

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
ИДЕНТИФИКАЦИОНЕН ПРОДУКТ	20230145
Разрешение №	
BG/MA/MP	66809 / 15-10-2024
Одобрение №	

### 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

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

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. Готовият разтвор е прозрачен и безцветен до бледожълт на цвят.

### 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 часа след появата на симптомите и при които диагнозата е категорично потвърдена.

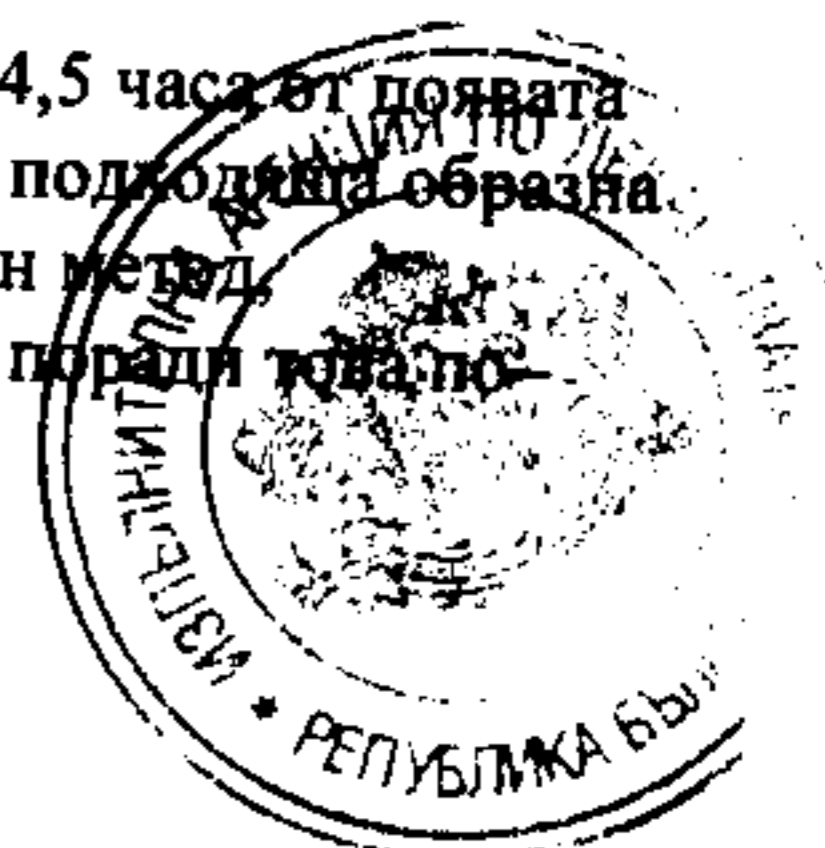
Доказано е, че АКТИЛИЗЕ намалява смъртността до 30-ия ден при пациенти с остър инфаркт на миокарда.

##### 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 процедури, като сканиране на белите дробове. 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 подходяща образна 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-рано след появата на симптомите. Използва се следната схема на дозиране.

##### Остър миокарден инфаркт

###### Дозировка

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

При пациенти с телесно тегло  $\geq 65$  kg:

	Обем, който да се прилага, според концентрацията на алтеплаза	
	1 mg/ml	2 mg/ml
15 mg интравенозно болус, последван веднага от	15 ml	7,5 ml
50 mg като интравенозна инфузия с постоянна скорост в течение на първите 30 минути, последвана веднага от	50 ml	25 ml
35 mg като интравенозна инфузия с постоянна скорост за 60 минути до достигане на максимална обща доза от 100 mg	35 ml	17,5 ml

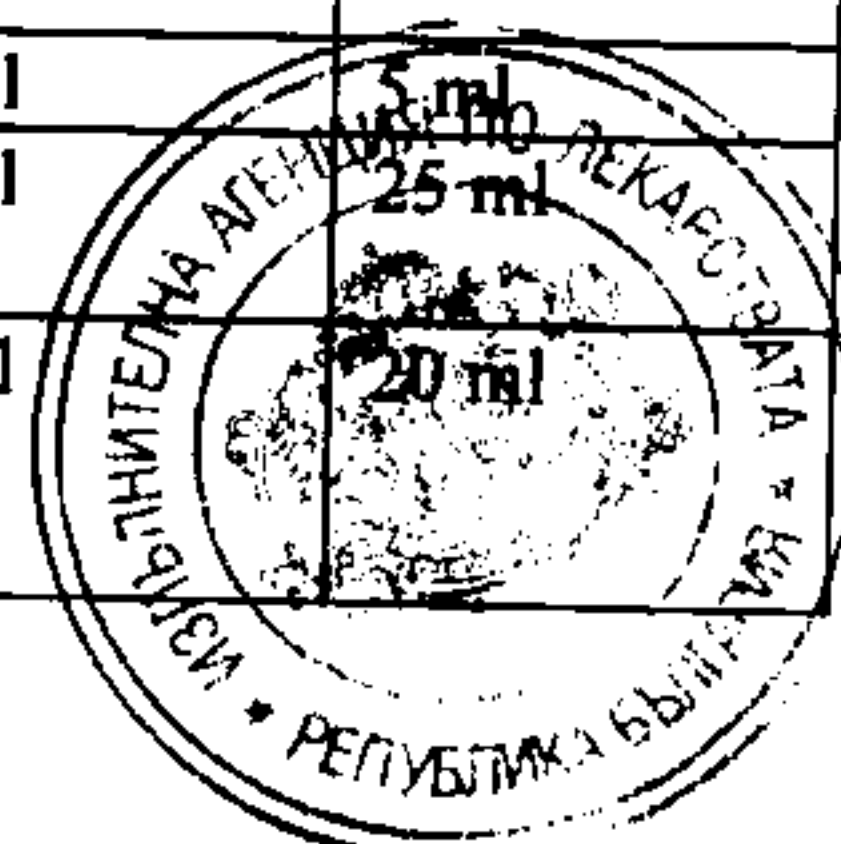
При пациенти с телесно тегло  $< 65$  kg общата доза трябва да бъде приведена в съответствие с телесното тегло, както следва:

	Обем, който да се прилага, според концентрацията на алтеплаза	
	1 mg/ml	2 mg/ml
15 mg интравенозно болус, последван веднага от	15 ml	7,5 ml
0,75 mg/kg телесно тегло (тг) като интравенозна инфузия с постоянна скорост през първите 30 минути, последвана веднага от	0,75 ml/kg тг	0,375 ml/kg тг
0,5 mg/kg телесно тегло (тг) като интравенозна инфузия с постоянна скорост в продължение на 60 минути	0,5 ml/kg тг	0,25 ml/kg тг

б) 3 часов режим на дозиране за пациенти с остър миокарден инфаркт, при които лечението може да бъде започнато между 6-12 часа след появата на симптомите.

При пациенти с телесно тегло  $\geq 65$  kg:

	Обем, който да се прилага, според концентрацията на алтеплаза	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg интравенозно болус, последван веднага от	10 ml	5 ml
50 mg като интравенозна инфузия с постоянна скорост през първия час, последвана веднага от	50 ml	25 ml
40 mg като интравенозна инфузия с постоянна скорост в продължение на 2 часа до достигане на максимална обща доза от 100 mg	40 ml	20 ml



При пациенти с телесно тегло <65 kg:

	Обем, който да се прилага, според концентрацията на алтеплаза	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg интравенозно болус, последван веднага от интравенозна инфузия с постоянна скорост в продължение на 3 часа до достигане на максимална обща доза от 1,5 mg/kg телесно тегло (тт)	10 ml	5 ml
	1,5 ml/kg тт	0,75 ml/kg тт

*Допълнително лечение:* Антитромботично допълнително лечение се препоръчва според съответните настоящи международни препоръки за лечение на пациенти с миокарден инфаркт с ST елевация.

#### Начин на приложение

Готовият разтвор трябва да се прилага интравенозно. Прилага се веднага. За инструкции преди разтваряне/прилагане, вж. точка 6.6.

#### Остър масивен белодробен емболизъм

##### Дозировка

При пациенти с телесно тегло  $\geq 65$  kg:

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

	Обем, който да се прилага, според концентрацията на алтеплаза	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg интравенозно болус за 1-2 минути, последван веднага от	10 ml	5 ml
90 mg като интравенозна инфузия с постоянна скорост в продължение на 2 часа до достигане на максимална обща доза от 100 mg	90 ml	45 ml

При пациенти с телесно тегло <65 kg:

	Обем, който да се прилага, според концентрацията на алтеплаза	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg интравенозно болус, в продължение на 1-2 минути, последван веднага от	10 ml	5 ml
интравенозна инфузия с постоянна скорост в продължение на 2 часа до достигане на максимална обща доза от 1,5 mg/kg телесно тегло (тт)	1,5 ml/kg тт	

*Допълнителна терапия:* След лечение с АКТИЛИЗЕ трябва да бъде започнато (или възобновено)



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 референтната стойност).

#### Начин на приложение

Готовият разтвор трябва да се прилага интравенозно. Прилага се веднага. За инструкции преди разтваряне/прилагане, вж. точка 6.6.

#### Остър исхемичен мозъчен инсулт

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

Лечението с АКТИЛИЗЕ трябва да се започне колкото е възможно по-скоро, в рамките на 4,5 часа от появата на симптомите (вж. точка 4.4). 4,5 часа след появата на симптомите на инсулт съотношението полза/риск, свързано с прилагането на АКТИЛИЗЕ, е отрицателно и затова не трябва да се прилага (вж. точка 5.1).

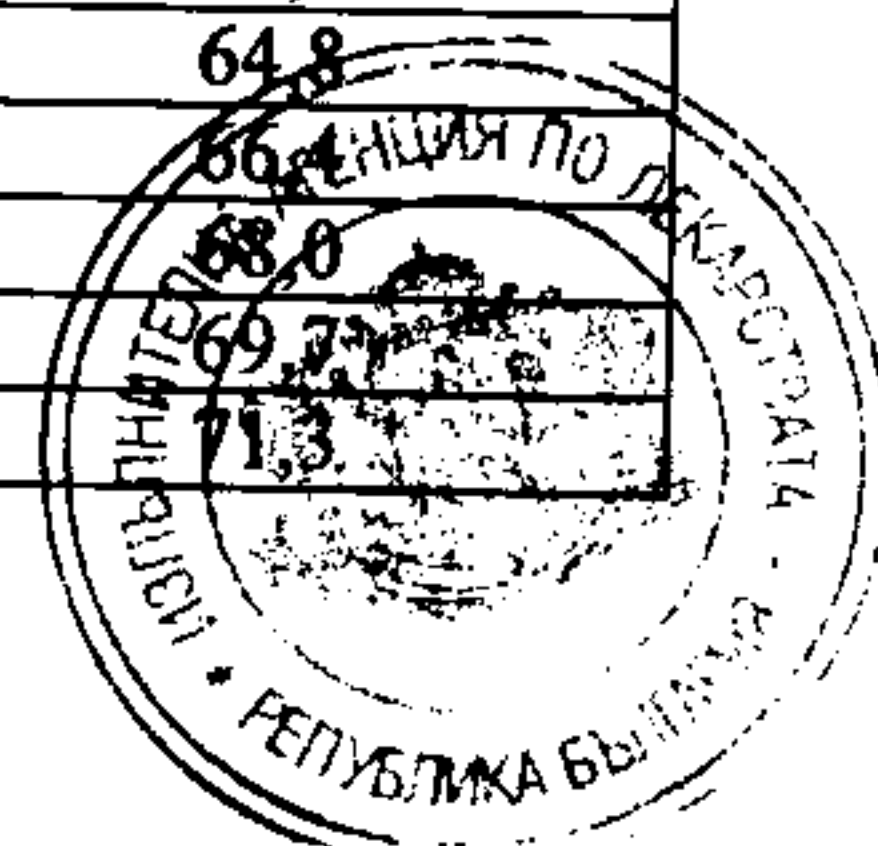
#### Дозировка

Препоръчителната обща доза е 0,9 mg алтеплаза/kg телесно тегло (максимум 90 mg), като 10% от общата доза се прилагат в началото като интравенозна болус доза, последвана веднага от остатъка от общата доза, приложен като интравенозна инфузия в продължение на 60 минути.

**ТАБЛИЦА ЗА ДОЗИРАНЕ ПРИ ОСТЪР ИСХЕМИЧЕН ИНСУЛТ**

Като се използва препоръчителната стандартна концентрация от 1 mg/ml, обемът (ml), който трябва да се приложи, е равен на препоръчителната доза (mg)

Тегло (kg)	Обща доза (mg)	Болус доза (mg)	Доза за инфузия*
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

\* приложени като концентрация от 1 mg/ml в продължение на 60 минути като инфузия с постоянна скорост.

#### *Допълнителна терапия:*

Безопасността и ефикасността на този режим, с едновременно приложение на хепарин или инхибитори на тромбоцитната агрегация като ацетилсалицилова киселина по време на първите 24 часа след появата на симптомите, все още не е достатъчно изследвана. Затова, приложението на хепарин интравенозно или инхибитори на тромбоцитната агрегация като ацетилсалицилова киселина, трябва да се избягва през първите 24 часа след лечението с АКТИЛИЗЕ поради повишен хеморагичен риск. 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.

#### Начин на приложение

Готовият разтвор трябва да се прилага интравенозно. Прилага се веднага. За инструкции преди разтваряне/прилагане, вж. точка 6.6.

#### *Педиатрична популация*

Опитът с прилагането на АКТИЛИЗЕ при деца и юноши е ограничен. АКТИЛИЗЕ е противопоказан за лечение на остър исхемичен инсулт при деца и юноши на възраст под 16 години (вж. точка 4.3). Дозата при юноши на възраст 16-17 години е същата както при възрастни (вж. точка 4.4 за препоръките относно образната техника, която трябва да се използва преди лечението).

### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

#### Противопоказания при остър инфаркт на миокарда, остра масивна белодробна емболия и остър исхемичен инсулт:

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

- значително нарушение, свързано с кървене, както настоящо, така и в предходните 6 месеца
- известна хеморагична диатеза
- пациенти, провеждащи ефективно перорално антикоагулантно лечение (напр. варфарин натрий с INR > 1,3) (вж. точка 4.4)
- доказан или скоросен 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 (напр. неоплазма, аневризма, интракраниална или гръбначна операция)
- скорошна (през последните 10 дни) травматична кардиопулмонална ресусцитация, раждане, скорошна пункция на некомпресирани кръвоносни съдове (напр. пункция на v.subclavia или пункция на v.jugularis)
- тежка неконтролирана артериална хипертония
- бактериален ендокардит, перикардит
- остър панкреатит
- доказана язвена гастроинтестинална болест през последните три месеца, варикоза на хранопровода, артериална аневризма, артериално/венозни малформации
- неоплазма с увеличен риск от кървене



- тежко чернодробно заболяване, включително чернодробна недостатъчност, цироза, портална хипертония (варици на хранопровода) и активен хепатит
- големи операции или значителна травма в последните 3 месеца

**Допълнителни противопоказания при остър инфаркт на миокарда:**

- анамнеза за хеморагичен инсулт или инсулт с неизвестен произход
- анамнеза за исхемичен инсулт или преходна исхемична атака в предходните 6 месеца, с изключение на настоящ остър исхемичен инсулт, възникнал в рамките на 4,5 часа

**Допълнителни противопоказания при остър масивен белодробен емболизъм:**

- анамнеза за хеморагичен инсулт или инсулт с неизвестен произход
- анамнеза за исхемичен инсулт или преходна исхемична атака в предходните 6 месеца, с изключение на настоящ остър исхемичен инсулт, възникнал в рамките на 4,5 часа.

**Допълнителни противопоказания при остър исхемичен инсулт:**

- симптоми на исхемичен инсулт, започнали повече от 4,5 часа преди началото на инфузията или неизвестен час на начало на симптомите, които е възможно да са се появили преди повече от 4,5 часа (вж. точка 5.1)
- 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  $>185\text{ mm Hg}$  или диастолно КН  $>110\text{ mm Hg}$ , или трудно овладяване (интравенозно лечение) необходимо за намаляване на КН до тези граници
- кръвна захар  $<50\text{ mg/dl}$  или  $>400\text{ mg/dl}$  ( $<2,8\text{ mmol/L}$  или  $>22,2\text{ mmol/L}$ ).

**Употреба при деца и юноши**

АКТИЛИЗЕ не е показан за лечение на остър исхемичен инсулт при деца под 16-годишна възраст (относно юноши  $\geq 16$  години, вж. точка 4.4).

**4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

**Проследимост**

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Подходящата концентрация на продукта алтеплаза трябва да бъде избрана внимателно и в съответствие с предназначението за употреба.

Тромболитичното/фибринолитичното лечение изисква адекватно мониториране. АКТИЛИЗЕ трябва да се прилага и проследява 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.

**Свръхчувствителност**



Имунно-медираните реакции на свръхчувствителност, свързани с приложението на АКТИЛИЗЕ, може да са предизвикани от активното вещество алтеплаза или някое от помощните вещества. След лечението не се наблюдава трайно формиране на антитела срещу молекулата на рекомбинантния човешки тъканен активатор на плазминогена. Няма систематичен опит с повторното приложение на АКТИЛИЗЕ.

Съществува също риск от реакции на свръхчувствителност, медиранни чрез неимунологичен механизъм.

Ангиоедемът представлява най-честата реакция на свръхчувствителност, съобщавана при АКТИЛИЗЕ. Този риск може да се увеличи при показанието остър исхемичен мозъчен инсулт и/или при съпътстващо лечение с АСЕ инхибитори (вж. точка 4.5). Пациенти, лекувани за което и да било разрешено показание, трябва да бъдат наблюдавани за ангиоедем по време на и до 24 часа след инфузия.

Ако възникне тежка реакция на свръхчувствителност (напр. ангиоедем), инфузията трябва да се спре и незабавно да се започне подходящо лечение. То може да включва интубиране.

#### Хеморагии

Най-честото усложнение, което се появява по време на лечение с АКТИЛИЗЕ, е кървенето. Съпътстващата употреба на други активни вещества, които повлияват коагулацията или тромбоцитната функция може да допринесе за кървенето. Тъй като фибринът се лизира по време на лечението с АКТИЛИЗЕ, може да се появи кървене от скорошна пункция. Поради това, лечението с тромболитични средства трябва да се провежда особено внимателно, вземайки предвид всички възможни места на кървене (включително след поставяне на катетър, артериална или венозна пункция и пункция от игла). Употребата на твърди катетри, интрамускулни инжекции и поставянето им без да е жизнено необходимо, трябва да се избягва по време на лечение с АКТИЛИЗЕ. В случай на потенциално опасен кръвоизлив, особено мозъчен, тромболитичното лечение трябва да се прекрати и съпътстващото приложение на хепарин да се спре веднага. 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 овладени чрез прекъсване на тромболитичното и антикоагулантното 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 малката част пациенти, които не се повлияват от тези консервативни мерки, трябва да се обсъди подходящо използване 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.

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.

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.

Пациенти, провеждащи перорално антикоагулантно лечение:

Употребата на АКТИЛИЗЕ може да се има предвид, когато дозата или времето от последния прием на антикоагулантното лечение прави остатъчната ефективност малко вероятна, потвърдена с подходящ(и) тест(ове) за измерване на антикоагулантна активност на съответния(ите) продукт(ите), като същевременно не показва клинична значимост върху коагулационната система (напр. INR > 1.4 за витамин К-антагонисти или друг(и) тест(ове), подходящ(и) за други антикоагуланти, са в рамките на съответните горни граници на нормата).



### Педиатрична популация

Засега е налице ограничен опит във връзка с употреба на АКТИЛИЗЕ при деца и юноши. Ако се обмисля прилагането на АКТИЛИЗЕ за лечение на остър исхемичен инсулт при внимателно избрани юноши на възраст  $\geq 16$  години, ползата трябва внимателно да се прецени спрямо рисковете въз основа на индивидуална оценка, като това трябва да се обсъди с родителя/настойника. Юношите на възраст  $\geq 16$  години трябва да бъдат лекувани според съответните указания за прилагане при възрастни пациенти, като се проведат съответните образни изследвания, за да се изключи привиден инсулт и да се потвърди артериална оклузия, отговаряща на неврологичния дефицит (вж. точка 5.1).

### Допълнителни специални предупреждения и предпазни мерки при употреба при лечение на остър инфаркт на миокарда и остър масивен белодробен емболизъм:

Доза, надвишаваща 100 mg алтеплаза не трябва да се прилага, тъй като това е свързано с допълнително увеличаване на интракраниалното кървене. Поради тази причина е необходимо специално внимание, за да се осигури инфузия на доза алтеплаза, която е според указанията в точка 4.2.

Очакваните терапевтични ползи трябва да бъдат внимателно съпоставени с възможния риск, особено при пациенти със систолно кръвно налягане  $>160$  mm Hg (вж. точка 4.3) и в напреднала възраст, което може да повиши риска от вътремозъчен кръвоизлив. Тъй като терапевтичната полза е положителна също и при пациенти в старческа възраст, трябва внимателно да се направи оценка на ползата спрямо риска.

Гликопротеин IIb/IIIa антагонисти:

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

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

Аритмия:

Коронарната тромболиза може да доведе до аритмия, свързана с реперфузия. Аритмия, дължаща се на реперфузия, може да доведе до сърдечен арест, който може да е животозастрашаващ и може да наложи прилагане на конвенционални антиаритмични терапии.

Тромбоемболизъм:

Употребата на тромболитични средства може да повиши риска от тромбо-емболични събития при пациенти с левокамерна тромбоза, напр. митрална стеноза или предсърдно мъждене.

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

Специални предпазни мерки при употреба:

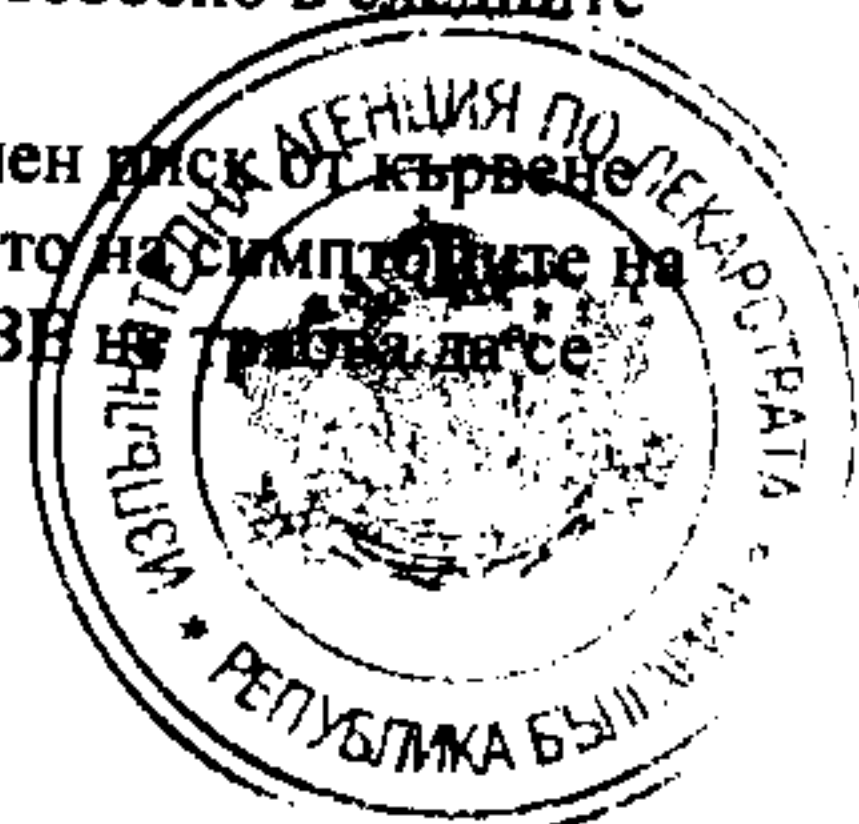
Лечението и проследяването трябва да се провежда само от специалист невролог, с опит в прилагането на такова лечение. Образно-диагностичните мерки може да се считат за подходящи, за да се потвърдят терапевтичните показания (вж. точка 4.1).

Специални предупреждения/състояния с намалено съотношение полза/риск:

Вътремозъчният кръвоизлив е основна нежелана реакция при лечение на остър исхемичен инсулт (до 15% от пациентите без повишаване на общата смъртност и без значимо повишаване на общата смъртност, комбинирана с тежка инвалидизация, т.е. модифицирана скала на Ранкин [mRS] 5 или 6).

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
- увеличаване на времевия интервал за започване на лечение след началото на симптомите на инсулт, намалява клиничната полза. Затова приложението на АКТИЛИЗЕ трябва да се отлага.





- пациенти с предшестващо лечение с ацетилсалицилова киселина (ASA) може да са изложени на по-голям риск от интрацеребрален кръвоизлив, особено ако лечението с АКТИЛИЗЕ е забавено.
- изходът при пациенти в напреднала възраст (над 80 години) може да е неблагоприятен в сравнение с по-млади пациенти, независимо от лечението. При тези пациенти е по-вероятно инсултът да е по-тежък, което е свързано с по-висок абсолютен риск от интракраниален кръвоизлив при сравняване на тромболиза при по-леки инсулти при пациенти със или без тромболиза. Въпреки това наличните данни показват, че общата полза от АКТИЛИЗЕ при пациенти над 80-годишна възраст е по-малка в сравнение с по-млади пациенти. АКТИЛИЗЕ може да се прилага при пациенти на възраст над 80 години само ако индивидуалната полза надвишава риска (вж. точка 5.1). Пациентите в напреднала възраст трябва да се избират много внимателно предвид тяхното общо здравословно състояние и неврологичния им статус.
- терапевтичната полза е намалена при пациенти с предходен инсулт (вж. също точка 4.3), както и при пациенти с неконтролиран диабет, тъй като се счита, че съотношението полза/риск е по-малко благоприятно, но все пак е положително при тези пациенти.
- при пациенти, при които степента на инсулт е много лека, рискът превишава очакваната полза (вж. точка 4.3).
- пациенти с много тежък инсулт са в по-голям риск от интракраниален кръвоизлив и смърт и не трябва да бъдат лекувани (вж. точка 4.3).
- пациенти с масивен инфаркт са с по-голям 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 отлагане на времето до прилагане на лечение след появата на симптоми, увеличаване на възрастта, повишаване тежестта на инсулта и при по-високи нива на кръвна захар при започване на лечението, докато вероятността от тежки увреждания и смърт или симптоми на интракраниалното кървене се увеличава, независимо от лечението.

Не трябва да се започва лечение, ако са минали повече от 4,5 часа от появата на симптоми, поради неблагоприятното съотношение на ползата спрямо риска, което се основава предимно на следното:

- положителният ефект от лечението намалява с времето
- честотата на смъртност се увеличава при пациенти с предшестващо лечение с ацетилсалицилова киселина
- повишен риск от симптоматични кръвоизливи

#### Проследяване на кръвното налягане

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.

#### 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.

#### Лекарства, повлияващи коагулацията/функцията на тромбоцитите

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 активни вещества, които инхибират коагулацията, може да се повиши риска от кръвоизлив (вж. точки 4.2 и 4.3).

#### АСЕ инхибитори



Съпътстващо лечение с АСЕ инхибитори може да увеличи риска от възникване на реакция на свръхчувствителност (вж. точка 4.4).

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

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Има ограничени данни от употребата на алтеплаза при бременни жени. Неклиничните проучвания, проведени с алтеплаза при дози, по-високи от дозите, прилагани при хора, показват фетална незрялост и/или ембриотоксичност, която е вторична на известната фармакологична активност на лекарството. Алтеплаза не се счита за тератогенна (вж. точка 5.3).

В случай на тежко животозастрашаващо заболяване трябва да се прецени съотношението между ползата от лечението и възможния риск.

##### Кърмене

Неизвестно е дали алтеплаза се екскретира в човешката кърма и няма достатъчна информация за екскрецията на алтеплаза в млякото на животни.

Изисква се внимание, когато АКТИЛИЗЕ се използва при кърмещи жени и трябва да се вземе решение дали кърменето е необходимо да се преустанови през първите 24 часа след употребата на АКТИЛИЗЕ.

##### Фертилитет

Липсват клинични данни за фертилитета при прилагане на АКТИЛИЗЕ. Неклиничните данни, получени при прилагане на алтеплаза, не показват нежелан ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Нежеланите реакции, изброени по-долу са определени по честота и системо-органен клас. Групите честоти са определени съгласно следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

Таблица 1. Нежелани реакции при остър миокарден инфаркт, остър масивен белодробен емболизъм и остър исхемичен инсулт

Системо-органен клас	Нежелана реакция
<b>Хеморагии</b>	
много чести	вътремозъчен кръвоизлив, представляващ основна нежелана реакция при лечение на остър исхемичен инсулт
	всички кръвоизливи, включени в тази таблица, т.е. интракраниална хеморагия и не-интракраниална хеморагия



чести	<p>вътремозъчна хеморагия (като мозъчна хеморагия, мозъчен хематом, хеморагичен инсулт, хеморагична трансформация на инсулт, интракраниален хематом, субарахноидален кръвоизлив) при лечението на остър миокарден инфаркт и остър масивен белодробен емболизъм</p> <p>фарингеална хеморагия</p> <p>гастроинтестинална хеморагия (като стомашен кръвоизлив, кървене от стомашна язва, ректално кървене, хематемеза, мелена, кървене от устата, кървене от венците)</p> <p>екхимози</p> <p>урогенитална хеморагия (като хематурия, кървене в уrogenиталния тракт)</p> <p>кървене от мястото на инжектиране (хеморагия на мястото на пункция, хематом на мястото на поставяне на катетъра, хеморагия на мястото на поставяне на катетъра)</p>
нечести	<p>белодробна хеморагия (като хемофтиза, хемоторакс, хеморагия на респираторния тракт)</p> <p>епистаксис</p> <p>ушни хеморагии</p>
редки	<p>очни хеморагии</p> <p>хемоперикард</p> <p>ретроперитонеално кървене (като ретроперитонеален хематом)</p>
с неизвестна честота***	кървене в паренхимните органи (като чернодробна хеморагия)
<b>Нарушения на имунната система</b>	
редки	реакции на свръхчувствителност (като обрив, уртикария, бронхоспазъм, ангиоедем, хипотония, шок)*
много редки	тежка анафилаксия
<b>Нарушения на нервната система</b>	
много редки	събития, свързани с нервната система (като епилептичен припадък, конвулсии, афазия, говорни нарушения, делириум, остър мозъчен синдром, тревожност, объркване, депресия, психоза), често във връзка с придружаващи исхемични или хеморагични мозъчно-съдови инциденти
<b>Сърдечни нарушения**</b>	
много чести	рекурентна исхемия/стенокардия, хипотония и сърдечна недостатъчност/белодробен едем
чести	кардиогенен шок, сърдечен арест и повторен инфаркт
нечести	<p>реперфузионни аритмии (като аритмия, екстрасистоли, AV блок от 1-ва степен до пълен AV блок, предсърдно мъждене/трептене, брадикардия, тахикардия, камерна аритмия, камерна тахикардия/мъждене, електромеханична дисоциация [ЕМД])</p> <p>митрална регургитация, белодробен емболизъм, друг системен емболизъм/мозъчна емболия, дефект на междукамерната преграда</p>
<b>Съдови нарушения</b>	
редки	емболия, която може да доведе до определени последици в засегнатите



	органи
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
редки	гадене
с неизвестна честота***	повръщане
<b>Изследвания</b>	
нечести	понижено кръвно налягане
с неизвестна честота***	повишена телесна температура
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	
с неизвестна честота***	мастна емболизация (емболизация с кристали холестерол), която може да доведе до определени последици в засегнатите органи
<b>Хирургически и медицински интервенции</b>	
с неизвестна честота***	Кръвопреливане (ако е необходимо)

\*Вж. точки 4.4 и 4.5

### **\*\*Сърдечни нарушения**

Както при други тромболитични средства, следните нежелани реакции се съобщават като последици от инфаркт на миокарда и/или прилагането на тромболитичната терапия. Тези сърдечни събития могат да са животозастрашаващи и да доведат до смърт.

### **\*\*\*Изчисляване на честотата**

Тази нежелана реакция е наблюдавана през периода след пускане на пазара. 95% е сигурно, че честотата не е по-висока от „редки“, но може да бъде и по-ниска. Точната оценка на честотата не е възможна, тъй като нежеланата реакция не е открита в базата данни от клинично изпитване при 8 299 пациенти.

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

### **Съобщаване на подозирани нежелани реакции**

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителната агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев“ № 8  
1303 София  
тел.: +35928903417  
уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## **4.9 Предозиране**

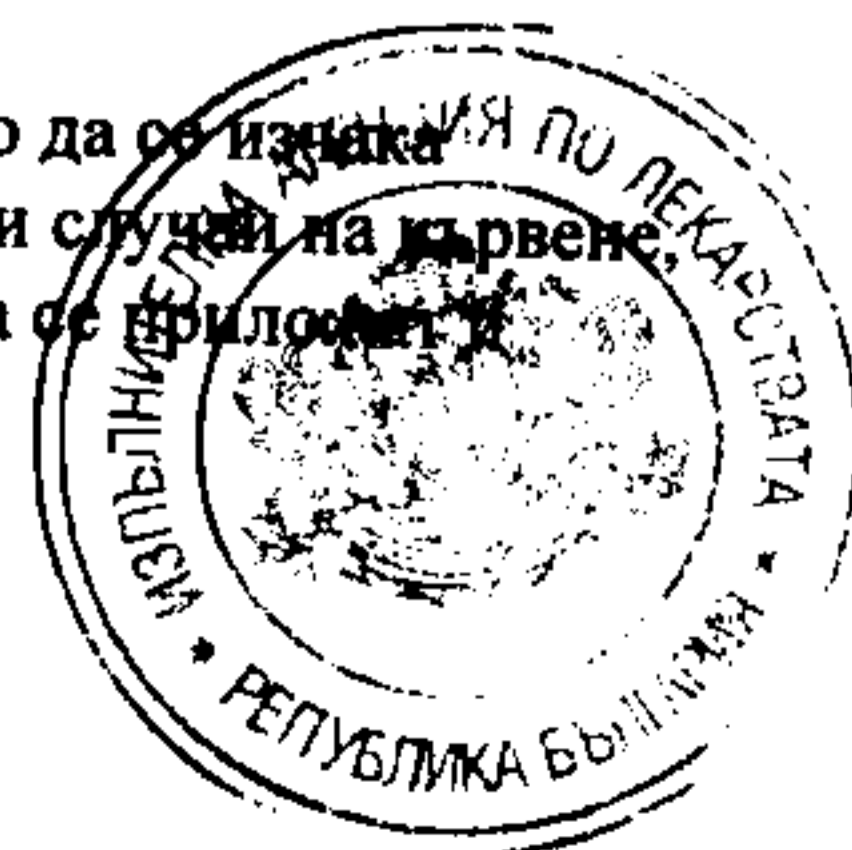
### **Симптоми**

Ако се надвиши максималната препоръчителна доза, се повишава риска от интракраниален кръвоизлив.

Въпреки относителната фибринова специфичност, след предозиране може да бъде наблюдавана клинично значима редукция на фибриноген и други компоненти на коагулацията на кръвта.

### **Лечение**

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, 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

#### Механизъм на действие

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

#### Фармакодинамични ефекти

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 съответно 20% и 35% и се увеличават отново до повече от 80% за 24 часа. Значително и продължително намаляване на нивата на циркулиращия фибриноген е наблюдавано само при няколко пациента.

#### Клинична ефикасност и безопасност

В проучване, включващо повече от 40 000 пациенти с остър миокарден инфаркт (GUSTO), приложението на 100 mg алтеплаза за 90 минути при съпътстваща 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%). Лекуваните с АКТИЛИЗЕ пациенти са показали по-висока честота на възстановяване на проходимостта на съдовете, свързани с инфаркта на 60-тата и 90-тата минути след тромболитата в сравнение с пациентите, лекувани със стрептокиназа. Не са отбелязани разлики в 180-тата минута и по-късно.

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

Освобождаването на алфа-хидроксипутират-дехидрогеназа (HBDH) е понижено. Общата камерна функция, както и движението на сърдечната стена в дадена област е по-малко засегнато в сравнение с пациентите, които не са лекувани с тромболитици.

#### Остър инфаркт на миокарда

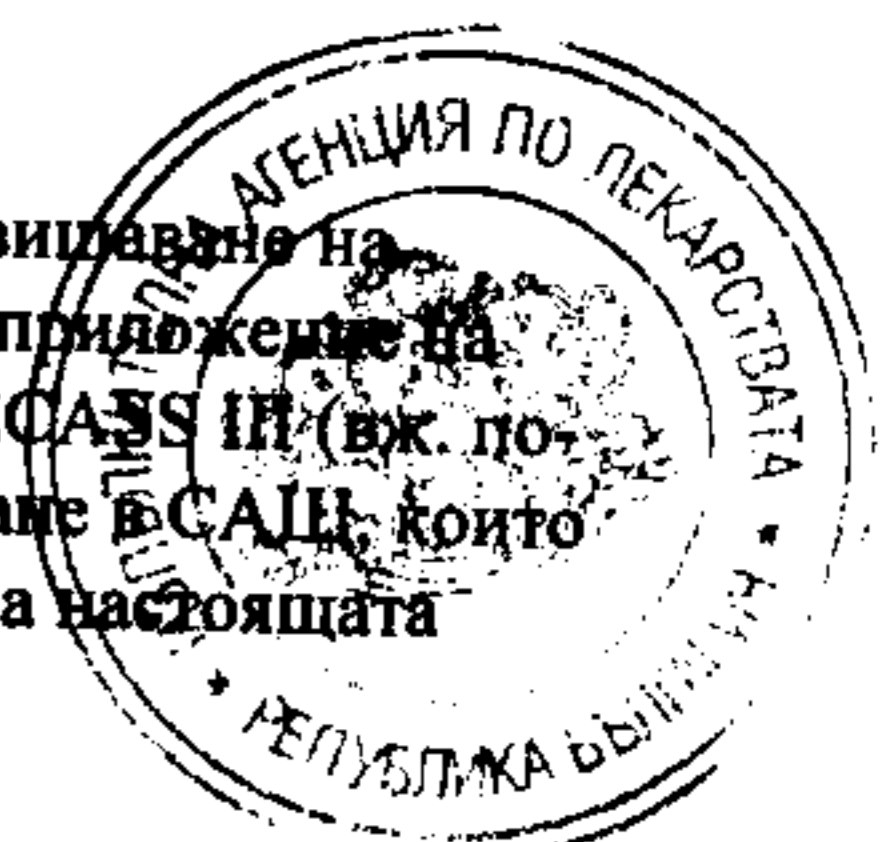
Плацебо-контролирано проучване с 100 mg алтеплаза за 3 часа (LATE) е показало намаляване на смъртността на 30-ия ден в сравнение с плацебо за пациенти, лекувани между 6-12 часа след появата на симптомите. В случай, при които са налице ясни симптоми на миокарден инфаркт, лечението, започнато до 24 часа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

#### Остър масивен белодробен емболизъм

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

#### Пациенти с остър исхемичен инсулт

При две проучвания, проведени в САЩ (NINDS A/B) е отбелязано значително повишаване на процента пациенти с благоприятен изход (без или с минимални увреждания), при приложението на алтеплаза в сравнение с плацебо. Тези резултати са потвърдени при изпитването ECASS III (вж. по-долу), но не са били потвърдени при две Европейски и едно допълнително изпитване в САЩ, които не са успели да получат съответни резултати при условия, които не съответстват на настоящата



европейска продуктова информация.

ECASS III е плацебо контролирано, двойно-сляпо проучване, проведено при пациенти с остър инсулт във времеви прозорец от 3 до 4,5 часа в Европа. Прилагането на лечението в ECASS III е съответствало с европейската КХП на АКТИЛИЗЕ за показанията за инсулт, с изключение на горната граница на времеви прозорец, т.е. 4,5 часа. 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. 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%; вероятно съотношение [OR], 1,34; 95% ДИ 1,02-1,76;  $P=0,038$ ). Честотата на всяка интракраниална хеморагия (ИКХ)/симптоматична интракраниална хеморагия (сИКХ) при алтеплаза е по-високо в сравнение с плацебо (всяка сИКХ 27% спрямо 17,6%,  $P=0,0012$ ; сИКХ по ECASS III дефиниция 2,4% спрямо 0,2%.  $P=0,008$ ). Смъртността е ниска и с незначителна разлика между алтеплаза (7,7%) и плацебо (8,4%;  $P=0,681$ ). Резултатите от ECASS III в подгрупата потвърждават, че по-големия времеви прозорец е свързан с повишен риск от смъртност и симптоматична интракраниална хеморагия. Резултатите от ECASS III показват положителна клинична полза при приложението на АКТИЛИЗЕ във времеви прозорец от 3 и 4,5 часа, докато обобщените данни показват, че нетната клинична полза не е вече благоприятна по отношение на алтеплаза при времеви прозорец над 4,5 часа.

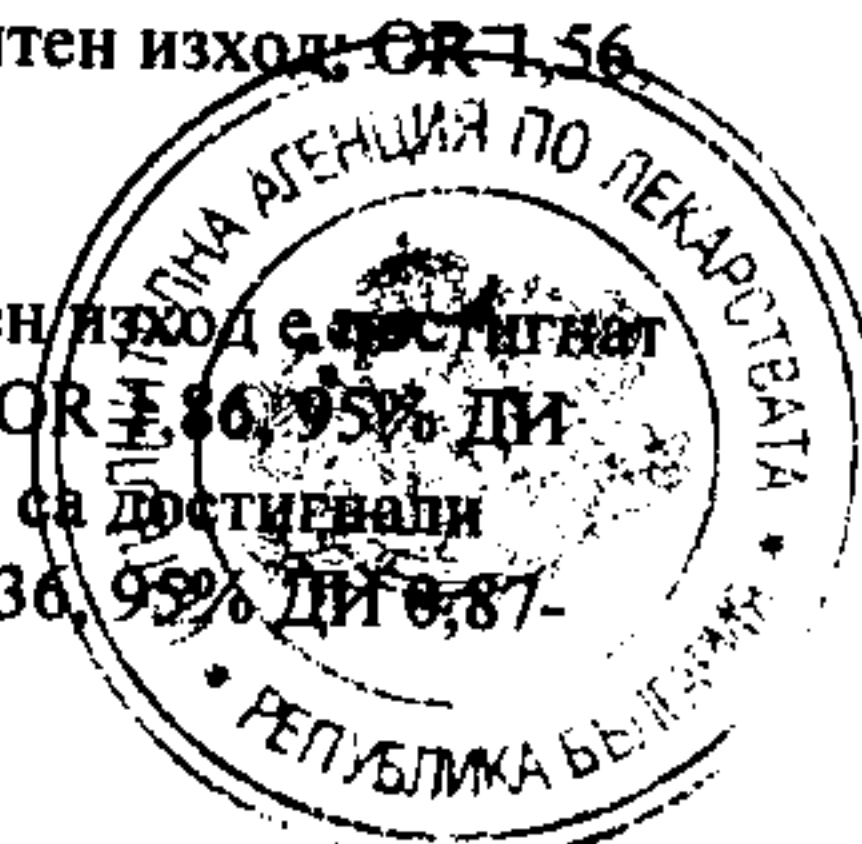
Безопасността и ефикасността на АКТИЛИЗЕ при лечение на остър исхемичен инсулт в рамките до 4,5 часа от началото на симптомите до започване на лечението (*stroke onset time to start of treatment* (OTT)) са оценени от провеждащия се регистър за остър исхемичен инсулт (SITS-ISTR: The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke registry). В това обсервационно проучване крайната точка за безопасност при 21 566 лекувани пациенти, лекувани във времеви прозорец от 0 до 3 часа, са сравнени с данните при 2 376 пациенти, лекувани между 3 и 4,5 часа след началото на симптомите на острия исхемичен инсулт. Честотата на симптоматична интракраниална хеморагия (съгласно определението на SITS-MOST) е била по-висока при времеви прозорец от 3 до 4,5 часа (2,2%) в сравнение с прозореца до 3 часа (1,7%). Нивата на смъртност на 3-ия месец са сходни, сравнявайки времеви прозорец от 3 до 4,5 часа (12,0%) с времеви прозорец от 0 до 3 часа (12,3%) с некоригиран OR 0,97 (95% ДИ: 0,84-1,13,  $p=0,70$ ) и коригиран OR 1,26 (95% ДИ: 1,07-1,49,  $p=0,005$ ). Обсервационните данни от SITS подкрепят клиничните доказателства за времето от началото на симптомите до започване на лечението, като важен предсказващ фактор за изхода от последващото лечение с алтеплаза.

#### Старческа възраст (над 80 години)

За оценяване на ползата спрямо риска на алтеплаза при пациенти на възраст >80 години са използвани индивидуално коригирани данни от мета-анализи за 6 756 пациенти, включващи пациенти на възраст >80 години, от девет рандомизирани клинични изпитвания, сравняващи алтеплаза с плацебо, както и от отворени контролирани изпитвания. Вероятността от благоприятен изход от инсулта (mRS 0 - 1 на ден 90/180) се повишава и е свързана с по-голяма полза при всички възрастови групи, ако лечението се приложи по-рано ( $p$ -стойност за инфаркт - 0,0203), като не зависи от възрастта на пациентите.

Ефектът на алтеплаза е сходен при пациенти на възраст 80 години или по-млади [средно време на отлагане на започване на лечението - 4,1 часа: 990/2512 (39%) пациенти, лекувани с алтеплаза, в сравнение с 853/2515 (34%) пациенти, лекувани с контрола, постигнали благоприятен изход на ден 90/180; OR 1,25, 95% ДИ 1,10-1,42], както и при пациенти на възраст над 80 години [средно време на отлагане на започване на лечението 3,7 часа: 155/879 (18%) пациенти, лекувани с алтеплаза в сравнение с 112/850 (13%) пациенти, лекувани с контрола, постигнали благоприятен изход; OR 1,56, 95% ДИ 1,17-2,08].

Пациенти на възраст над 80 години, лекувани с алтеплаза до 3<sup>та</sup> час, благоприятен изход е постигнат при 55/302 (18,2%) в сравнение с 30/264 (11,4%) пациенти, лекувани с контрола (OR 1,86, 95% ДИ 1,11-3,13), както и пациенти, лекувани с алтеплаза от 3 до 4,5 часа 58/342 (17,0%) са достигнали благоприятен изход спрямо 50/364 (13,7%) пациенти, лекувани с контрола (OR 1,36, 95% ДИ 0,87-



2,14).

Тип 2 паренхимен кръвоизлив е възникнал в рамките на 7 дни при 231 (6,8%) от 3 391 пациенти, лекувани с алтеплаза спрямо 44 (1,3%) от 3 365 пациенти, лекувани с контрола (OR 5,55, 95% ДИ 4,01-7,70).

Фатален тип 2 паренхимен кръвоизлив е възникнал в рамките на 7 дни при 91 (2,7%) пациенти, лекувани с алтеплаза спрямо 13 (0,4%) пациенти, лекувани с контрола (OR 7,14, 95% ДИ 3,98-12,79).

Фатална интракраниална хеморагия при пациенти над 80 години, лекувани с алтеплаза, е възникнала в рамките на 7 дни при 32/879 (3,6%) спрямо 4/850 (0,5%) пациенти, лекувани с контрола (OR 7,95, 95% ДИ 2,79-22,60).

От данните при общо 8 658 пациенти на възраст >80 години, лекувани < 4,5 часа от възникване на SITS-ISTR, данните при 2 157 пациенти, лекувани > 3 до 4,5 часа след възникване на инсулт са сравнени с данните при 6 501 пациенти, лекувани < 3 часа.

Тримесечната функционална независимост (mRS скор 0 - 2) е била 36% в сравнение с 37% (коригирана OR 0,79, 95% ДИ 0,68- 0,92), смъртността е била 29,0% в сравнение с 29,6% (коригирана OR 1,10, 95% ДИ 0,95-1,28), и симптоматичната интракраниална хеморагия (според SITS-MOST определение) е била 2,7% в сравнение с 1,6% (коригирана OR 1,62, 95% ДИ 1,12-2,34).

### Педиатрична популация

Данни от нерандомизирани и несравнителни обсервационни проучвания при пациенти с инсулт на възраст 16-17 години, с потвърдено лечение с алтеплаза, са получени от регистъра SITS-ISTR (Безопасно прилагане на лечение при инсулт - международен регистър по тромболиза при инсулт, независим, международен регистър). Общо 25 педиатрични пациенти, с потвърдено лечение с алтеплаза, във възрастова група 16-17 години, са събрани в SITS регистъра за периода от 2003 г. до края на 2017 г. Средната доза алтеплаза, използвана в тази възрастова група, е била 0,9 mg/kg (дозов диапазон: 0,83 – 0,99 mg/kg). При 23 от 25 пациенти, лечението е започнато в рамките на 4,5 часа след симптомите на инсулт (19 пациенти до 3 часа; 4 пациенти до 3 – 4,5 часа; 1 до 5 – 5,5 часа; при 1 случай не е съобщено). Пациентите са били с телесно тегло от 56 до 90 kg. Повечето пациенти са имали умерена или умерена до тежка степен на инсулт със средна NIHSS от 9,0 (в рамките на 1 - 30) на изходното ниво.

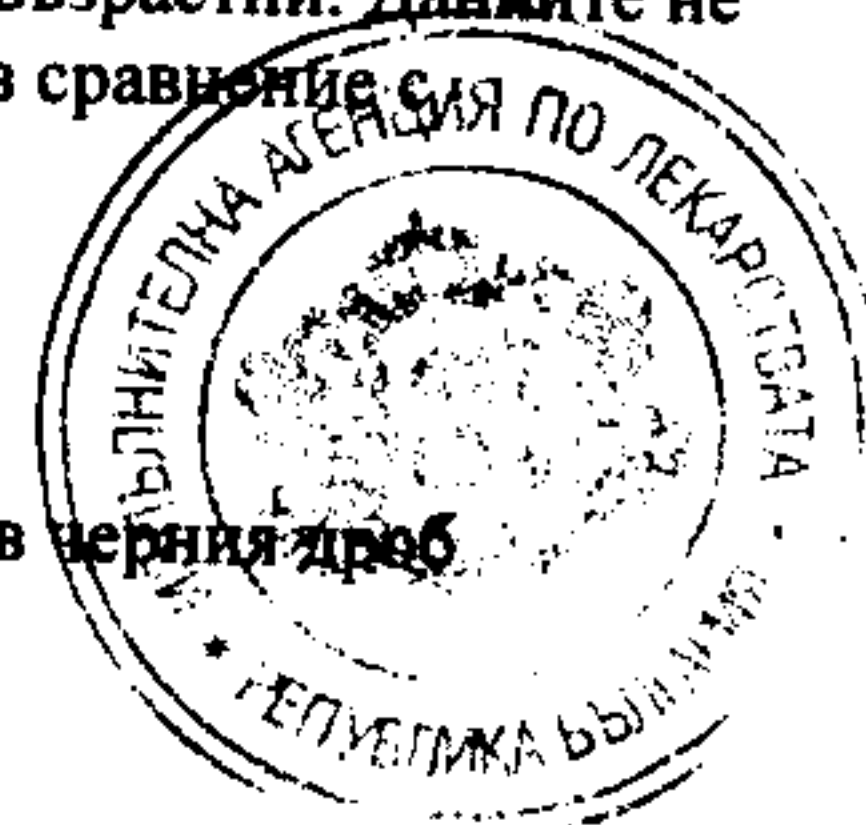
При 21 от 25 пациенти са налични резултати по mRS на 90<sup>ия</sup> ден. На 90<sup>ия</sup> ден 14 от 21 пациенти са имали резултат по mRS от 0-1 (без симптоми или без значими увреждания), като 5 пациенти са имали mRS = 2 (леки увреждания). Това означава, че при 19 от 21 пациенти (над 90%) изходът е бил благоприятен на 90<sup>ия</sup> ден според mRS. При другите двама пациенти са съобщени умерено тежки увреждания (mRS=4; n=1) или смърт (mRS=6) в рамките на 7 дни (n=1).

За четирима пациента не са съобщени резултати по mRS на 90<sup>ия</sup> ден. Последните налични данни показват, че при 2 от 4 пациенти са имали mRS=2 на 7<sup>ия</sup> ден, а при 2 от 4 пациенти са съобщили за изразено общо подобрене на 7<sup>ия</sup> ден.

Данните за безопасност от нежелани реакции от кръвоизливи и оток са също налични в регистъра. При нито един от всичките 25 пациенти на възраст 16-17 години не е имало интракраниална хеморагия (sICH, ICH тип на кървене PH2). Има 5 случая на развитие на мозъчен оток след лечение с алтеплаза. При 4 от 5 пациенти с мозъчен оток е съобщавана mRS от 0 до 2 на 90<sup>ия</sup> ден или са показали общо подобрене на 7<sup>ия</sup> ден след започване на лечението. При един пациент е съобщена mRS=4 (умерени увреждания) на 90<sup>ия</sup> ден. Няма нито един случай, завършил с фатален изход. В обобщение, има 25 съобщения в регистъра SITS за пациенти на възраст 16-17 години с остър исхемичен инсулт, които са били лекувани съгласно инструкциите за приложение на алтеплаза при възрастни. Въпреки че броят пациенти е малък, за да бъдат включени в статистически анализ, общият резултат показва положителна тенденция при прилагане на съответната доза за възрастни. Данните не показват повишен риск от симптоматична интракраниална хеморагия или оток в сравнение с възрастните пациенти.

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

Алтеплаза се елиминира бързо от циркулиращата кръв и метаболизира основно в черния дроб



(плазмен клирънс 550-680 ml/min). При физиологични условия по-голямата част от алтеплаза в кръвообращението е инхибитор-свързана. Чернодробният клирънс на алтеплаза не се възпрепятства от наличието на други протеини, включително алтеплаза инхибитори. Комплексите от алтеплаза и инхибиторите се елиминират като свободна алтеплаза. Съответният плазмен полуживот  $t_{1/2\alpha}$  е 4-5 минути. Това означава, че след 20 минути по-малко от 10% от началното количество присъства 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 мармозетки не са открити неочаквани нежелани лекарствени реакции. При мутагенни тестове не са открити индикации на мутагенен потенциал.

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

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Прах:

аргинин  
фосфорна киселина (за коригиране на рН)  
полисорбат 80

Разтворител:

вода за инжекции

### 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 с хепарин).

### 6.3 Срок на годност

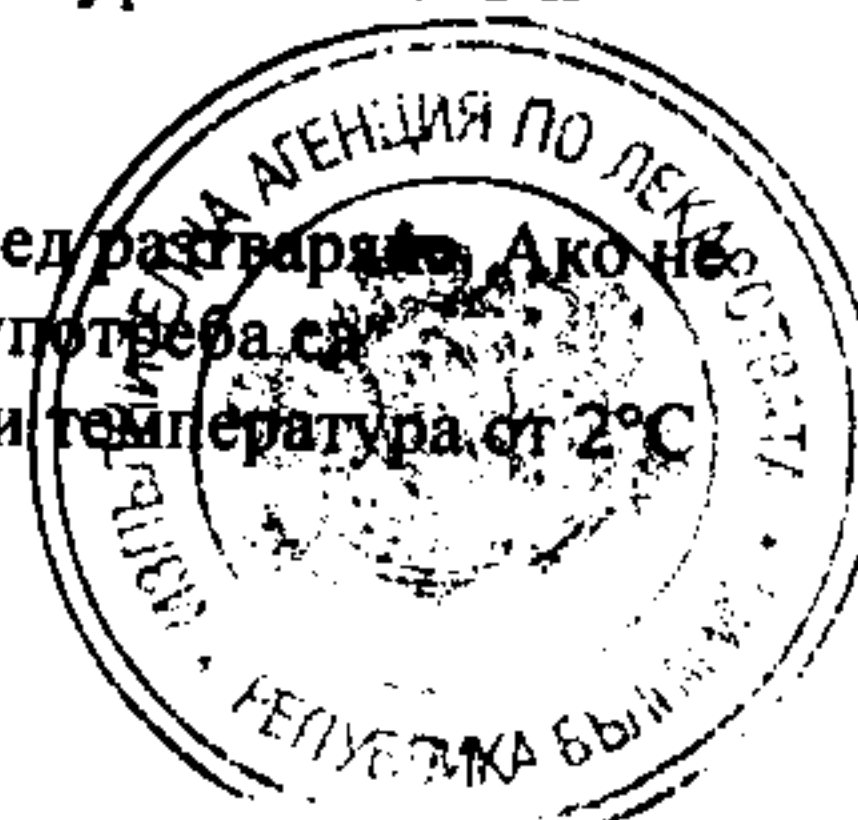
Неотворени флакони

3 години.

След приготвяне на разтвора

След приготвяне на разтвора е доказана стабилността му за 24 часа при температура 2°C - 8°C и 8 часа при температура 25°C.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага след разтварянето. Ако не се използва незабавно, периодът на времето и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при температура от 2°C до 8°C.





#### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.  
Да не се съхранява над 25°C.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

#### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

##### Прах:

Стерилизирани стъклени флакони от 20 ml, затворени със стерилна силиконизирана сива, бутилов тип запушалка, алуминиева обкатка и пластмасово предпазно капаче.

##### Разтворител:

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

##### Трансферна канюла (включена в опаковката)

##### Опаковка:

##### 20 mg:

1 флакон с 933 mg прах за инжекционен и инфузионен разтвор  
1 флакон с 20 ml вода за инжекции  
1 трансферна канюла

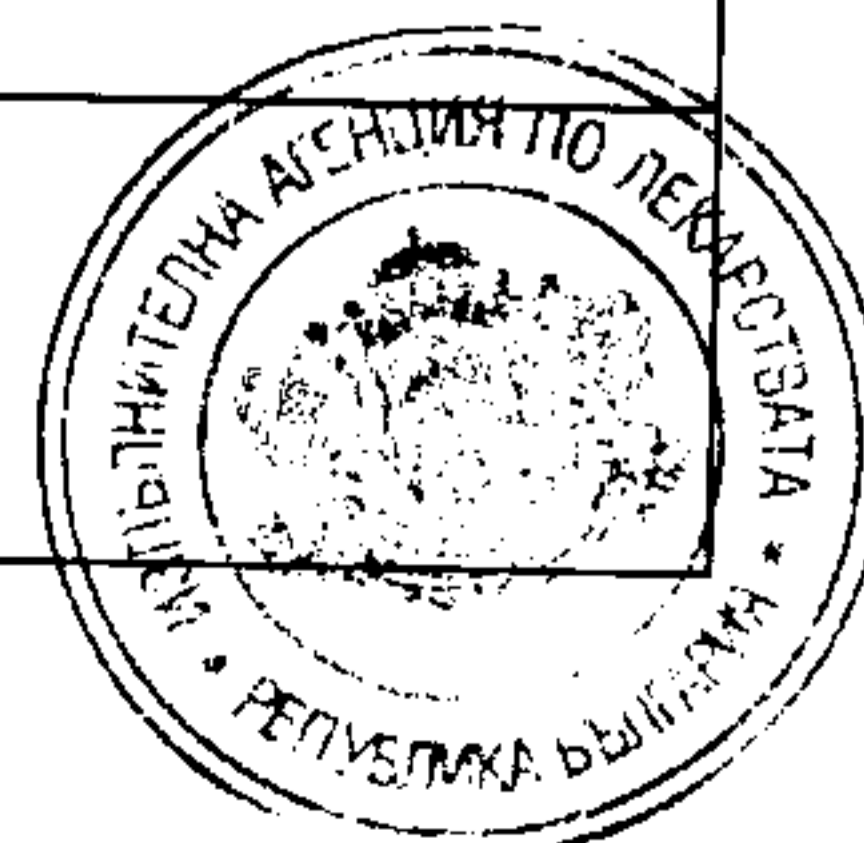
#### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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 използва трансферната канюла, която се намира в опаковката АКТИЛИЗЕ 20 mg.

За приготвяне на разтвор с крайна концентрация 2 mg/ml алтеплаза, трябва да се използва само половината от количеството предоставен разтворител (както е показано в таблицата по-долу). В този случай винаги трябва да се използва спринцовка за прехвърляне на необходимото количество разтворител във флакона, съдържащ прах АКТИЛИЗЕ.

При асептични условия, съдържанието на инжекционния флакон АКТИЛИЗЕ се разтваря с вода за инжекции съгласно таблицата по-долу, за да се получи крайна концентрация от 1 mg или 2 mg алтеплаза/ml:

АКТИЛИЗЕ суха субстанция	20 mg
а) Обем стерилна вода за инжекции, който трябва да се прибави към сухата субстанция	20 ml
Крайна концентрация	1 mg алтеплаза/ml
б) Обем стерилна вода за инжекции, който трябва да се прибави към сухата субстанция	10 ml



Крайна концентрация	2 mg алтеплаза/ml
---------------------	-------------------


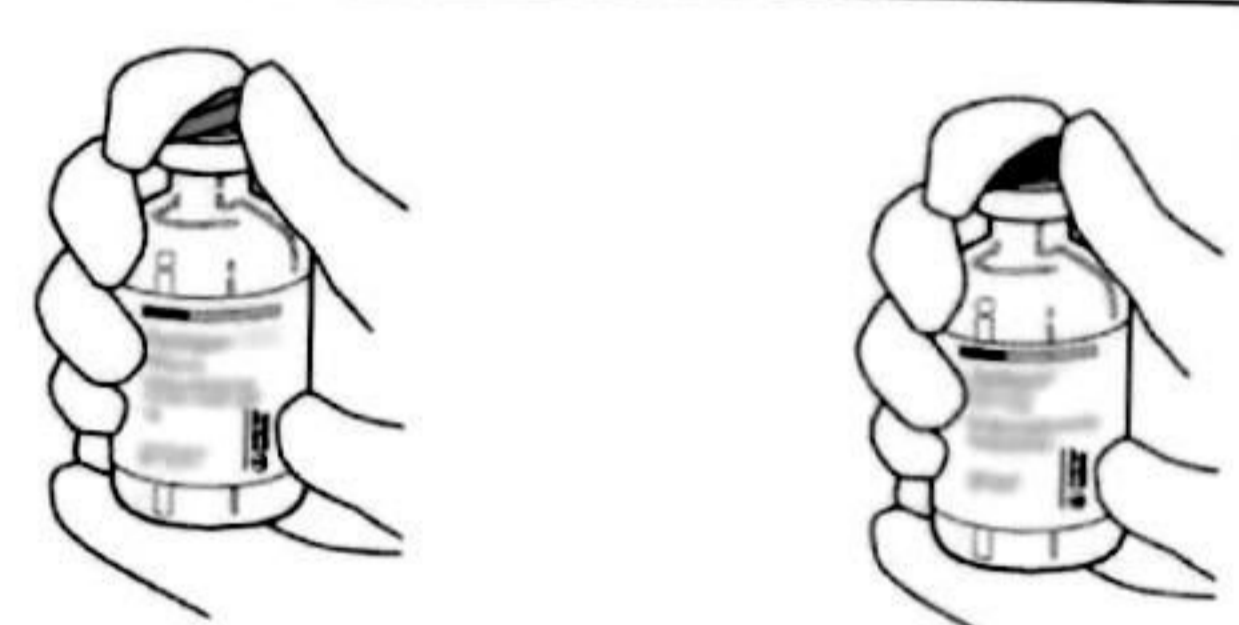
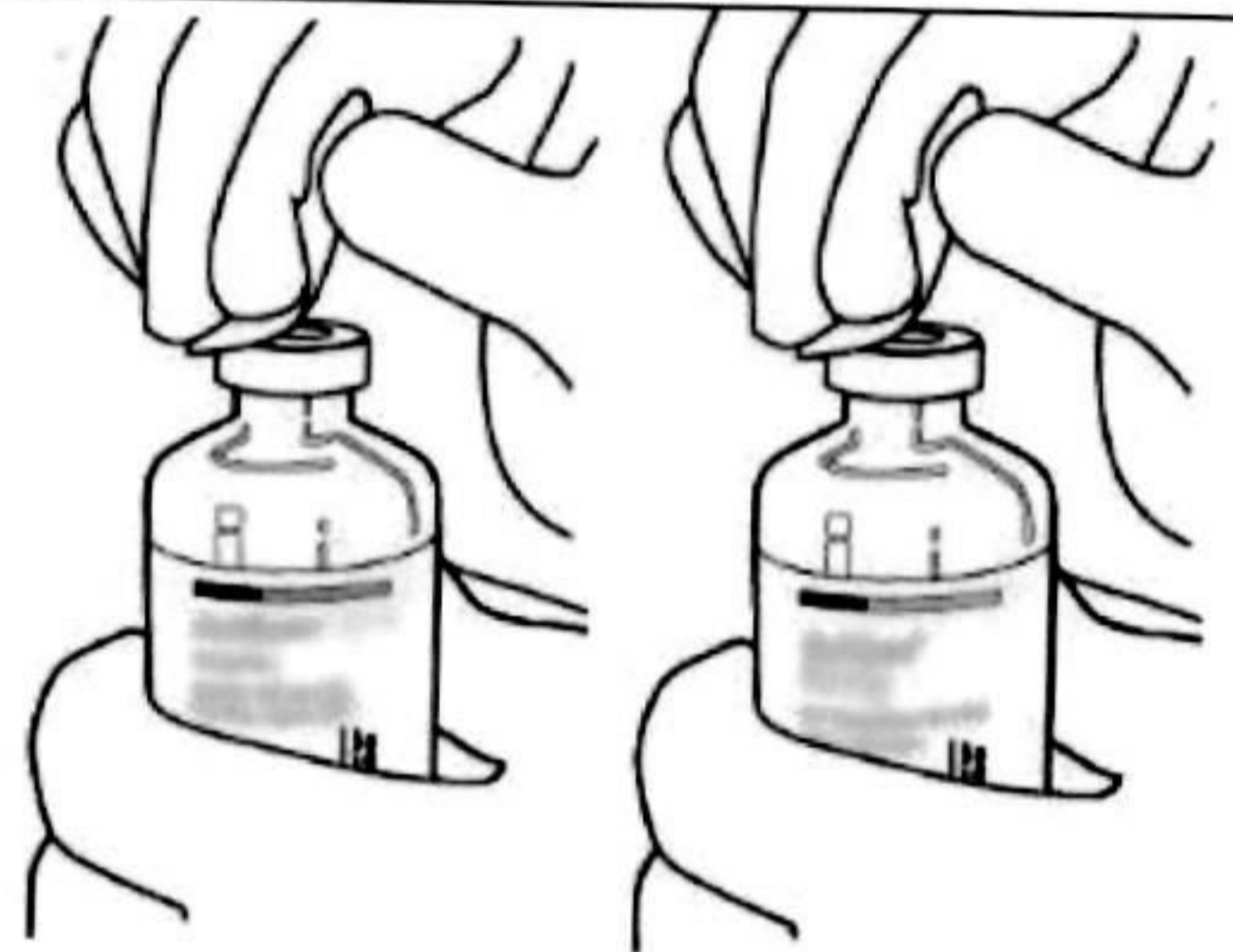
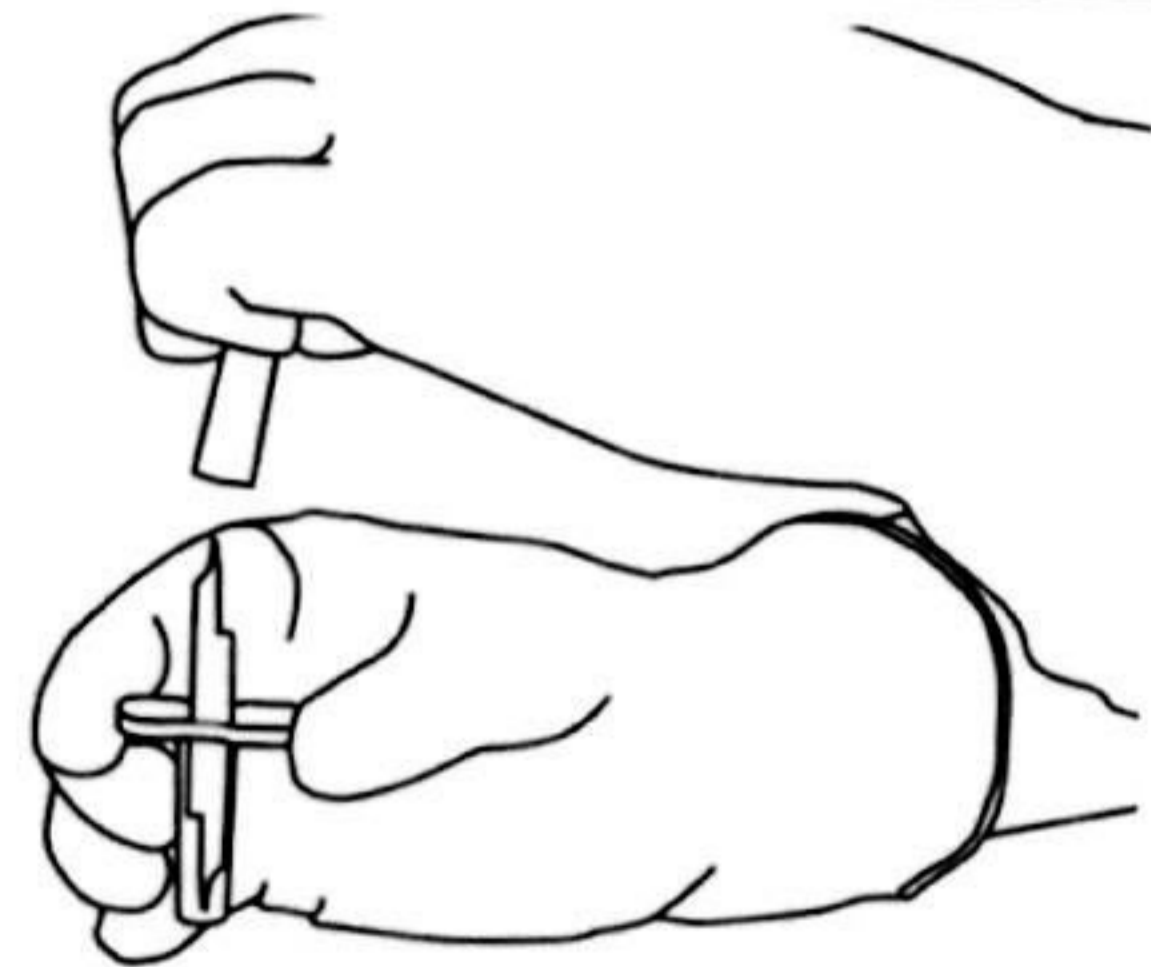
Приготвеният разтвор трябва да се приложи интравенозно. Приготвеният разтвор с концентрация 1 mg/ml може да бъде разреден допълнително със стерилен физиологичен разтвор 9 mg/ml (0,9%) до минимална концентрация от 0,2 mg/ml, тъй като не може да се изключи помътняване на разтвора след приготвяне. Разтворът с концентрация 1 mg/ml не трябва да бъде разреждан допълнително с вода за инжекции или инфузионни разтвори на въглехидрати, например декстроза, поради повишено помътняване на приготвения разтвор. АКТИЛИЗЕ не трябва да се смесва с други лекарствени продукти в един и същ флакон за инфузия (нито дори с хепарин).

За несъвместимости, вж. точка 6.2.


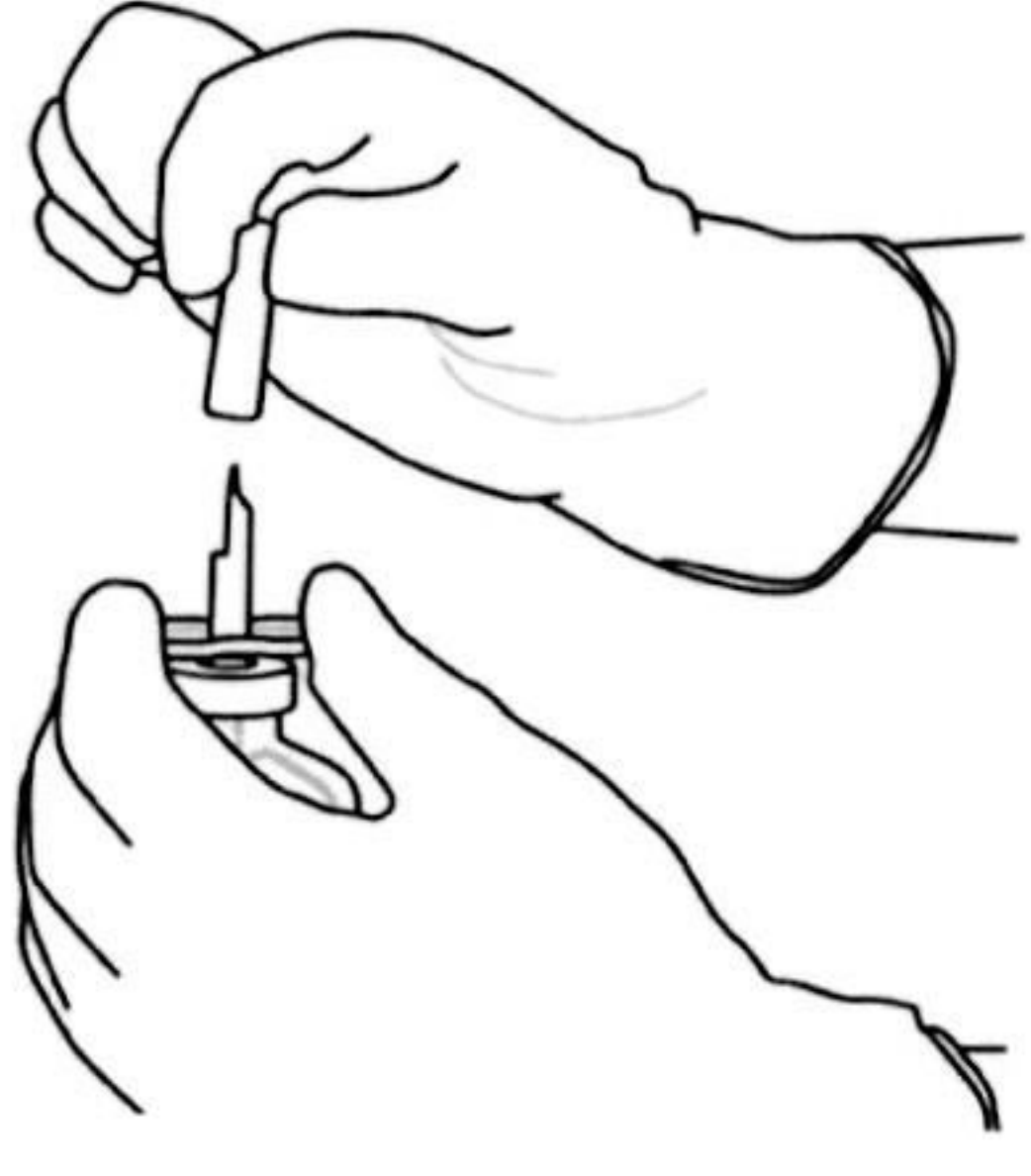

Приготвеният разтвор е само за еднократна употреба. Неизползваният разтвор или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



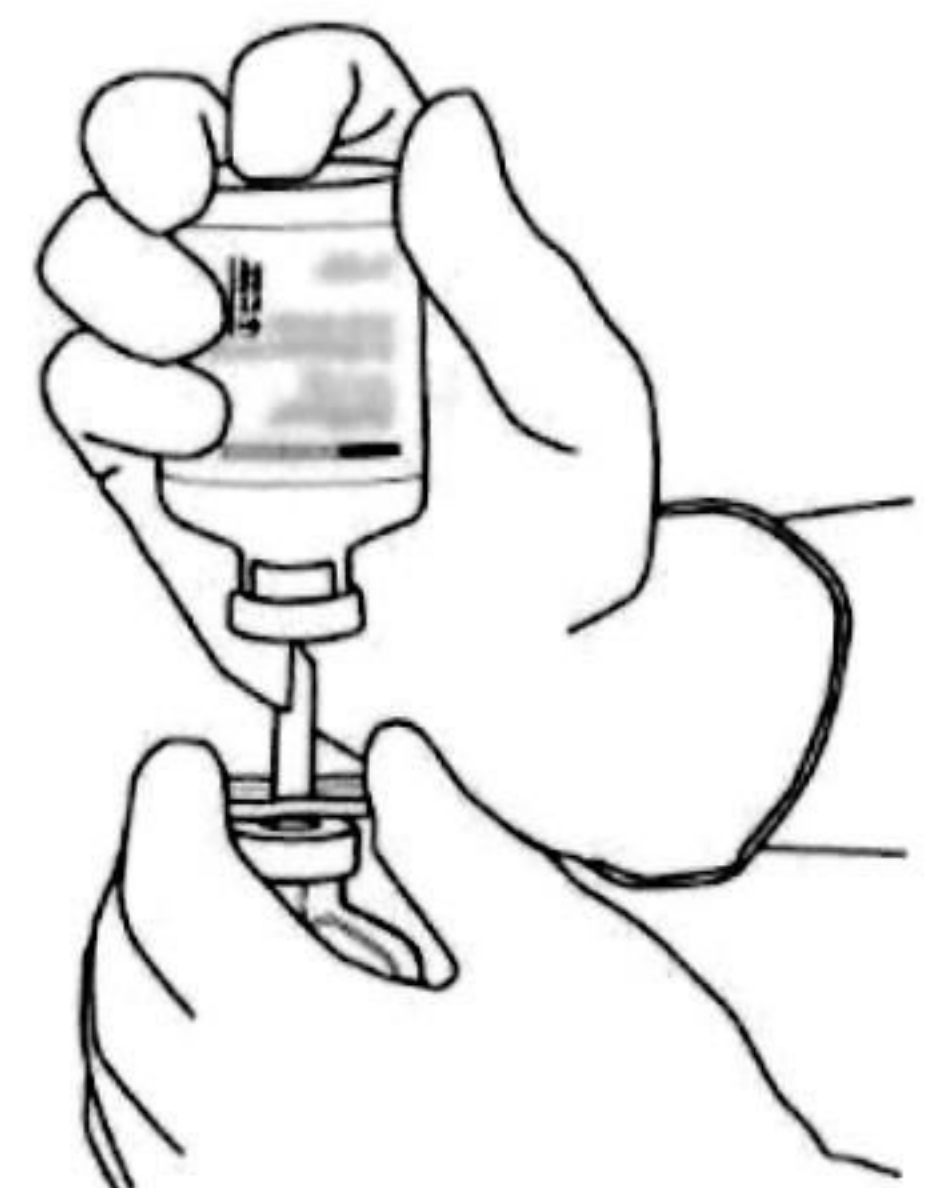


Указания за приготвяне на АКТИЛИЗЕ

1	Да се разтвори непосредствено преди прилагане.	
2	Отстранете предпазната капачка на двата флакона, съдържащи стерилна вода и АКТИЛИЗЕ суха субстанция, като я повдигнете с палец.	
3	Избършете горната част на гумената запушалка на всеки флакон с тампон, напоен със спирт.	
4	Извадете трансферната канюла* от опаковката ѝ. Не я дезинфекцирайте, тъй като тя е стерилна. Отстранете едната ѝ капачка.	


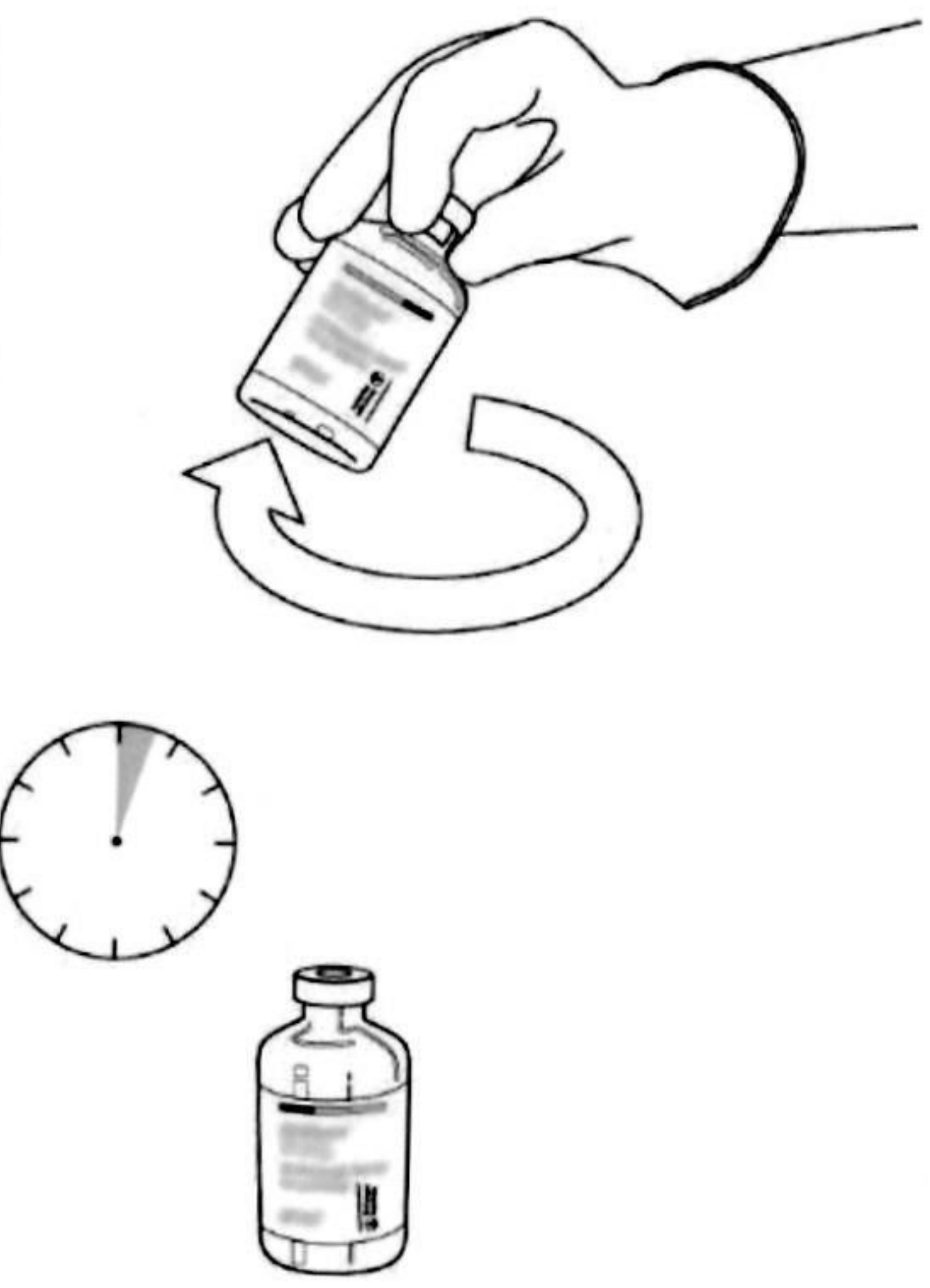


5	<p>Поставете флакона със стерилна вода в изправено положение върху стабилна повърхност. С трансферната канюла продупчете вертикално центъра на горната част на гумената запушалка, като натиснете канюлата внимателно, но силно, без да я завъртате.</p>	 <p>Стерилна вода за инжекции</p>
6	<p>Задръжете в стабилно положение флакона със стерилна вода и трансферната канюла с една ръка с помощта на крилцата на канюлата.</p> <p>Отстранете другата капачка от трансферната канюла.</p>	
7	<p>Задръжете в стабилно положение флакона със стерилна вода и трансферната канюла с една ръка с помощта на крилцата на канюлата.</p> <p>Задръжете флакона с АКТИЛИЗЕ суха субстанция вертикално над трансферната канюла, като поставите канюлата в центъра на гумената запушалка.</p>	

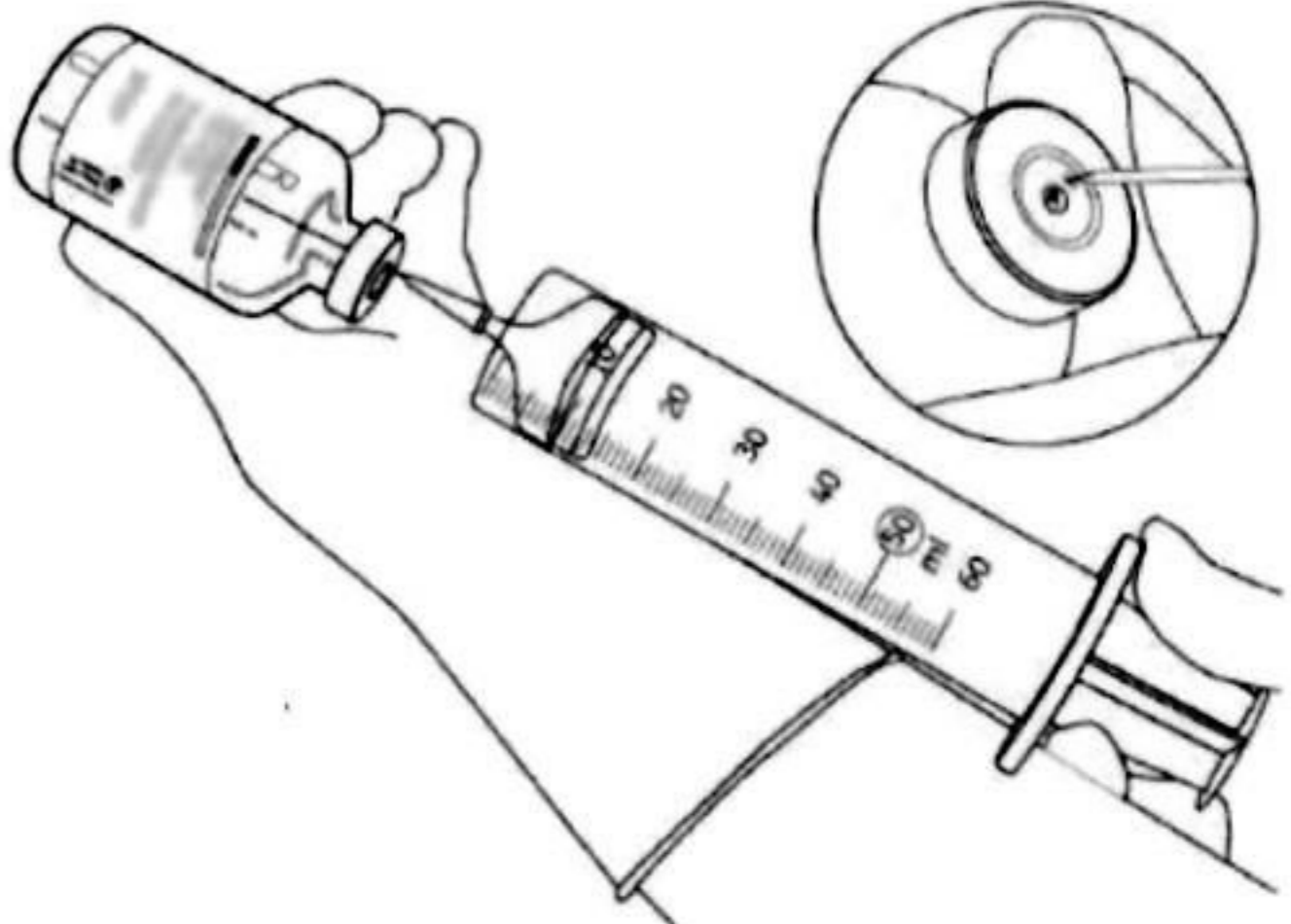


	<p>Натиснете флакона със сухата субстанция към трансферната канюла точно отгоре, като продупчите вертикално гумената запушалка, с внимателен, но силен натиск, без да завъртате.</p>	<p>Активизация (суха субстанция)</p>  <p>Стерилна вода за инжекции</p>
8	<p>Обърнете двата флакона, така че водата да изтече напълно към сухата субстанция.</p>	 <p>Стерилна вода за инжекции</p>  <p>Активизация (суха субстанция)</p>



9	<p>Отстранете празния флакон от стерилна вода заедно с трансферната канюла. Те могат да бъдат изхвърлени.</p>	
10	<p>Вземете флакона с приготвения продукт АКТИЛИЗЕ и внимателно го завъртете, за да се разтвори евентуално останало количество от сухата субстанция, без да разклащате, тъй като ще се образува пяна.</p> <p>Ако има мехурчета, оставете разтвора в спокойно състояние няколко минути, за да изчезнат мехурчетата.</p>	
11	<p>Реконституираният разтвор съдържа 1 mg/ml алтеплаза. Той трябва да е прозрачен и безцветен до бледожълт на цвят, без частици.</p>	



12	<p>Изтеглете необходимото количество от разтвора само с игла и спринцовка.</p> <p>Не използвайте мястото, където е продупчено от трансферната канюла, за да избегнете разливане.</p>	
13	<p>Използвайте веднага.</p> <p>Изхвърлете количеството от разтвора, което не е използвано.</p>	

(\*ако в опаковката е включена трансферна канюла. Приготвянето може да бъде направено и с помощта на спринцовка и игла.)

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg. № 20230145

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

Дата на първо разрешаване: 10 юли 2023 г.

Дата на последно подновяване:

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

