

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ НА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ACTILYSE® 50mg/50ml прашок и вехикулум за раствор за инјектирање /инфузија
INN: alteplase

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

ACTILYSE® 50mg/50ml

1 вијала со прашок за инјектирање / инфузија содржи:
50mg алтеплаза (што одговара на 29, 000 000 ie)

Алтеплаза е произведена со рекомбинантна ДНК технологија, користејќи клеточни линии на овариуми од кинески хрчаци. Специфична активност на алтеплаза сопствен референтен материјал е 580000 ie/mg, што е потврдено со вториот интернационален стандард на Светската Здравствена Организација за t-PA. Спецификацијата за специфична активност на алтеплаза е 522000 до 696000 ИЕ/mg.

За целосна листа на помошните супстанции, видете во дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Прашок и вехикулум за раствор за инјектирање/инфузија.

Прашокот е претставен како безбоен до бледо жолт лиофилизиран колач.

Реконститураниот раствор е бистра течност безбоен до бледо жолтеникаво обоен.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Тромболитичен третман на акутен инфаркт на миокард.

- 90 минути (забрзан) режим за дозирање (видете дел 4.2):
за пациенти кај кои е можно отпочнување на третманот во тек на 6 часа по појавата на симптомите;
- 3 часовен режим на дозирање (видете дел 4.2):
за пациенти кај кои третманот може да отпочне за 6-12 часа по појавата на симптомите, кај кои дијагнозата е јасно потврдена.

Докажано е дека Actilyse го редуцира 30-дневниот морталитет кај пациентите со акутен инфаркт на миокардот.

Тромболитичен третман при акутна масивна белодробна емболија со хемодинамска нестабилност

Дијагнозата треба да се потврди кога е можно, со објективни дијагностички методи како белодробна ангиографија или неинвазивни зафати на белите дробови како скенирање на бели дробови. Не постојат клинички студии за поврзаноста на морталитетот и доцниот морбидитет со белодробен емболизам.

Фибринолитичен третман при акутен исхемичен мозочен удар



[Handwritten signature]

Третманот треба да отпочне што порано во рок од 4.5 часа по појава на симптомите на мозочен удар и по исклучување на интракранијално крварење со соодветни “imaging” техники (како што е кранијална компјутерска томографија (СТ) или други “imaging” техники осетливи да прикажат присуство на хеморагија). Терапевтскиот ефект е временски зависен, поради што со порано започнување на терапијата, се зголемува можноста за поволен исход.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Actilyse треба да се дава што е можно поскоро по појава на симптомите. Се применуваат следниве насоки за дозирање.

Акутен инфаркт на миокард

Дозирање

- а) 90 минути (забрзан) режим на дозирање кај пациенти со акутен инфаркт на миокард, кај кои е можно отпочнување на третманот во тек на 6 часа од појава на симптомите:

Кај пациенти со телесна тежина ≥ 65 kg:

	Волумен администриран според концентрација на алтеплаза	
	1 mg/mL	2 mg/mL
15mg како интравенски болус, при што веднаш следи	15 mL	7,5 mL
50mg како интравенска инфузија со константна брзина во тек на првите 30 минути, при што веднаш следи	50 mL	25 mL
35mg како интравенска инфузија со константна брзина во тек на 60 минути, додека не се постигне максимална вкупна доза од 100mg	35 mL	17,5 mL

Кај пациенти со телесна тежина <65 kg, вкупната доза се одредува според тежината како што е наведено во следнава табела:

	Волумен администриран според концентрација на алтеплаза	
	1 mg/mL	2 mg/mL
15mg како интравенски болус, при што веднаш следи	15 mL	7,5 mL
и 0.75mg/kg телесна тежина (tt) како интравенска инфузија со константна брзина во тек на 30 минути при што веднаш следи	0.75 mL/kg tt	0,375 mL/kg tt
0.5mg/kg (tt) како интравенска инфузија со константна брзина во тек на 60 минути	0.5 mL/kg tt	0,25 mL/kg tt

- б) 3 часовен режим на дозирање кај пациенти со акутен инфаркт на миокард кај кои третманот може да отпочне за 6 до 12 часа по појава на првите симптоми:

Кај пациенти со телесна тежина ≥ 65 kg:

	Волумен администриран според концентрација на алтеплаза	
	1 mg/mL	2 mg/mL
10mg како интравенски болус, при што веднаш следи	10 mL	5 mL

50mg како интравенска инфузија со константна брзина во тек на првиот час, при што веднаш следи	50 mL	25 mL
40mg како интравенска инфузија со константна брзина во траење од 2 часа до максимална вкупна доза од 100mg	40mL	20mL

Кај пациенти со телесна тежина <65kg:

	Волумен администриран според концентрација на алтеплаза	
	1 mg/mL	2 mg/mL
10mg како интравенски болус, при што веднаш следи	10 mL	5 mL
интравенска инфузија со константна брзина во траење од 3 до максимална вкупна доза од 1,5 mg/kg (tt)	1,5 mL/kg tt	0,75 mL/kg tt

Дополнителна терапија:

Се препорачува дополнителна тромболитична терапија во согласност со постоечките интернационални водичи за згрижување на пациенти со миокарден инфаркт со ST елевација.

Начин на употреба

Реконструираниот раствор треба да се примени интравенски и треба да се употреби веднаш.

За инструкциите за реконституција / администрација, види дел 6.6.

Акутна масивна пулмонална емболија

Дозирање

Кај пациенти со телесна тежина ≥ 65 kg:

Вкупна доза од 100mg треба да се администрира во тек на 2 часа. Најголемо искуство постои со следниов режим на дозирање:

	Волумен администриран според концентрација на алтеплаза	
	1mg/mL	2mg/mL
	mL	mL
10mg како интравенски болус во тек на 1-2 минути, при што одма следи	10 mL	5 mL
90mg како интравенска инфузија со константна брзина во тек на 2 часа до вкупна максимална доза од 100mg	90 mL	45 mL

Кај пациенти со телесна тежина < 65 kg:

	Волумен администриран според концентрација на алтеплаза	
	1 mg/mL	2 mg/mL
10mg како интравенски болус во тек на 1-2 минути, при што веднаш следи	10 mL	5 mL
интравенска инфузија со константна	1,5 mL/kg tt	0,75 mL/kg tt

брзина во тек на 2 часа до вкупна максимална доза од 1,5mg/kg (tt)		
---	--	--

Дополнителна терапија:

По третманот со Actilyse, треба да се започне (или продолжи) терапија со хепарин кога вредностите на aPTT се два пати помали од горниот лимит на нормалните вредности.

Инфузијата треба да се прилагоди со цел да се одржи вредноста на aPTT помеѓу 50-70 секунди (од 1.5 до 2.5 пати од референтните вредности).

Начин на употреба

Реконструираниот раствор треба да се примени интравенски и треба да се употреби веднаш.

За инструкциите за реконституција / администрација, види дел 6.6.

Акутен исхемичен мозочен удар

Терапијата мора да ја применува само лекар специјалист за невролошки третман, видете дел 4.3 и 4.4.

Терапијата со Actilyse треба да се започне што е можно поскоро, во рок од 4,5 часа после појава на симптоми (видете дел 4.4). Ако помине повеќе од 4,5 часа од појава на симптомите на мозочен удар, настанува негативен сооднос корист – ризик кој се поврзува со давање на лекот Actilyse, при што лекот не треба да се применува (видете дел 5.1).

Дозирање

Препорачана вкупна доза е 0.9mg/kg телесна тежина (максимално 90mg) при што 10% од вкупната доза се применува како почетен интравенски болус, при што веднаш следи преостанатата вкупна доза која се внесува како интравенска инфузија во тек на 60 минути.

ТАБЕЛА ЗА ДОЗИРАЊЕ КАЈ АКУТЕН ИСХЕМИЧЕН МОЗОЧЕН УДАР			
Употребата при препорачана стандардна концентрација од 1 mg/mL администриран волумен (mL) е еднаква на препорачаната вредност на дозата (mg)			
Телесна тежина (kg)	Вкупна доза (mg)	Болус доза (mg)	Инфузиона доза* (mg)
40	36.0	3.6	32.4
42	37.8	3.8	34.0
44	39.6	4.0	35.6
46	41.4	4.1	37.3
48	43.2	4.3	38.9
50	45.0	4.5	40.5
52	46.8	4.7	42.1
54	48.6	4.9	43.7
56	50.4	5.0	45.4
58	52.2	5.2	47.0
60	54.0	5.4	48.6
62	55.8	5.6	50.2
64	57.6	5.8	51.8
66	59.4	5.9	53.5

68	61.2	6.1	55.1
70	63.0	6.3	56.7
72	64.8	6.5	58.3
74	66.6	6.7	59.9
76	68.4	6.8	61.6
78	70.2	7.0	63.2
80	72.0	7.2	64.8
82	73.8	7.4	66.4
84	75.6	7.6	68.0
86	77.4	7.7	69.7
88	79.2	7.9	71.3
90	81.0	8.1	72.9
92	82.8	8.3	74.5
94	84.6	8.5	76.1
96	86.4	8.6	77.8
98	88.2	8.8	79.4
100+	90.0	9.0	81.0

*даден во концентрација од 1 mg/mL во времетраење од 60 минути како инфузија со константна брзина.

Дополнителна терапија:

Безбедноста и ефикасноста на овој режим со истовремена администрација на хепарин или инхибитори на агрегација на тромбоцити како што е и ацетилсалицилна киселина во првите 24 часа од појавата на симптомите сеуште не е доволно испитана.

Затоа, треба да се избегнува администрација на интравенски хепарин или инхибитори на агрегација на тромбоцити како што е ацетилсалицилна киселина поради зголемен ризик од крварење. Доколку е потребна администрација на хепарин за други индикации (на пр. превенција од длабоки венски тромбози), дозата не смее да надмине 10.000IE на ден, администриран субкутано.

Начин на употреба

Реконструираниот раствор треба да се примени интравенски и треба да се употреби веднаш.

За инструкциите за реконституција / администрација, види дел 6.6.

Педијатриска популација

Постои ограничено искуство за употребата на лекот Actilyse кај деца и адолесценти.

Лекот Actilyse е контраиндициран за терапија на акутен мозочен удар кај деца и адолесценти помлади од 16 години (види дел 4.3). Дозата за адолесценти од 16 до 17 години е иста како кај возрасни (види дел 4.4 за препораките за техниките на снимање кои треба предходно да се направат).

4.3. Контраиндикации

Пречувствителност на активната супстанција или на било која од помошните супстанции неведени во дел 6.1.

Контраиндикации кај акутен инфаркт на миокард, акутна масивна белодробна емболија и акутен исхемичен мозочен удар:

Actilyse е контраиндициран во случај кога постои висок ризик од хеморагија, како што се:

- значајни пореметувања во крварењето, во моментот или во тек на последните 6 месеци



- утврдена хеморагична дијатеза;
- пациенти на терапија со ефикасни орални антикоагуланси, (пр. варфарин - натриум со INR > 1.3) (види дел 4.4)
- манифестно или неодамнешно сериозно или опасно крварење
- историја или сомневање за интракранијална хеморагија
- сомневање за субарахноидална хеморагија или состојба по субарахноидална хеморагија настаната поради анеуризма;
- историја за оштетување на централниот нервен систем (пр. неоплазма, анеуризма, операција на мозок или 'рбет)
- неодамнешна (помалку од 10 дена) трауматска екстерна масажа на срце, пораѓај, неодамнешна пункција на некомп्रेसибилан крвен сад (пр. субклавијална или југуларна вена)
- тешка, неконтролирана артериска хипертензија;
- бактериски ендокардитис, перикардитис;
- акутен панкреатитис;
- документирано улцеративно гастроинтестинално заболување во изминатите 3 месеци, езофагеални варикси, артериска анеуризма, артериско - венска малформација
- неоплазма со зголемен ризик од крварење;
- сериозна хепатална дисфункција, вклучувајќи инсуфициенција на хепар, цироза, портална хипертензија (езофагеални варикси) и активен хепатитис;
- голема хируршка интервенција или значајна траума во последните 3 месеци.

Дополнителни контраиндикации кај акутен инфаркт на миокард:

- било каква позната историја на хеморагичен мозочен удар или мозочен удар со непознато потекло;
- позната историја на исхемичен мозочен удар или транзиторен исхемиски напад (transient ischaemic attack) во последните 6 месеци, освен постоечки исхемиски мозочен удар во последните 4.5 часа.

Дополнителни контраиндикации кај акутна масивна белодробна емболија:

- било каква позната историја на хеморагиски мозочен удар или мозочен удар од непозната причина,
- позната историја на исхемичен мозочен удар или транзиторен исхемиски напад (transient ischaemic attack) во последните 6 месеци, освен постоечки исхемиски мозочен удар во последните 4.5 часа.

Дополнителни контраиндикации кај акутен исхемичен мозочен удар се:

- симптоми на исхемичен мозочен удар кои започнале пред повеќе од 4.5 часа пред почеток на примена на инфузија или кога времето на појава на симптомите не е познато, или постои можност да поминале повеќе од 4.5 часа (видете дел 5.1).
- мал невролошки дефицит или симптоми кои брзо се подобрувале пред започнување на инфузијата
- тежок мозочен удар на основа на клиничка проценка (пр. NIHSS > 25) и/или врз основа на соодветната "imaging" техника
- епилептичен напад на почеток на мозочниот удар.
- доказ за постоење на интракранијална хеморагија (ИКХ) на СТ испитувањето
- симптоми на можна субарахноидална хеморагија, дури и доколку СТ е нормален.



- примена на хепарин 48 часа пред појава на удар заедно со активирано парцијално тромбoplastинско време (aPTT) над горната нормална граница.
- анамнестички податоци за претходен мозочен удар и истовремено дијабетес мелитус.
- претходен мозочен удар во последните 3 месеци.
- број на тромбоцити помал од $100\,000 / \text{mm}^3$
- систолен притисок $> 185 \text{ mmHg}$ или дијастолен крвен притисок $> 110 \text{ mmHg}$, или интензивна интравенска терапија потребна за намалување на крвниот притисок на својата гранична вредност.
- глюкоза во крв $< 50 \text{ mg/dl}$ или $> 400 \text{ mg/dl}$ ($< 2,8 \text{ mmol/L}$ или $> 22,2 \text{ mmol/L}$).

Примена кај деца и адолесценти

Actilyse не е индициран за терапија на акутен мозочен удар кај педијатриски пациенти помлади од 16 години (за адолесценти постари ≥ 16 години види дел 4.4)

4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања при употреба на лекот

Следење на биолошки лекови

Со цел да се подобри мониторингот на биолошките лекови, заштитеното име и бројот на серијата на администрираниот лек треба јасно да бидат запишани во евиденцијата на пациентот.

Соодветната доза на алтеплаза треба да се избере внимателно и во согласност со намената за која се употребува. Алтеплаза 2 mg не е индицирана за примена кај акутен инфаркт на миокард, акутна белодробна емболија или акутен исхемиски мозочен удар (поради опасност од масовно субдозирање). Во овие индикации се препорачува единствено примена на алтеплаза 10 mg, 20 mg или 50 mg.

Тромболитичната / фибринолитична терапија бара соодветно следење. Actilyse треба да се користи само од страна на лекари кои имаат искуство со примена на тромболитична терапија и кои имаат на располагање соодветна опрема за следење на примена на лекот. Администрацијата на лекот Actilyse треба да се изведува во присуство на стандардна опрема за реанимација и фармакотерапија.

Пречувствителност

Имунолошки посредуваните реакции на пречувствителност оврзани со давање на лекот Actilyse може да бидат предизвикани од активната супстанција алтеплаза или од некоја од помошните супстанции. Задржано создавање на антитела на молекулот на активен активатор на плазминоген од хумано потекло кој е добиен со рекомбинантна техника не е забележано после терапија. Не постои системско искуство со повторна примена на лекот Actilyse.

Истотака постои ризик од реакција на пречувствителност посредувана со неимунолошки механизам.

Ангиоедем претставува најчестата реакција на пречувствителност пријавувана при примена на лекот Actilyse. Овој ризик може да биде зголемен кај индикација акутен исхемичен мозочен удар и/или кај истовремена терапија со АЖЕ инхибитори (види дел 4.5). Потребно е следење на пациентите лечени поради било која одобрена индикација поради можен развој на ангиоедем и до 24 часа после инфузијата.



Ако дојде до тешка реакција на пречувствителност (пр. ангиоедем), мора да се прекине примената на инфузија и веднаш да се воведат соодветна терапија. Ова може да вклучува и интубација.

Хеморагија

Најчеста компликација што се јавува за време на терапијата со Actilyse е крварењето. Истовремената употреба на други активни субстанции кои влијаат на коагулацијата или на функцијата на тромбоцитите, може да придонесе за крварење. Бидејќи фибринот се лизира за време на терапијата со Actilyse, може да се појави крварење од неодамнешните пункции. Затоа, тромболитичката терапија бара внимателно следење на сите можни места на крварење (вклучувајќи ги и оние по поставувањето на катетерот, местата на артериска или венска пункција и местата на пункција со игла). Треба да се избегнува употреба на крути катетри, интрамускулни инјекции и непотребно движење на пациентот за време на терапијата со Actilyse.

Ако дојде до потенцијално опасна хеморагија, особено церебрална хеморагија, фибринолитичната терапија мора да се прекине и веднаш да се прекине со истовремената администрација на хепарин. Во принцип, не е потребно давање на коагулациски фактори со оглед на нивното кратко полувреме на елиминација и минимален ефект на системските фактори на коагулација. Повеќето пациенти кои имаат крварење може да се третираат со прекин на тромболитичната и антикоагулантна терапија, надоместок на течности, и мануелен притисок на компромитираниот крвен сад. Доколку е даден хепарин во првите 4 часа од настанувањето на крварењето, треба да се размисли за употреба на protamin. Кај мал број на пациенти кои не реагираат на оваа конзервативна терапија, може да биде индицирана примена на трансфузиони производи.

Трансфузија на криопреципитат, свежо смрзната плазма и тромбоцити треба да се размисли врз основа на клиничка и лабораториска проценка после секоја администрација. При инфузија на криопреципитат пожелно е да се достигне ниво на фибриноген од 1g/L. Антифибринолитични лекови се достапни како последна алтернатива.

Ризикот од интракранијална хеморагија се зголемува кај постари пациенти, поради што кај нив треба внимателно да се направи проценка на ризикот во однос на користа.

Како и кај сите тромболитични лекови, очекуваната терапевска корист треба да се процени со посебно внимание и во поглед за сите можни ризици, особено кај пациенти со:

- мала неодамнешна траума, како што е биопсија, пункција на големи крвни садови, интрамускулна инјекција, масажа на срце поради реанимација.
- состојби со зголемен ризик од хеморагија кои не се наведени во дел 4.3.

Пациенти кои примаат орална антикоагулантна терапија:

Употребата на лекот Actilyse доаѓа во предвид кога дозирањето или времето од последното земање на антикоагулантната терапија ја прави резидуалната ефикасност малку веројатна, што се потврдува со соодветен тест / тестови на антикоагулантаната активност на лекот/лековите за кои се работи и кои покажуваат дека нема релевантна активност на коагулациониот систем (пр. $\text{INR} \leq 1.3$ за антагонисти на витамин К или друг соодветен тест/тестови за други орални антикоагуланси кои мораат да бидат под соодветната горна граница на нормала).

Педијатриска популација

До сега се достапни само ограничени искуства од употребата на Actilyse кај деца и адолесценти.



Кога се разгледува употребата на лекот Actilyse во терапија на акутен исхемиски мозочен удар кај внимателно одбрани адолесценти ≥ 16 години, потребно е внимателно да се разгледа односот ризик и корист во секој поединачен случај и пом потреба да се разговара со пациентот и родителите/старателите. Адолесцентите од ≥ 16 години старост треба да се лекуваат согласно инструкциите дадени во упатството за возрасна популација, после направено снимање со соодветни техники заради исклучување на лажен мозочен удар (stroke mimics) и потврдување на оклузија на артериите која одговара на неуролошки дефицит (види дел 5.1).

Дополнително посебно предупредување и мерки на претпазливост кај акутен инфаркт на миокард и акутна масивна белодробна емболија:

Не смее да се даваат дози од 100mg алтеплаза, бидејќи е поврзано со зголемен ризик од интракранијално крварење. Поради тоа треба да се води сметка дозата на алтеплаза примена со инфузија да биде точна како што е опишано во дел 4.2.

Очекуваната терапевска корист треба да се процени со посебно внимание во поглед на сите можни ризици, особено кај пациенти со систолен притисок $> 160\text{mm Hg}$ (види дел 4.3) и со напредната возраст кај пациентите, што може да го зголеми ризикот од интрацеребрална хеморагија. Бидејќи терапевтскиот бенефит е исто така позитивен кај постари пациенти, треба да се спроведе внимателна проценка на односот ризик-корист.

Гликопротеин (ГП) IIb/IIIa антагонисти:

Истовремена употреба на GPIIb/IIIa антагонисти го зголемува ризикот од крварења.

Дополнително посебно предупредување и мерки на претпазливост кај акутен миокарден инфаркт

Аритмии

Коронарната тромболиза може да доведе до аритмија поврзана со реперфузија.

Реперфузиските аритмии може да доведат до срцев удар, може да бидат опасни по живот и може да бараат употреба на конвенционални антиаритмични терапии.

Тромбоемболија:

Употребата на тромболитици може да го зголеми ризикот од тромбоемболични настани кај пациенти со тромб на левата страна на срцето, како што е митрална стеноза или атријална фибрилација.

Дополнително посебно предупредување и мерки на претпазливост кај акутен исхемичен мозочен удар:

Посебно предупредување при употреба на лекот:

Третманот мора да го води лекар со искуство во невролошка нега. За потврда на терапевската индикација може да се разгледа примената на соодветна дијагностичка „imaging“ техника (види дел 4.1)

Посебно предупредување / состојби со намалена корист во однос на ризик:

Интрацеребралното крварење е главна несакана реакција во третманот на акутен исхемичен мозочен удар (до 15% од пациентите без зголемување на вкупната смртност и без релевантно зголемување на вкупната смртност и тешка попреченост заедно, т.е. модифициран Ранкин резултат [mRS] 5 и 6).



Во споредба со другите индикации, пациенти со акутен исхемски мозочен удар кои го примаат лекот Actilyse како терапија, имаат значајно зголемен ризик од интракранијална хеморагија, бидејќи крварењето се случува првенствено во инфарктните зони, особено во следниве случаи:

- сите состојби наведени во дел 4.3 и воопшто сите состојби со висок ризик од хеморагија.
- ако од појавата на симптоми на мозочен удар до лекувањето поминал подолг период, вкупниот клинички исход е помалку поволен Поради тоа не треба да се одложува примената на лекот Actilyse.
- пациенти кои претходно користеле терапија на ацетилсалицилна киселина (АСА) може да бидат изложени на поголем ризик од интрацеребрална хеморагија, особено ако терапијата со лекот Actilyse е задоцнета.
- Споредувани со помладите пациенти, повозрасните пациенти (над 80 години) може да имаат полош исход од лечењето независно од терапијата. Тие се склони на појава на сериозни мозочни удари кои се поврзани со поголем апсолутен ризик од интрацеребрално крварење после тромболиза споредувано со полесни мозочни удари после тромболиза или кај пациенти кои не биле тромболизирани. Иако достапните податоци покажуваат дека користа од лекот Actilyse кај пациентите постари од 80 години е помала споредено со помлади пациенти, лекот Actilyse може да се дава кај пациенти постари од 80 години на основа на индивидуалната проценка на односот ризик и корист (види дел 5.1). Постарите пациенти треба внимателно да се избираат земајќи ја во предвид нивната општа здравствена состојба и невролошки статус.
- Терапевтската корист е помала кај пациенти кои предходно имале мозочен удар (види дел 4.3) или кај лица со познат неконтролиран дијабетес, така што односот корист и ризик се смета за помалку поволен, но сеуште позитивен кај овие пациенти.
- Кај пациенти со многу лесна форма на мозочен удар ризиците ја надминуваат очекуваната корист (види дел 4.3).
- Пациенти со многу тешка форма на мозочен удар имаат поголем ризик од интрацеребрално крварење и смрт и овие пациенти на треба да се лекуваат со алтеплаза (види дел 4.3.).
- Пациентите со екстензивен инфаркт имаат зголемен ризик од лош исход, вклучувајќи тешко крварење и смрт. Кај овие пациенти потребно е внимателно да се разгледа односот корист и ризик.
- Кај пациенти со мозочен удар, веројатноста за добар исход се намалува ако поминало повеќе време од почетокот на симптомите до терапијата, ако пациентот е постар, има потежок мозочен удар и покачени нивоа на гликоза во крвта при приемот, додека веројатноста за тешка инвалидност и смрт или релевантно симптоматско интракранијално крварење се зголемува, независно од терапијата.

Третманот не треба да се започне подоцна од 4,5 часа по почетокот на симптомите поради неповолниот однос корист/ризик, кој главно се заснова на:

- позитивните ефекти од третманот се намалуваат со текот на времето
- стапката на смртност се зголемува особено кај пациенти кои претходно примале АСА
- ризикот од симптоматско крварење се зголемува

Контрола на крвниот притисок



Сосем е оправдана контролата на крвниот притисок (КП) додека се применува терапијата и до 24 часа. Освен тоа, се препорачува интравенска антихипертензивна терапија доколку систолниот КП > 180mm Hg или дијастолниот КП > 105mm Hg.

Останати посебни мерки на претпазливост:

Реперфузија на исхемиските подрачја може да предизвика церебрален едем во инфарктната зона. Поради зголемен хеморагиски ризик, не треба да се започнува со терапија со инхибитори на агрегација на тромбоцити во тек на првите 24 часа, по тромболиза со алтеплаза.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Досега не се изведени официјални студии за испитување на интеракции помеѓу Actilyse и други лекови кои најчесто се администрираат кај пациенти со акутен инфаркт на миокард.

Лекови кои влијаат на коагулацијата/функцијата на тромбоцитите

Ризикот од хеморагија се зголемува ако се даваат (пред, за време на или во текот на првите 24 часа по терапија со лекот Actilyse) деривати на кумарин, перорални антикоагуланти, инхибитори на агрегација на тромбоцити, нефракциониран хепарин или нискомолекуларен хепарин или активни супстанции кои влијаат на коагулацијата (видете дел 4.2 и 4.3).

АКЕ инхибитори

Истовремена употреба на АКЕ инхибитори може да го зголеми ризикот од реакции на пречувствителност (види дел 4.4).

Истовремена употреба на GPIIb/IIIa антагонисти, се зголемува ризикот од крварења.

4.6. Употреба за време на фертилитет, бременост и доене

Бременост

Искуството со употреба на алтеплаза за време на бременост е ограничено. Претклинички испитувања со алтеплаза во дози поголеми од оние кои се употребуваат кај луѓе покажале фетална незрелост и/или ембриотоксичност, која е последица на познатата фармаколошка активност на лекот. Се смета дека алтеплазата не е тератогена (види дел 5.3). Испитувањата кај животни покажале репродуктивна токсичност (види дел 5.3).

Во случаи на акутни, опасни по живот состојби, треба да се евалуира односот на корист / ризик.

Доене

Не е познато дали алтеплаза се излачува во мајчиното млеко и нема доволно информации за излачување на алтеплаза во млекото кај животните.

Потребно е посебно внимание при употреба на Actilyse кај жени кои дојат и треба да се направи одлука дали да се прекине со доене во тек на првите 24 часа после употребата на Actilyse.

Фертилитет

Клинички податоци за дејството на Actilyse врз фертилитетот не се достапни. Претклинички испитувања со алтеплаза не покажале несакани дејства врз плодноста (видете дел 5.3).



4.7. Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Не е познато.

4.8. Несакани дејства

Најчесто несакано дејство поврзана со употребата на лекот Actilyse е крварење во различни облици, што има за последица пад на вредностите на хематокритот и/или хемоглобинот.

Наведените несакани реакции се класифицирани според фреквенцијата и органскиот систем. Фреквенциите на појава се дефинирани според следната конвенција: многу често ($\geq 1 / 10$), често ($\geq 1 / 100$ до $< 1 / 10$), помалку често ($\geq 1 / 1000$ до $< 1 / 100$), ретко ($\geq 1 / 10000$ до $< 1 / 1000$), многу ретко ($< 1 / 10000$), не е познато (не може да се процени врз основа на расположливите податоци).

Освен интракранијална хеморагија како несакано дејство кај индикација - мозочен удар, како и реперфузиона аритмија кај индикација – акутен инфаркт на миокард, нема медицинска причина да се претпостави дека несаканите дејства на Actilyse во квалитативна и квантитативна смисла при индикации за акутна масивна белодробна емболија и акутен исхемичен мозочен удар, се различни од оние кои настануваат при индикација – акутен инфаркт на миокард.

Табела 1 Несакани реакции кај акутен инфаркт на миокард, акутна масивна белодробна емболија и акутен исхемичен мозочен удар

Органски систем	Несакана реакција
Хеморагија	
Многу често	интрацеребрална хеморагија претставува значајна несакана реакција во терапија на акутен исхемичен мозочен удар сите хеморагии, вклучувајќи ги и оние од оваа табела, на пр. ИКН и крварења кои не се ИКН
Често	интрацеребрална хеморагија (како што е церебрална хеморагија, мозочен хематом, хеморагиски мозочен удар, хеморагиска трансформација на мозочен удар, интракранијален хематом, субарахоидална хеморагија) во терапија на акутен инфаркт на миокард и акутна масивна белодробна емболија. фарингеална хеморагија гастроинтестинална хеморагија (како што е гастрична хеморагија, улкус на желудник кој крвари, ректална хеморагија, хематемеза, мелена, крварење во устата, гингивално крварење) скхимоза урогенитална хеморагија (како што е хематурија, хеморагија на уринарен тракт)



	хеморагија на местото на инјектирање (вообичаено од пункталните места, хематом на местото на влез на катетерот, хеморагија на местото на влез на катетерот)
Помалку често	белодробна хеморагија (како што е хемоптиза, хемоторакс, хеморагија на респираторниот тракт) епистакса хеморагија во уво
Ретко	хеморагија во око
	хеморагија во перикард ретроперитонеално крварење (како што е ретроперитонеален хематом)
Не е познато***	крварење во паренхиматозни органи (како што е хепатична хеморагија)
Пореметување на имунолошкиот систем*	
Ретко	реакција на хиперсензитивност / на пример осип, уртикарија, бронхоспазам, ангиоедем, хипотензија, шок
Многу ретко	сериозна анафилакса
Пореметување на нервниот систем	
Многу ретко	состојби поврзани со нервниот систем (пр. епилептичен напад, конвулзија, афазија, пореметување на говорот, делириум, акутен мозочен синдром, агитација, конфузија, депресија, психоза) често се поврзани со истовремени исхемиски или хеморагиски цереброваскуларни појави.
Кардиолошки пореметувања**	
Многу често	рекурентна исхемија/ангина пекторис, хипотензија и срцева инсуфициенција/белодробен едем
Често	кардиоген шок, срцев застој и повторен инфаркт на миокард
Помалку често	реперфузионни аритмии (како што е аритмија, екстрасистоли, АВ блок од прв степен до комплетен АВ блок, атријална фибрилација/флатер, брадикардија, тахикардија, вентрикуларна аритмија, вентрикуларна тахикардија/фибрилација, електромеханичка дисоцијација [ЕМД]) митрална регургитација, белодробна емболија, системска емболија/церебрална емболија, вентрикуларен септален дефект
Васкуларни пореметувања	
Ретко	емболизам која може да доведе до соодветна последица во зафатените органи.



Гастроинтестинални пореметувања	
Ретко	мачнина
Не е познато***	повраќање
Испитувања	
Помалку често	намален крвен притисок
Не е познато***	зголемена телесна температура
Повреди, труења и процедурални компликации	
Не е познато***	масна емболија (емболизација на холестеролни кристали) која може да доведе до соодветни последици во зафатените органи
Хируршки и медицински процедури	
Не е познато***	Трансфузија на крв (потребно)

*Види дел 4.4 и 4.5

** Кардиолошки пореметувања

Како и кај примената на други тромболитички агенси, пореметувањата опишани погоре во соодветните делови се приметени како последица на инфаркт на миокард и/или тромболитична терапија. Овие срцеви пореметувања може да бидат опасни по живот и да доведат до смртен исход.

*** Пресметување на фреквенцијата на појавување

Ова несакано дејство е примето пост-маркетиншки. Со 95 % сигурност може да се каже дека фреквенцијата на оваа појава не е повеќе од “ретко”, но може да биде и пониска. Прецизна проценка на зачестеноста не е можна, бидејќи ова несакано дејство не се појавило во базата на податоци од клиничкото испитување спроведено на 8299 пациенти.

Смртен исход и трајна онеспособеност се приметени кај пациенти кои имале мозочен удар (вклучувајќи и интракранијално крварење) и други епизоди на сериозно крварење.

Пријавување на несакани дејства

Пријавување на секое сомневање за несакано дејство после добивање на одобрение за ставање на готов лек во промет, е важно. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист и ризик на лекот.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9. Предозирање

Симптоми

Ако се надмине максималната препорачана доза, се зголемува ризикот од интракранијално крварење.

Релативна специфичност на фибрин може да се појави по предозирање, и покрај клинички сигнификантна редукција во фибриногенот и другите коагулациони фактори.

Терапија

Во најголемиот број од случаите е доволно да се причека овие фактори физиолошки да се регенерираат по прекинот на терапијата со Actilyse. Но, сепак ако се појави тешко



крварење, се препорачува инфузија на свежа смрзната плазма; и ако е потребно администрација на синтетски антифибринолитички.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: антиромботик

АТЦ код: B01AD02

Механизам на дејство

Активна супстанција на лекот Actilyse е алтеплаза, рекомбиниран хуман ткивен-тип на плазминоген активатор, гликопротеин кој го активира плазминогенот директно во плазмин. Кога се администрира интравенски, релативно голем дел од алтеплаза останува инактивен во системската циркулација. Кога ќе се врзе за фибринот, се активира и индуцира конверзија на плазминоген во плазмин, доведувајќи до растворање на фибринскиот згрушок.

Фармакодинамско дејство

Како резултат на својата релативна специфичност кон фибрин, 100mg алтеплаза доведува до умерено намалување на циркулирачкиот фибриноген се до 60% за 4 часа, а повеќе од 80% се ослободува за 24 часа. Плазминоген и α -2-антиплазмин се намалуваат за 20% и 35% соодветно после 4 часа, но потоа се зголемуваат за 80% во првите 24 часа. Значајно и пролонгирано намалување на циркулирачкиот фибриноген е утврдено само кај неколку пациенти.

Клиничка ефикасност и безбедност

Во студија со повеќе од 40000 пациенти со акутен инфаркт на миокард (GUSTO), со администрација на 100mg алтеплаза за 90 минути со истовремена и.в. инфузија на хепарин, се намалува mortalitetot по 30 дена (6,3%) споредено со администрација на стрептокиназа, 1,5 милиони Е, со з.с. или и.в. хепарин (7.3%). Кај пациенти третирани со лекот Actilyse докажана е поголема проодност на зафатените крвните садови 60 и 90 минути после тромболиза, во споредба со стрептокиназа-третирани пациенти. Не постои разлика во нивото на проодност на крвните садови после 180 минути или повеќе.

30 дневниот mortalitet се редуира во споредба со пациенти кои не се третираат со тромболитична терапија.

Ослободувањето на алфа-хидроксипутират-дехидрогеназа (HBDH) е редуцирано. Општата вентрикуларна функција како и регионалната подвижност на сидовите на крвните садови е подобра во однос на пациенти кои не примаат тромболитична терапија.

Акутен инфаркт на миокард

Плацебо контролирана студија со 100mg алтеплаза за 3 часа (LATE), покажа редукција на 30-дневниот mortalitet, споредено со плацебо за пациенти третирани по 6-12 часа од појавата на симптомите. Во случај на јасни знаци на инфаркт на миокард, спроведување на третман до 24 часа по појава на симптомите може сеуште да даде корисни резултати.

Акутна масивна белодробна емболија

Кај пациенти со акутен масивен пулмонален емболизам со хемодинамска нестабилност, тромболитичниот третман со лекот Actilyse врши брза редукција на големината на



тромбот и го намалува пулмоналниот артериски притисок. Не се располага со податоци за mortalitetot.

Акутен исхемичен мозочен удар

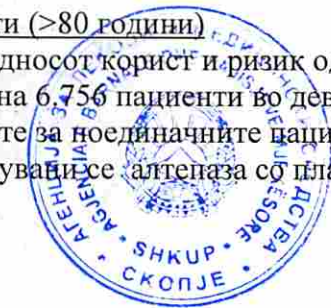
Во две студии во САД (NINDS, A/B), значајно голем процент на пациенти, споредено со плацебо, имале позитивен исход (без или со минимален инвалидитет). Овие наоди се потврдени во ECASS III клиничка студија (видете подолу), додека во две Европски студии и една додатна студија во САД, спроведени во услови кои не биле во согласност со постоечките информации за овој лек како во Европската Унија, не дале доволен исход.

ECASS III била плацебо контролирана, двојно - слепа, клиничка студија спроведена во Европа на пациенти кои имале акутен мозочен удар во временски интервал од 3 – 4.5 часа. Примена на терапија во ECASS III студија била во согласност со насоките на европскиот SmPC за лекот Actilyse во индикација на мозочен удар, освен горните временски граници за започнување на лечењето, т.е. 4,5 часа. Примарната цел на студијата било испитување на инвалидитетноста кај пациенти по 90 дена, дихотомно групирање на оние со повolen исход (модифицирана Ранкин скала (mRS 0 или 1) или неповolen исход (mRS 2 - 6). Вкупно, биле рандомизирани 821 пациент (418 алтеплаза / 403 плацебо). Кај поголем број од пациентите, забележан е позитивен исход со алтеплаза (52,4%) во однос на плацебо (45,2%, однос шанси (OR) 1.34; 95% CI 1.02 - 1.76; P=0.038). Инциденцата за било која интракранијална хеморагија(ИКХ)/симптоматска интракранијална хеморагија(СИКХ) била поголема со алтеплаза во однос на плацебо (27.0% наспроти 17.6%, p=0,0012; СИКХ по ECASS III дефиниција 2.4% наспроти 0.2 %, p = 0.008). Mortalitetot бил низок и не се разликувал значајно меѓу алтеплаза (7.7%) и плацебо (8.4%; P=0,681). Резултати од подгрупите во рамки на ECASS III студијата потврдува дека е подолг временскиот период од започнување на терапијата поврзан со зголемен ризик за појава на mortalitet и симптоматска интракранијална хеморагија. Резултатите од ECASS III студијата покажуваат дека вкупниот клинички исход е позитивен ако лекот Actilyse се применува во временски интервал од 3 до 4.5 часа, додека обединетите податоци по истек на временскиот период од 4.5 часа од давање на алтеплаза, укажуваат дека вкупниот клинички исход веќе не е повolen.

Безбедноста и ефикасноста на лекот Actilyse за лечење на исхемичен мозочен удар, кога од настанок на мозочниот удар до започнување на лечењето не поминале повеќе од 4.5 часа, испитувани се со помош на важечкиот Регистар (SITS - ISTR: Безбедна примена на тромболиза во Регистар на мозочни удари). Во оваа опсервациона студија, споредувани се резултати од 21 566 пациенти кои лекот го примиле во тек на првите 3 часа по акутниот мозочен удар во однос на 2376 пациенти кои го примиле лекот по 3 – 4.5 часа. Инциденцата за симптоматска интракранијална хеморагија (според SITS - ISTR дефиниција) била поголема во групата која го примила лекот 3 – 4.5 часа по појава на ударот (2,2%) во споредба со групата која го примила лекот во тек на првите 3 часа (1,7%). Стапката на mortalitet по 3 месеци во групата 3 – 4.5 часа (12,0%) била слична со онаа група од 0 - 3 часа (12,3%), со немодифициран однос на шанси од 0.97 (95% CI: 0.84 – 1.13, p = 0.70), односно модифициран однос на шанси од 1.26 (95% CI: 1.07 – 1.49, p=0.005). SITS обсервационите податоци потврдуваат наод на клиничка студија дека времето поминато од настанување на мозочниот удар до моментот на започнување на терапијата со алтеплаза е важен индикатор за исходот од лечењето.

Постари пациенти (>80 години)

За проценка на односот корист и ризик од алтеплаза кај пациенти > 80 години користени се мета-анализи на 6 756 пациенти во девет рандомизирани испитувања, прилагодени според податоците за поединечните пациенти, вклучувајќи ги и оние постари од 80 години, а споредувајќи се алтеплаза со плацебо или отворена контрола. Веројатноста од



добар исход кај мозочен удар (mRS 0-1 во 90/180 дена) била зголемена и поврзана со поголема корист за сите старосни групи кога терапијата се започне порано (p-вредноста за интеракција од 0,0203), независно од староста

Ефектот од терапијата со алтеплаза бил сличен кај пациентите постари од 80 години или помлади [просечно време на доцен почеток на терапијата 4,1 час: 990/2512 (39%) лечени наспроти 853/2515 (34%) на кои им е дадена контролна терапија и кои постигнале добар исход при мозочен удар на ден 90/180; OR 1,25, 95% CI 1,10-1,42], како и кај постари од 80 години [просечно време на доцен почеток на терапијата 3,7 часа: 155/879 (18%) лечени со алтеплаза постигнале добар исход при мозочен удар наспроти 112/850 (13%) на кои им е дадена контролна терапија [OR 1,56, 95% CI 1,17-2,08].

Кај пациенти постари од 80 години кои се лечени со алтеплаза во тек на 3 часа добиен е добар исход при мозочен удар кај 55/302 (18,2%) наспроти 30/264 (11,4%) на кои им е дадена контролна терапија (OR 1,86, 95% CI 1,11-3,13) и кај оние лечени со алтеплаза 3-4,5 часа 58/342 (17,0%) постигнат е добар исход при мозочен удар во однос на 50/364 (13,7%) на кои им е дадена контролна терапија (OR 1,36, 95% CI 0,87-2,14).

Од 3.391 пациенти кои примале алтеплаза, кај 231 (6,8%) пациенти се појавиле паренхимски крварења тип 2 во тек од 7 дена, во однос на 44 (1,3%) од 3.365 пациенти кои примале контролна терапија (OR 5,55, 95% CI 4,01-7,70). Во рок од 7 дена кај 91 (2,7%) од пациентите кои примале алтеплаза настанале фатални паренхимски крварења тип 2 во однос на 13 (0,4%) кои примале контролна терапија (OR 7,14, 95% CI 3,98-12,79).

Кај пациентите постари од 80 години кои биле лечени со алтеплаза, во рок од 7 дена забележани се фатални интракранијални крварења кај 32/879 (3,6%) наспроти 4/850 (0,5%) кои примале контролна терапија (OR 7,95, 95% CI 2,79-22,60).

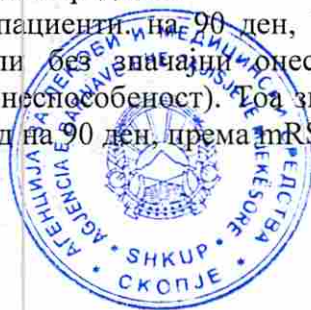
Од вкупно 8 658 пациенти > 80 години лечени < 4,5 часа од појавата на мозочен удар во SITS-ISTR, податоците од 2,157 пациенти лечени 3 до 4,5 часа после појавата на мозочен удар споредени со оние од 6,501 пациенти лечени < 3 часа.

Тримесечната функционална независност (mRS 0 - 2) била 36% во однос на 37% (подесен OR 0,79, 95% CI 0,68- 0,92.), морталитетот бил 29,0% во однос на 29,6% (прилагоден OR 1,10, 95% CI 0,95-1,28), а sICH / (по SITS-MOST дефиниција) бил 2,7% во однос на 1,6% (прилагоден OR 1,62, 95% CI 1,12-2,34).

Педијатриска популација

Опсервациските нерандомизирани и некомпаративни податоци за пациентите од 16 до 17 години возраст со потврдено лечење со алтеплаза се добиени од SITS-ISTR (Сигурна имплементација во лечење на мозочен удар - International Thrombolysis Register, независен, меѓународен регистар). Во периодот од 2003 до крај на 2017 година во SITS регистерот соберени се вкупно 25 педијатриски пациенти со потврдена употреба на алтеплаза во старосна група од 16 до 17 години. Средната доза на алтеплаза применета во оваа старосна група била 0,9 mg / kg (распон: 0,83 - 0,99mg / kg). Кај 23 од 25 пациенти терапијата започнала во тек на 4,5h после почетокот на симптомите мозочен удар (19 за 3h, 4 за 3 - 4,5h, 1 за 5 - 5,5h, 1 случај не е пријавен). Телесната маса се движела од 56 до 90 kg. Поголемиот дел од пациентите имале умерени или умерено тежок мозочен удар со медијана NIHSS од 9,0 (распон од 1 до 30) како почетна вредност.

90 ден mRS резултатите биле достапни за 21/25 пациенти. На 90 ден, 14/21 пациенти имале резултат mRS = 0-1 (без симптоми или без значајна онеспособеност), а дополнително 5 пациенти имале mRS = 2 (слаба онеспособеност). Тоа значи дека 19/21 (повеќе од 90%) од пациентите има позитивен исход на 90 ден, према mRS. За останатите



2 пациенти бил пријавен исход умерено тешка онеспособеност (mRS = 4, n = 1) или смрт (mRS = 6) во рок од 7 дена (n = 1).

За четири пациенти нема резултати mRS на 90 ден. Последните расположливи информации покажале дека 2/4 од пациентите имале mRS = 2 7. ден, а 2/4 пациенти се забележани со јасен општ напредок на 7 ден.

Безбедносните податоци за штетните настани поврзани со крварење и едем истотака биле достапни во регистрот. Од 25 пациенти во старосна група од 16 до 17 години, никој немал симптоматско интрацеребрално крварење (sICH, ICH крварење тип PH2). Кај 5 случаи дошло до појава на мозочен едем после лечење со алтеплаза. 4/5 од пациентите со церебрален едем имале 90. дена пријавен mRS меѓу 0 и 2 или покажале општо подобрување на 7. Ден после терапијата. Еден пациент имал mRS = 4 (умерено тешка онеспособеност) која е забележана 90. ден. Ниеден од случаите немал смртен исход. накратко, од 25 извештаи од SITS регистрот за пациенти на возраст од 16 до 17 години со акутен исхемиски мозочен удар третирани со алтеплаза според препораките за лечење на возрасни со алтеплаза. Иако мал број примероци ја исклучуваат статистичката анализа, вкупните резултати покажуваат позитивен тренд со соодветна доза за возрасни која се употребувала кај овие пациенти. Податоците најверојатно не покажуваат зголемен ризик од симптоматско интрацеребрално крварење или едем во однос на возрасните.

5.2. Фармакокинетски својства

Actilyse се елиминира брзо од системската циркулација и се метаболизира главно преку хепарот (плазма клиренс 550-680mL/мин.). Во физиолошки услови, најголемиот дел од алтеплазата во циркулацијата е врзан за инхибитор. Хепаталниот клиренс на алтеплаза не е попречен од присуството на други протеини вклучително и инхибитори на алтеплазата. Комплексите на алтеплаза и нејзините инхибитори се елиминираат како слободна алтеплаза. Полуживотот во плазма $T_{1/2}$ alfa е 4-5 минути т.е. по 20 минути во плазмата останува помалку од 10% од иницијалната количина. Резидуалните количини кои заостануваат во длабоките компартменти се елиминираат за 40 минути (beta $t_{1/2}$).

5.3. Предклинички податоци за безбедноста на лекот

Со субхронични токсиколошки студии кај стаорци и мајмуни, не е утврдено ниту едно несакано дејство.

Не е откриен мутаген потенцијал при изведување на тестови за мутагеност.

Кај бремени животни, не се откриени тератогени ефекти по и.в. инфузија на фармаколошки ефективни дози. Ембриотоксичноста (ембриолеталност, зголемена ретардација) кај зајци е индуцирана со дози од 3mg/kg/ден. Не се докажани ефекти на пери- и постнаталниот развој или на фертилноста кај стаорци третирани со дози до 10mg/kg/ден.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на екципиенси

Прашок:

L-Аргинин

Фосфорна киселина, разредена (со прилагодена pH)

Полисорбат 80



Растворувач:
Вода за инјекции

6.2. Инкомпатибилност

Реконструираниот раствор може да се разреди со стерилен физиолошки раствор (0.9%) до минимална концентрација од 0.2mg алтеплаза на mL.

Не се препорачува дополнително разредување со стерилна вода за инјекции или јаглехидратни инфузиони раствори (пр. декстроza), бидејќи се зголемува создавањето на заматеност на реконструираниот раствор.

Лекот Actilyse не треба да се меша со други лекови во иста вијала, ниту во ист венски систем (ниту со хепарин).

6.3. Рок на употреба

Неотворено пакување
3 години.

Реконституиран раствор
Реконституираниот раствор покажал стабилност во тек на 24 часа на температура од 2°C - 8°C и 8 часа на 25°C.

Од микробиолошка гледна точка, лекот треба да се употреби веднаш по реконституцијата. Ако лекот не се употреби веднаш, корисникот е одговорен за времето и условите на чување пред и во тек на употреба, и под нормални околности не би требало да биде подолго од 24 часа на температура од 2 до 8°C.

6.4. Начин на чување

Лекот да се чува на температура до 25°C.
Лекот да се чува во оригиналното пакување поради заштита од светлина.

Реконструиран раствор:
За условите на чување по реконституција, видете во дел 6.3.

6.5. Природа и содржина на пакување

Прашок: 50mL стерилизирана стаклена вијала, затворена со стерилен силиконски бутил - затворац (за лиофилизација) со алуминиумско/пластично flip-off капаче.

Растворувач: вода за инјекции - 50mL вијала, затворена со соодветен гумен затворац и алуминиумско / пластично flip-off капаче.

Надворешното пакување содржи 1 вијала со 2333 mg прашок за раствор за инјектирање /инфузија, 1 вијала со 50 ml вода за инјекции, 1 канила за пренос на растворувачот и Упатство за пациентот.

6.6. Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали



За реконституција на растворот до конечна концентрација од 1mg алтеплаза / mL, целокупната содржина на растворувачот треба да се пренесе во вијалата со прашок. За оваа цел треба да употребите канила.

За реконституција на растворот до конечна концентрација од 2 mg алтеплаза /mL треба да се употреби само половина од растворувачот (согласно табелата во прилог). Во овие ситуации секогаш треба да се користи шприц, за потребната количина на растворувач да се пренесе во вијалата со прашок.

Во асептични услови вијалата со прашок од лекот Actilyse 50 mg се раствара со вода за инјекции според приложената табела за да се добие конечна концентрација од 1 mg алтеплаза /mL или 2 mg алтеплаза/mL:

Вијала со прашок на лекот Actilyse	50 mg
(а) Количина на стерилна вода за инјекции која треба да се додаде во вијалата со прашок	50 mL
Конечна концентрација	1 mg алтеплаза/mL
(б) Количина на стерилна вода за инјекции која треба да се додаде во вијалата со прашок	25 mL
Конечна концентрација	2 mg алтеплаза/mL

Реконституираниот раствор треба да се примени интравенски. Реконституираниот раствор 1 mg/mL може дополнително да се разреди со стерилен раствор на натриум хлорид од 9 mg/mL (0,9%) до минимална концентрација од 0,2 mg алтеплаза на mL, бидејќи не може да се исклучи појавата на заматување на реконституираниот раствор.

Дополнително разредување на реконституираниот раствор 1 mg/mL со стерилна вода за инјекции или употреба на јаглехидратни инфузии раствори, на пр. декстроза, не е препорачливо, поради зголемување на заматеноста формирање на реконституираниот раствор.

Лекот Actilyse не треба да се меша со други лекови, ниту во иста инфузија ниту во иста венска линија (дури ни со хепарин).

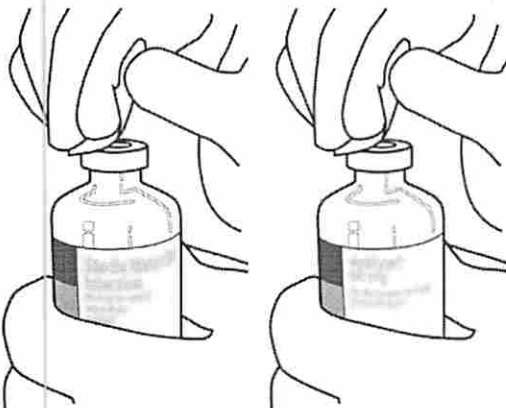
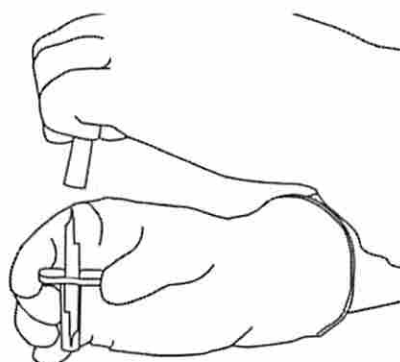
За инкомпатибилност видете дел 6.2.

Реконструираниот раствор е само за еднократна употреба.

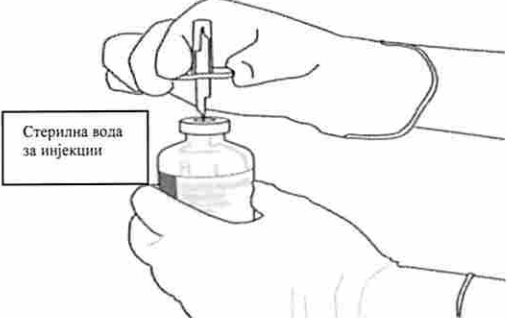
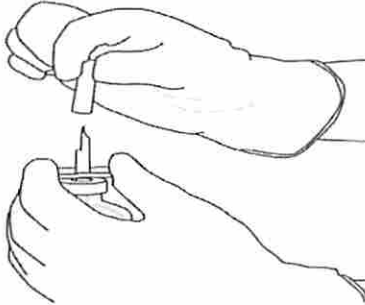
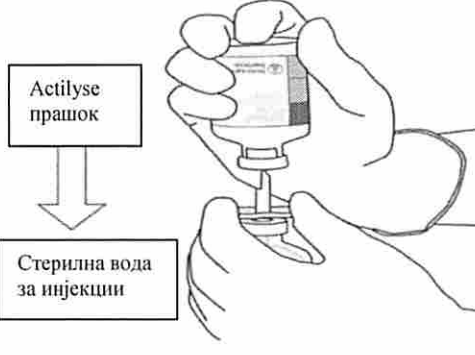
Целата останата неупотребена количина на лек или отпаден материјал треба да се отстрани согласно важечките локални прописи.

Упатство за реконституција на лекот Actilyse

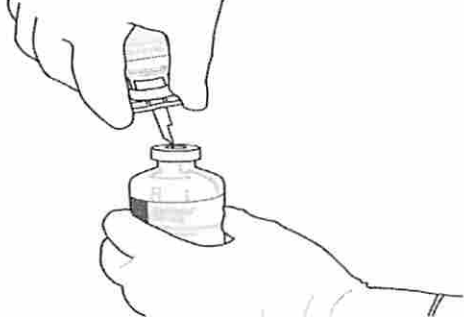


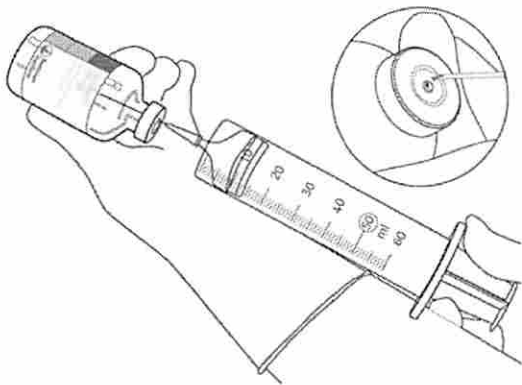
1	Реконструирајте непосредно пред употреба	
2	Со помош на палецот, отстранете го заштитното капаче од вијалата со стерилна вода и вијалата со прашок на лекот Actilyse	
3	Избришајте го гумениот врв на секоја од вијалите со алкохолна крпа	
4	Извадете ја преносната канила* од нејзината обвивка. Немојте ја дезинфицирате ниту да ја стерилизирате преносната канила; таа е стерилна. Отстранете го капачето.	



5	Поставете ја вијалата со стерилна вода усоравена на цврста подлога. Директно одозгора, лесно но цврсто и без вртење убодете ја преносната канила вертикално во центарот на гумениот затварач.	
6	Цврсто држете ја вијалата со стерилна вода и преносната канила во едната рака користејќи го продолжетокот од двете страни. Отстранете го преостанатото капаче од врвот на преносната канила.	
7	Цврсто држете ја вијалата со стерилна вода и преносната канила во едната рака користејќи го продолжетокот од двете страни. Држете ја вијалата со прашок Actilyse вертикално над преносната канила така што врвот на преносната канила е поставен точно во центарот на затварачот. Свртете ја вијалата со прашок надолу на преносната канила и лесно, но цврсто без вртење, директно од горе, пробијте го гумениот затварач во вертикална насока	 



8	Свртете ги двете вијали така што водата може потполно да истече во вијалата со прашок	
9	Отстранете ги празната вијала од вода и преносната канила. Тие може да се исфрлат.	
10	Земете ја вијалата со реконституиран лек Actilyse и нежно протресете за да се раствори целата количина на прашок, но избегнувајте силна манипулација бидејќи може да дојде до формирање на пена. Ако се појават меурчиња, оставете го растворот неколку минути за да исчезнат меурчињата.	

		
11	Реконститураниот раствор се состои од 1 mg/mL алтеплаза. Тој мора да биде бистар и безбоен до бледо жолтеникаво обоен и не смее да содржи честици.	
12	Земете ја потребната количина користејќи единствено игла и шприц. Немојте да го користите местото на прободување на преносната канила за да избегнете истекување.	
13	Употребете веднаш Отстранете ја целата неискористена количина од растворот.	

(*доколку пакувањето содржи преносна канила. Реконституцијата исто така може да се направи со помош на шприц и игла)

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

ЗЕГИН ДОО Скопје ул.Народен Фронт бр.5-3/1, 1000 Скопје, Р. Северна Македонија.

8. БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

11-2657/1 од 10.03.2020

9. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Октомври, 2024 година

