значително намаляване на повишеното белодробно налягане, предизвикано от белодробната емболия и в двете групи. Белодробната хемодинамика се подобрява значително по-бързо при лечението с алтеплаза в сравнение с урокиназа.

Пациенти с остър исхемичен инсулт

Провеждани са няколко проучвания в областта остър исхемичен инсулт. Изследването NINDS с единстеното без горна граница на възрастта, което включва и пациенти над 80 години. Всички останали рандомизирани проучвания изключват пациенти над 80 години. Поради това, избора на лечение в тази група пациенти се основава на индивидуална преценка.

Две плацебо-контролирани, двойно слепи проучвания (NINDS t-PA Stroke Trial, част 1 и част 2) включват пациенти с измерим неврологичен дефицит, които са могли да бъдат скринирани и да започнат лечение в рамките на 3 часа от появата на симптомите. Преди лечението е направена краниална компютърна томография, за да се изключи наличието на симптоматична интракраниална хеморагия (сИКХ). Освен това при пациентите са изключени и състояния свързани с риск от кръвоизлив, минимален неврологичен дефицит, бързо подобряващи се симптоми преди началото на лечението или ниво на кръвна захар от <50 mg/dL или >400 mg/dL. Пациентите са рандомизирани да получат 0.9 mg/kg алтеплаза (максимум 90 mg) или плацебо. Алтеплаза се прилага като 10% първоначален болус за 1 минута, последван от непрекъсната венозна инфузия на остатъка за 60 минути.

Първото проучване (NINDS-част 1, $n=291$) оценява неврологичното подобрение на 24-ия час след появата на инсулта. Първичната крайна цел, процентът пациенти с 4 или повече точки подобрение в NIHSS скалата (National Institutes of Health Stroke Scale) или напълно възстановени (NIHSS резултат = 0) не се различават статистически между третираните групи. Вторичен анализ предположи подобрение на изхода на третия месец, свързан с лечението с алтеплаза, използвайки следните оценъчни скали на инсулта: Barthel Index, Modified Rankin Scale (mRS), Glasgow Outcome Scale, и NIHSS. Второто проучване (NINDS-част 2, $n=333$) оценява клиничния изход на 3 – ия месец като първична крайна цел. Благоприятният резултат е дефиниран като минимална или липсваща инвалидизация използвайки 4-те скали за оценка на инсулта : Barthel Index (резултат ≥ 95), Modified Rankin Scale (резултат ≤ 1), Glasgow Outcome Scale (резултат = 1), и NIHSS (резултат ≤ 1). Съотношението за превъзходство за благоприятно възстановяване в групата на алтеплаза е 1.7 (95% CI 1.1-2.6). Също така се наблюдава постоянна полза с алтеплаза по други неврологични скали и скали за инвалидизация. Вторичните анализи показват постоянно функционално и неврологично подобрение по всичките четири скали за инсулта, както показват осреднените резултати. Тези резултати са силно постоянни по отношение на изхода от лечението на третия месец в част 1 на проучването. Честотата на смърт по всяка причина на 90-ия ден, сИКХ и нов исхемичен инсулт, след лечение с алтеплаза в сравнение с плацебо показва сигнификантно увеличение в сИКХ (по NINDS дефиниция) след лечение с алтеплаза до 36 часа (алтеплаза 6.4%; плацебо 0.65%). При алтеплаза-лекуваните пациенти няма увеличение в сравнение с плацебо на честотата на смъртността на 90-ия ден или тежката инвалидизация (алтеплаза 20.5%; плацебо 17.3%).

Общия анализ на 2775 пациенти от 6 големи, рандомизирани, клинични проучвания (NINDS част 1 и 2, две ECASS проучвания и ATLANTIS част A и B) оценява статуса на инвалидизация на пациентите лекувани с алтеплаза или плацебо. В този анализ вероятността за функционален изход на 3-ия месец се повишава, тъй като се намалява времето до започване на лечението с алтеплаза. сИКХ се наблюдава при 5.9 % от пациентите, третиран с алтеплаза спрямо 1.1% от пациентите с плацебо ($p=.0001$), което се свързва с възрастта, но не и с времето до започване на лечение. Този анализ категорично



потвърждава, че по-ранното приложение на алтеплаза е свързано с по-добър резултат на 3-ия месец. Освен това свидетелства, че тератпевтичния прозорец може да се удължи до 4.5 часа.

В широкообхватно обсервационно проучване (SITS-MOST: The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke- Monitoring Study) безопасността и ефикасността на алтеплаза прилагана при остър инсулт в рамките на 3 часа, в условията на клинична практика се оценява и сравнява с резултатите от рандомизирани клинични проучвания. Всички пациенти трябва да отговарят на показанията в Европейската кратка характеристика на продукта. Събрани са данните от лечението и резултата при 6483 пациенти от 285 центрове в 14 европейски държави. Първичния резултат е симптоматичната интракраниална хеморагия (сИКХ) до 24 часа и смъртността на 3-ия месец. Честотата на сИКХ установена в SITS-MOST е съизмерима с честота на сИКХ, докладвано в рандомизираните проучвания - 7.3% (95% CI 6.7-8.0) в SITS-MOST в сравнение с 8.6% (95% CI 6.1-11.1) в рандомизираните проучвания. Смъртността е 11.3% (95% CI 10.5-12.1) в SITS-MOST спрямо 17% (95% CI 13.9-20.7) в рандомизираните проучвания. Резултатите от SITS-MOST сочат, че рутинната клинична употреба на алтеплаза в рамките на 3 часа от появата на инсулта е толкова безопасна, колкото и в рандомизираните клинични проучвания.

ECASS III е плацебо контролирано, двойно-сляпо проучване, проведено при пациенти с остър инсулт във времеви прозорец от 3 до 4.5 часа. Изследването включва пациенти с измерим неврологичен дефицит, съответстващ на Европейската кратка характеристика на продукта, с изключение на времевия прозорец. След изключване на мозъчна хеморагия или масивен инфаркт с помощта на конютърна томография, пациентите с остър исхемичен инсулт са двойно-сляпо рандомизирани да приемат интравенозно алтеплаза (0.9 mg/kg тегло) или плацебо в съотношение 1:1. Първичната крайна цел е инвалидността отчетена на 90-ия ден, разделена на такава с благоприятен (определена по модифицираната скала на Rankin [mRS] от 0 до 1) или неблагоприятен (mRS от 2 до 6) резултат. Основната вторична крайна цел е анализът на общия резултат (global outcome analysis) от комбинирането на четири скали неврологична оценка и инвалидизация. Крайната цел за безопасност включва смъртност, симптоматична интракраниална хеморагия и сериозни нежелани събития. Рандомизирани са 821 пациенти (418 на алтеплаза/403 на плацебо). По-голям брой пациенти са постигнали благоприятен резултат с алтеплаза (52.4%), в сравнение с плацебо (45.2%; odds ratio [OR], 1.34; 95% CI 1.02-1.76; P=0.038). Резултата от общия анализ също е подобрен (OR, 1.28; 95% CI 1.00-1.65; P=0.048). Наличието на симптоматична интракраниална хеморагия при алтеплаза е по-високо в сравнение с плацебо (всяка сИКХ 27% спрямо 17.6%, P=0.0012; сИКХ по NINDS дефиниция 7.9% спрямо 3.5%, P=0.006). Смъртността е ниска и с незначителна разлика между алтеплаза (7.7%) и плацебо (8.4%; P=0.681). Резултатите от ECASS III показват, че приложението на АКТИЛИЗЕ между 3 и 4,5 часа след началото на симптомите, значително подобрява клиничните резултати при пациенти с остър исхемичен инсулт.

Безопасността и ефикасността на АКТИЛИЗЕ при лечение на остър исхемичен инсулт в рамките до 4,5 часа от началото на симптомите са оценени от провеждащия се регистър за остър исхемичен инсулт (SITS-ISTR: The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke registry). Първичният изход и данните за смъртността при 15294 пациенти във времеви прозорец от 0 до 3 часа се сравняват с данните от 947 пациенти, третирани между 3 и 4.5 часа след началото на симптомите на острия исхемичен инсулт. На 3-ия месец честотата на симптоматична интракраниална хеморагия (по NINDS дефиниция) е незначително по-висока във времеви прозорец от 3 до 4.5 часа (9.13%; 95% CI 7.38-11.24) в сравнение с времеви прозорец до 3 часа (7.49% 7.07-7.93). Нивата на смъртност са сходни, сравнявайки времеви прозорец от 3 до 4.5 часа (12.4%) с времеви прозорец от 0 до 3 часа (12.3%)

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 $t_{1/2\alpha}$ е 4.2 минути, което 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 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 пери- и постнаталното 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

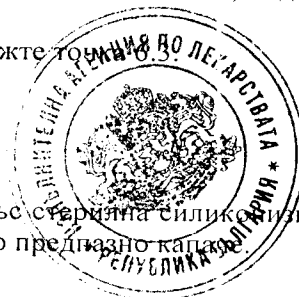
Да се съхранява при температура под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт, вижте точния до лекарствата

6.5 Данни за опаковката

Прах:

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



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

Опаковки:

20 mg:

1 флакон с 933 mg прах за инжекционен и инфузионен разтвор

1 флакон с 20 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 опаковките АКТИЛИЗЕ 20 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

Номер на първо разрешаване за употреба: П-7609/04.08.2004 г.

Номер на последно подновяване на РУ: П-10623/27.08.2010 г.

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 04.08.2004 г.

Дата на последно подновяване на РУ: 27.08.2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември 2010 г.

