

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Actilyse 10 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancja czynna:

1 ml roztworu po rozpuszczeniu proszku zawiera 1 mg alteplazy (*Alteplasm*).

1 fiolka Actilyse 10 zawiera 10 mg alteplazy (co odpowiada 5 800 000 j.m.)

1 fiolka rozpuszczalnika zawiera 10 ml wody do wstrzykiwań

Alteplaza produkowana jest metodą biotechnologii, techniką rekombinacji DNA w komórkach jajowych chomików chińskich.

Specyficzna aktywność wewnętrznego wzorca roboczego alteplazy wynosi 580000 j.m./mg. Wartość ta została potwierdzona poprzez odniesienie do drugiego międzynarodowego wzorca WHO dla t-PA. Wartość specyficznej aktywności alteplazy mieści się w zakresie od 522000 j.m./mg do 696000 j.m./mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.

Proszek ma postać bezbarwengo do bledożółtego zbrylonego liofilizatu. Produkt po rekonstytucji ma postać przezroczystego i bezbarwengo do bledożółtego roztworu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie trombolityczne świeżego zawału mięśnia sercowego

- 90-minutowy (przyspieszony) schemat dawkowania (patrz punkt 4.2): u pacjentów, u których leczenie może być rozpoczęte w okresie do 6 godzin od chwili wystąpienia objawów,
- 3-godzinny schemat dawkowania (patrz punkt 4.2): u pacjentów, u których leczenie może być rozpoczęte w okresie od 6 do 12 godzin od chwili wystąpienia objawów, pod warunkiem, że wyżej wymienione wskazanie do zastosowania jest pewne.

Dowodzono, że zastosowanie Actilyse zmniejsza śmiertelność 30-dniową u pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego.

Leczenie trombolityczne ostrej masywnej zatorowości płucnej z niestabilnością hemodynamiczną

Rozpoznanie, jeśli tylko to możliwe, powinno być potwierdzone obiektywnymi metodami, takimi jak angiografia płucna lub metodami nieinwazyjnymi, takimi jak scyntygrafia płucna.

Nie ma dowodów na to, że podawanie Actilyse zmniejsza śmiertelność i późniejszą zachorowalność związaną z masywną zatorowością płucną.

Leczenie trombolityczne w ostrym udarze niedokrwiennym

Leczenie musi być rozpoczęte możliwie najwcześniej w okresie do 4,5 godziny od wystąpienia objawów udaru po uprzednim wykluczeniu krwawienia śródczaszkowego przy pomocy odpowiednich technik obrazowania (np. tomografia komputerowa lub inne techniki obrazowania pozwalające wykryć krwawienie). Wynik leczenia zależy od czasu podania produktu leczniczego, wcześniejsze podanie zwiększa prawdopodobieństwo pozytywnej reakcji na leczenie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie Actilyse należy rozpocząć jak najszybciej po wystąpieniu pierwszych objawów. Należy zastosować następujący schemat dawkowania.

Świeży zawał mięśnia sercowego

Dawkowanie

a) 90-minutowy (przyspieszony) schemat dawkowania u pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego, u których można rozpocząć leczenie w okresie do 6 godzin od wystąpienia objawów

U pacjentów o masie ciała ≥ 65 kg:

| | Stężenie alteplazy | |
|--|--------------------|-----------|
| | 1 mg/ml | 2 mg/ml |
| | ml | ml |
| 15 mg w szybkim dożylnym wstrzyknięciu (bolus) z natychmiastowym podaniem kolejno: | 15 | 7,5 |
| 50 mg w postaci dożylnego wlewu w czasie pierwszych 30 minut, a następnie: | 50 | 25 |
| 35 mg w dożylnym wlewie w czasie następnej godziny do maksymalnej dawki 100 mg | 35 | 17,5 |

U pacjentów o masie ciała < 65 kg, dawkę należy odpowiednio dostosować zgodnie z następującym schematem:

| | Stężenie alteplazy | |
|--|--------------------|-----------|
| | 1 mg/ml | 2 mg/ml |
| | ml | ml |
| 15 mg w szybkim dożylnym wstrzyknięciu (bolus) z natychmiastowym podaniem kolejno: | 15 | 7,5 |
| | ml/kg mc. | ml/kg mc. |
| 0,75 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym w ciągu pierwszych 30 minut (maks. 50 mg), a następnie: | 0,75 | 0,375 |
| 0,5 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym w czasie następnych 60 minut (do maks. 35 mg) | 0,5 | 0,25 |

b) 3-godzinny schemat dawkowania u pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego, u których można wdrożyć leczenie w okresie od 6 do 12 godzin od momentu wystąpienia objawów:

U pacjentów o masie ciała ≥ 65 kg:

| | Stężenie alteplazy | |
|--|--------------------|-----------|
| | 1 mg/ml | 2 mg/ml |
| | ml | ml |
| 10 mg w szybkim dożylnym wstrzyknięciu (bolus) z natychmiastowym podaniem kolejno: | 10 | 5 |
| 50 mg w postaci dożylnego wlewu w czasie pierwszej godziny, a następnie: | 50 | 25 |

| | | |
|--|--------------|--------------|
| | ml/2 godziny | ml/2 godziny |
| 40 mg w dożylnym wlewie w czasie następnych 2 godzin do maksymalnej dawki 100 mg | 40 | 20 |

U pacjentów o masie ciała < 65 kg:

| | | |
|--|--------------------|-----------|
| | Stężenie alteplazy | |
| | 1 mg/ml | 2 mg/ml |
| | ml | ml |
| 10 mg w szybkim dożylnym wstrzyknięciu (bolus) z natychmiastowym podaniem następnie: | 10 | 5 |
| dożylnego wlewu do maksymalnej dawki 1,5 mg/kg mc. | | |

Leczenie wspomagające: Wspomagające leczenie przeciwzkrzepowe jest zalecane zgodnie z aktualnymi wytycznymi dla pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST.

Sposób podawania

Roztwór po rekonstytucji należy podawać dożylnie. Roztwór przeznaczony jest do natychmiastowego użycia.

Instrukcja dotycząca postępowania przed rekonstytucją/podaniem patrz punkt 6.6.

Ostra masywna zatorowość płucna

Dawkowanie

U pacjentów o masie ciała \geq 65 kg:

Całkowitą dawkę 100 mg należy podać w ciągu 2 godzin. Największe doświadczenie uzyskano w stosowaniu następującego schematu dawkowania:

| | | |
|---|--------------------|-----------|
| | Stężenie alteplazy | |
| | 1 mg/ml | 2 mg/ml |
| | ml | ml |
| 10 mg w szybkim dożylnym wstrzyknięciu (bolus) w czasie 1-2 minut z natychmiastowym podaniem następnie: | 10 | 5 |
| 90 mg w dożylnym wlewie w czasie następnych 2 godzin do dawki całkowitej 100 mg | 90 | 45 |

U pacjentów o masie ciała < 65 kg:

| | | |
|---|--------------------|-----------|
| | Stężenie alteplazy | |
| | 1 mg/ml | 2 mg/ml |
| | ml | ml |
| 10 mg w szybkim dożylnym wstrzyknięciu (bolus) w czasie 1-2 minut z natychmiastowym podaniem następnie: | 10 | 5 |
| dożylnego wlewu w ciągu 2 godzin do maksymalnej dawki 1,5 mg/kg mc. | | |

Leczenie wspomagające:

Po leczeniu trombolitycznym Actilyse należy rozpocząć (lub wznowić) leczenie heparyną, jeśli wartość APTT nie przekracza dwukrotnie górnego limitu normy.

Leczenie należy monitorować oznaczając APTT (1,5-2,5 razy wydłużony APTT w stosunku do wartości początkowej oznacza właściwą dawkę heparyny).

Sposób podawania

Roztwór po rekonstytucji należy podawać dożylnie. Roztwór przeznaczony jest do natychmiastowego użycia.

Instrukcja dotycząca postępowania przed rekonstytucją/podaniem patrz punkt 6.6.

Ostry udar niedokrwienny

Leczenie może być prowadzone wyłącznie pod nadzorem lekarzy przeszkolonych i z doświadczeniem w dziedzinie neurologii (Patrz punkty 4.3 i 4.4).

Leczenie musi być rozpoczęte możliwie najwcześniej w okresie do 4,5 godziny od wystąpienia udaru (patrz punkt 4.4). Po okresie 4,5 godziny od wystąpienia objawów udaru stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem Actilyse jest niekorzystny, tym samym produkt leczniczy nie powinien być podawany (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie

Zalecana dawka całkowita wynosi 0,9 mg alteplazy/kg masy ciała (maksymalnie 90 mg) z początkowym podaniem 10% dawki całkowitej w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) i natychmiastowym podaniem następnie pozostałej części dawki całkowitej w dożylnym wlewie w ciągu 60 minut.

| Tabela dawkowania w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego | | | |
|--|----------------------|--|-----------------------|
| Masa ciała (kg) | Dawka całkowita (mg) | Dawka w szybkim wstrzyknięciu (bolus) w mg | Dawka we wlewie (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 |

*podawana w stężeniu 1 mg/ml w ciągu 60 minut

Leczenie wspomagające:

Nie przeprowadzono wystarczających badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania powyższego schematu w połączeniu z równoczesnym podawaniem heparyny lub inhibitorów agregacji

płytek takich jak kwas acetylosalicylowy w ciągu pierwszej doby od wystąpienia objawów udaru niedokrwiennego.

Należy unikać podawania heparyny dożylnie lub stosowania inhibitorów agregacji płytek takich jak kwas acetylosalicylowy w okresie pierwszych 24 godzin po zastosowaniu Actilyse, ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia.

Jeżeli wymagane jest leczenie heparyną z powodu innych wskazań (np. zapobieganie zakrzepicy żył głębokich), dawka podanej podskórnie heparyny nie powinna być większa niż 10000 j.m. na dobę.

Sposób podawania

Roztwór po rekonstytucji należy podawać dożylnie. Roztwór przeznaczony jest do natychmiastowego użycia.

Instrukcja dotycząca postępowania przed rekonstytucją/podaniem patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

W przypadku wszystkich wskazań Actilyse nie należy stosować u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną, gentamycynę (śladową pozostałość z procesu wytwarzania), lub jakąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Dodatkowe przeciwwskazania w świeżym zawale mięśnia sercowego, ostrej masywnej zatorowości płucnej oraz ostrym udarze niedokrwiennym:

Produktu leczniczego Actilyse nie należy stosować w przypadkach, gdy istnieje duże ryzyko krwawień, np.:

- istotne zaburzenia krzepliwości występujące obecnie lub w ciągu ostatnich 6 miesięcy
- stwierdzona skaza krwotoczna,
- skuteczne leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi np. warfaryną (patrz punkt 4.4),
- istniejące bądź świeżo przebyte ciężkie lub niebezpieczne krwawienia,
- krwawienie śródczaszkowe w wywiadzie bądź podejrzenie wystąpienia krwawienia śródczaszkowego,
- podejrzenie krwawienia podpajęczynówkowego lub stan po krwawieniu podpajęczynówkowym z powodu tętniaka,
- uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie (np. nowotwór, tętniak, operacja wewnątrz czaszki lub w obrębie kręgosłupa),
- świeżo przebyte (w ostatnich 10 dniach) zewnętrzny urazowy masaż serca, poród, świeże wkłucia do trudno dostępnych i trudnych do uciśnięcia naczyń (żył podobojczykowych lub szyjnych),
- ciężkie niekontrolowane nadciśnienie tętnicze,
- bakteryjne zapalenie wsierdzia, zapalenie osierdzia,
- ostre zapalenie trzustki,
- udokumentowana choroba wrzodowa żołądka lub jelit w ostatnich 3 miesiącach poprzedzających leczenie, żylaki przełyku, tętniak rozwarstwiający aorty, nieprawidłowości rozwoju tętnic i (lub) żył,
- nowotwory ze zwiększonym ryzykiem krwawienia,
- ciężkie choroby wątroby, w tym niewydolność wątroby, marskość wątroby, nadciśnienie wrotne (żylaki przełyku), czynne zapalenie wątroby,
- ciężkie urazy lub duże zabiegi chirurgiczne przebyte w ostatnich 3 miesiącach.

Dodatkowe przeciwwskazania w świeżym zawale mięśnia sercowego:

- udar krwotoczny lub udar o nieznaną etiologię w wywiadzie
- udar niedokrwienny lub przejściowy atak niedokrwienny (ang. TIA - transient ischaemic attack) w ciągu ostatnich 6 miesięcy, z wyjątkiem ostrego udaru niedokrwiennego w ciągu ostatnich 4,5 godziny

Dodatkowe przeciwwskazania w ostrej masywnej zatorowości płucnej:

- udar krwotoczny lub udar o nieznannej etiologii w wywiadzie
- udar niedokrwienny lub przejściowy atak niedokrwienny (ang. TIA - transient ischaemic attack) w ciągu ostatnich 6 miesięcy, z wyjątkiem ostrego udaru niedokrwiennego w ciągu ostatnich 4,5 godziny

Dodatkowe przeciwwskazania w ostrym udarze niedokrwiennym:

- wystąpienie objawów udaru niedokrwiennego wcześniej niż 4,5 godziny przed rozpoczęciem podawania Actilyse lub kiedy czas wystąpienia objawów nie jest znany i mógł wystąpić wcześniej niż 4,5 godziny przed rozpoczęciem podawania (patrz punkt 5.1),
- niewielkie nasilenie objawów neurologicznych lub szybkie zmniejszenie się nasilenia objawów neurologicznych tuż przed rozpoczęciem wlewu,
- ciężki udar oceniony klinicznie (np. > 25 punktów w skali NIHSS) i (lub) za pomocą odpowiednich technik obrazowania,
- drgawki w początkowej fazie udaru,
- krwawienie śródczaszkowe stwierdzone za pomocą tomografii komputerowej,
- objawy sugerujące krwawienie podpajęczynówkowe, nawet jeśli obraz z tomografu komputerowego jest prawidłowy,
- podawanie heparyny w okresie 48 godzin poprzedzających początek udaru z przedłużonym czasem częściowo aktywowanej trombolastyny (APTT),
- udar w wywiadzie ze współistniejącą cukrzycą,
- udar przebyty w okresie ostatnich 3 miesięcy,
- ilość płytek krwi poniżej 100000/mm³,
- ciśnienie skurczowe wyższe niż 185 mmHg lub rozkurczowe wyższe niż 110 mmHg, lub leczenie agresywne (wlewy dożylnie) niezbędne do obniżenia ciśnienia do tych wartości,
- stężenie glukozy we krwi mniejsze od 50 mg/dl lub większe niż 400 mg/dl.
- dzieci w wieku poniżej 16 lat (dzieci w wieku ≥ 16 lat patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności przepisywanych pacjentom biologicznych produktów leczniczych należy wyraźnie zanotować w dokumentacji pacjenta nazwę handlową i numer serii podawanego produktu.

Leczenie trombolityczne/fibrynolityczne wymaga odpowiedniego monitorowania. Actilyse może być stosowana wyłącznie pod nadzorem lekarzy przeszkolonych i doświadczonych w leczeniu trombolitycznym oraz z użyciem odpowiedniego sprzętu do monitorowania. Zaleca się, by w czasie podawania Actilyse dostępna była standardowa aparatura i farmakoterapia stosowana do resuscytacji.

Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości o podłożu immunologicznym związane ze stosowaniem tego leku mogą być powodowane przez substancję czynną alteplazę, gentamycynę (śladowa pozostałość z procesu wytwarzania), dowolną z substancji pomocniczych lub korek fiolki szklanej z produktem Actilyse w proszku, zawierający naturalną gumę (pochodną kauczuku). Nie obserwowano, aby po leczeniu dochodziło do długotrwałego wytwarzania przeciwciał przeciwko cząsteczce rekombinowanego ludzkiego tkankowego aktywatora plazminogenu. Nie ma systematycznych doświadczeń z ponownym podawaniem produktu Actilyse.

Występuje również ryzyko reakcji nadwrażliwości o mechanizmie nieimmunologicznym.

Obrzęk naczynioruchowy jest najczęstszą reakcją nadwrażliwości notowaną po zastosowaniu produktu leczniczego Actilyse. Ryzyko jego wystąpienia może być zwiększone podczas leczenia ostrego udaru niedokrwiennego i (lub) jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE (patrz punkt 4.5). Pacjentów leczonych z powodu któregośkolwiek z zatwierdzonych wskazań, należy, podczas

podawania infuzji dożylniej oraz do 24 godzin po jej zakończeniu obserwować, czy nie występują objawy obrzęku naczynioruchowego.

Jeśli wystąpi ciężka reakcja nadwrażliwości (np. obrzęk naczynioruchowy), należy przerwać podawanie infuzji dożylniej i niezwłocznie rozpocząć właściwe leczenie. Może ono obejmować intubację.

Krwawienia

Jeśli wystąpi zagrożające życiu krwawienie, szczególnie krwawienie do mózgu, leczenie fibrynolityczne należy przerwać. Zwykle jednak, z powodu krótkiego okresu półtrwania alteplazy i jej małego wpływu na układ krzepnięcia, nie ma potrzeby uzupełniania czynników krzepnięcia. U większości pacjentów z krwawieniem postępowanie polega na przerwaniu leczenia trombolitycznego i przeciwzakrzepowego, wypełnieniu łożyska naczyniowego i uciśnięciu krwawiącego naczynia. Można rozważyć podanie protaminy, jeśli w przeciągu 4 godzin od wystąpienia krwawienia podawano heparynę. U pacjentów nieodpowiadających na leczenie konwencjonalnymi metodami, wskazane jest przetoczenie preparatów krwi. Krioprecypitat, świeżo mrożone osocze i płytki krwi, należy przetaczać z kontrolowaniem parametrów klinicznych i laboratoryjnych po każdym przetoczeniu. Przetaczając krioprecypitat należy dążyć do osiągnięcia stężenia fibrynogenu równego 1 g/l. Ostatnią alternatywą są leki przeciwfibrynolityczne.

U osób w podeszłym wieku istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia krwawienia śródczaszkowego, dlatego należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka przed rozpoczęciem leczenia Actilyse.

Tak jak wszystkie leki trombolityczne, Actilyse należy stosować po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka, w szczególności w następujących przypadkach:

- mniejsze, świeżo przebyte urazy takie, jak biopsje, wkłucia do dużych naczyń, wstrzyknięcia domięśniowe, resuscytacyjny masaż serca,
- stany zwiększonego ryzyka krwawienia niewymienione w punkcie 4.3.

Przy podawaniu Actilyse nie należy stosować sztywnych cewników.

Pacjenci otrzymujący leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi:

Można rozważyć zastosowanie Actilyse jeżeli badania odpowiednie dla danego leku(ów) przeciwzakrzepowego(ch) wskazują na brak istotnej klinicznie aktywności przeciwzakrzepowej (np. $INR \leq 1,3$ dla antagonistów witaminy K lub właściwe badania dla innych leków przeciwzakrzepowych wskazujące na wynik poniżej górnej normy).

Dzieci i młodzież

Dotychczas uzyskano jedynie ograniczone doświadczenia ze stosowaniem Actilyse u dzieci i młodzieży. U dzieci w wieku ≥ 16 lat należy wnikliwie ocenić indywidualny stosunek korzyści do ryzyka. Dzieci w wieku ≥ 16 lat powinny być leczone zgodnie z wytycznymi dla dorosłych po potwierdzeniu zakrzepowo-zatorowego tętniczego udaru niedokrwiennego (wykluczenie choroby imitującej udar).

Dodatkowe specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności w świeżym zawałe mięśnia sercowego i ostrej masywnej zatorowości płucnej:

Nie należy przekraczać dawki 100 mg alteplazy, gdyż zwiększa to ryzyko wystąpienia krwawienia śródczaszkowego. Z tego względu należy się upewnić, że podawanie alteplazy prowadzone jest zgodnie ze schematem dawkowania zamieszczonym w punkcie 4.2.

Tak jak w przypadku wszystkich leków trombolitycznych, należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka, szczególnie u pacjentów z ciśnieniem skurczowym powyżej 160 mmHg (patrz punkt 4.3).

Antagoniści receptora glikoproteinowego IIb/IIIa:

Jednoczesne stosowanie antagonistów receptora glikoproteinowego IIb/IIIa zwiększa ryzyko wystąpienia krwawień.

Dodatkowe specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności w ostrym udarze niedokrwiennym:

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie może być prowadzone wyłącznie pod nadzorem lekarzy przeszkolonych i z doświadczeniem w dziedzinie neurologii. W celu potwierdzenia prawidłowości wskazania należy rozważyć zastosowanie odpowiednich technik diagnostycznych (patrz punkt 4.1).

Specjalne ostrzeżenia /warunki w przypadku zmniejszonego stosunku korzyści do ryzyka:

Krwawienie

Krwawienie śródmózgowe stanowi jedno z częstszych zdarzeń niepożądanych (do około 15% pacjentów), jednakże nie stwierdzono wzrostu całkowitej chorobowości lub śmiertelności. U pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym leczonych Actilyse istnieje istotnie wyższe ryzyko krwawienia śródczaszkowego niż u pacjentów z innymi wskazaniami do leczenia Actilyse, ponieważ krwawienie występuje przeważnie w obszarze martwicy niedokrwiennej. Odnosi się to do następujących przypadków:

- wszystkie przypadki wymienione w punkcie 4.3 i ogólnie wszystkie przypadki z wysokim ryzykiem krwawienia,
-
- leczenie nie może być rozpoczynane później niż 4,5 godziny po wystąpieniu objawów, ponieważ późne rozpoczęcie leczenia jest związane z mniejszą korzyścią kliniczną w analizie łącznej i może być związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwawienia do mózgu oraz zgonu w porównaniu do pacjentów, u których rozpoczęto leczenie wcześniej,
- u pacjentów uprzednio leczonych kwasem acetylosalicylowym może wystąpić większe ryzyko krwawienia do mózgu, szczególnie gdy rozpoczęcie leczenia Actilyse jest opóźnione.
- w porównaniu z młodszymi pacjentami, u pacjentów w zaawansowanym wieku (powyżej 80 lat) wynik terapii może być w pewnym stopniu gorszy niezależnie od leczenia, a ryzyko krwawienia śródczaszkowego podczas leczenia trombolitycznego może być wyższe. Ogólnie stosunek korzyści do ryzyka u pacjentów w zaawansowanym wieku pozostaje pozytywny. Leczenie trombolityczne u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym powinno być oceniane na podstawie indywidualnego stosunku korzyści do ryzyka.

Monitorowanie ciśnienia tętniczego

Monitorowanie ciśnienia tętniczego podczas podawania Actilyse we wlewie a także do 24 godzin po jego zakończeniu wydaje się być uzasadnione; wskazane jest także leczenie nadciśnienia drogą dożylną, jeśli ciśnienie skurczowe jest wyższe od 180 mmHg a rozkurczowe wyższe niż 105 mmHg.

Specjalne grupy pacjentów ze zmniejszonym stosunkiem korzyści do ryzyka

Korzyść terapeutyczna jest mniejsza w przypadku leczenia pacjentów z przebyłym udarem (patrz punkt 4.3) lub z niekontrolowaną cukrzycą, tak więc stosunek korzyści do ryzyka u tych pacjentów jest mniejszy, ale ciągle zadowalający.

U pacjentów z rozległym obszarem martwicy niedokrwiennej występuje większe ryzyko niekorzystnych rezultatów podawania alteplazy, aż do ciężkiego krwawienia i zgonu włącznie. U tych pacjentów należy wnikliwie rozważyć stosunek spodziewanej korzyści do ryzyka.

U pacjentów z udarem prawdopodobieństwo korzystnych rezultatów leczenia alteplazą maleje wraz z opóźnieniem rozpoczęcia leczenia, z wiekiem, ze wzrostem stopnia ciężkości udaru, podwyższonym stężeniem glukozy we krwi, a jednocześnie w tej grupie chorych, niezależnie od leczenia, wzrasta prawdopodobieństwo kalectwa i śmierci lub objawowych krwawień śródczaszkowych.

Inne specjalne ostrzeżenia:

Obrzęk mózgu

Reperfuzja obszaru niedokrwienego może spowodować obrzęk mózgu w strefie dotkniętej martwicą.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono osobnych badań dotyczących interakcji Actilyse i leków często stosowanych u pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego.

Leki wpływające na krzepliwość/czynność płytek krwi

Ryzyko krwawienia może wzrosnąć, jeżeli stosowano (wcześniej, w czasie podawania lub w ciągu pierwszych 24 godzin po zakończeniu leczenia alteplazą) następujące leki: pochodne kumaryny, doustne leki przeciwzakrzepowe, leki hamujące agregację płytek, niefrakcjonowaną heparynę, heparynę drobnocząsteczkową (LMWH) lub inne leki hamujące krzepnięcie (patrz punkt 4.3).

Inhibitory ACE

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE może zwiększać ryzyko reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie antagonistów receptora glikoproteinowego IIb/IIIa zwiększa ryzyko wystąpienia krwawień.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania alteplazy u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach z użyciem alteplazy w dawkach wyższych niż stosowane u ludzi wskazywały na opóźnienie rozwoju płodu i (lub) embriotoksyczność, wtórne wobec znanego działania farmakologicznego produktu. Alteplaza nie wykazywała działania teratogenne (patrz punkt 5.3).

W przypadkach zagrażających życiu należy uważnie rozważyć korzyści i potencjalne ryzyko wynikające ze stosowania produktu leczniczego.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy alteplaza przenika do mleka ludzkiego.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu Actilyse na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym po zastosowaniu Actilyse są krwawienia prowadzące do obniżenia hematokrytu i stężenia hemoglobiny.

Działania niepożądane wymienione poniżej podano zgodnie z częstością ich występowania oraz klasyfikacją układowo-narządową. Częstość występowania działań niepożądanych została podana zgodnie z następującą klasyfikacją:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100 < 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),

nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Z wyjątkiem krwotoków śródczaszkowych, jako działań niepożądanych w ramach wskazania leczenia trombolityczne udaru niedokrwinnego oraz zaburzeń rytmu serca związanych z reperfuzją jako

działań niepożądanych w ramach wskazania leczenia trombolityczne zawału mięśnia serca, nie ma medycznych dowodów by zakładać, że jakościowy i ilościowy profil działań niepożądanych w ramach wskazań leczenia trombolityczne masywnej zatorowości płucnej oraz leczenia trombolityczne w ostrym udarze niedokrwiennym różni się od profilu działań niepożądanych w ramach wskazania leczenia świeżego zawału mięśnia sercowego.

Tabela 1 Działania niepożądane w leczeniu świeżego zawału mięśnia sercowego, ostrej masywnej zatorowości płucnej i ostrego udaru niedokrwiennego

| Klasyfikacja układów i – narządów wg. MedDRA | Działanie niepożądane |
|---|--|
| Krwawienia | |
| Bardzo często | krwawienia do mózgu stanowią najczęstsze z działań niepożądanych w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego (do 15 % pacjentów bez wzrostu całkowitej śmiertelności i bez istotnego wzrostu łącznie całkowitej śmiertelności i ciężkiej niepełnosprawności np. wynik w zmodyfikowanej skali Rankin’a mRS 5 lub 6) krwawienia z uszkodzonych naczyń krwionośnych (np. krwiaki) |
| Często | krwawienia śródmózgowe (takie jak krwawienia do mózgu, krwiaki mózgu, udar krwotoczny, ukrwotoczenie udaru, krwiaki śródczaszkowe, krwawienia podpajęczynówkowe) w leczeniu trombolitycznym świeżego zawału mięśnia sercowego oraz ostrej zatorowości płucnej krwawienia do krtani krwawienia do przewodu pokarmowego (takie jak krwawienia do żołądka, krwawienia z wrzodów trawiennych, krwawienia do odbytnicy, krwawe wymioty, krew w kale, krwawienia do jamy ustnej, krwawienia z dziąseł) wybroczyny krwawienia do dróg moczowo-płciowych (takie jak krwiomocz, krwawienia do dróg moczowych) krwawienia w miejscu podania (krwawienia z miejsc po wkłuciach, krwiaki w miejscu cewnikowania, krwawienia w miejscu cewnikowania) |
| Niezbyt często | krwioplucie krwawienia z nosa krwawienia do ucha |
| Rzadko | krwawienia do oka krwawienia z płuc krwawienia w obrębie osierdzia krwawienia do przestrzeni pozaotrzewnowej (takie jak krwiak pozaotrzewnowy) |
| Nieznan*** | krwawienia z narządów mięszzowych (takie jak krwawienia w obrębie wątroby) |
| Zaburzenia układu immunologicznego | |
| Rzadko | reakcje nadwrażliwości (np. wysypka, pokrzywka, skurcz oskrzeli, obrzęk naczyńioruchowy, niedociśnienie tętnicze, wstrząs)* |
| Bardzo rzadko | ciężkie reakcje anafilaktyczne |

| | |
|--|--|
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Bardzo rzadko | incydenty związane z układem nerwowym (np. napady padaczkowe, drgawki, afazja, zaburzenia mowy, majaczenie, ostry zespół mózgowy, pobudzenie, splątanie, depresja, psychoza) często występujące jednocześnie z krwotocznymi lub niedokrwienymi incydentami naczyniowo-mózgowymi |
| Zaburzenia serca** | |
| Bardzo często | nawracające niedokrwienie / bóle dławicowe, niedociśnienie tętnicze i niewydolność serca / obrzęk płuc |
| Często | wstrząs kardiogeny, zatrzymanie krążenia i ponowny zawał mięśnia sercowego |
| Niezbyt często | zaburzenia rytmu serca związane z reperfuzją (np. skurcze dodatkowe, bloki przedsionkowo-komorowe od pierwszego stopnia do całkowitego, migotanie / trzepotanie przedsionków, przyspieszona lub spowolniona czynność serca, zaburzenia komorowego rytmu serca, częstoskurcz komorowy / migotanie komór, rozkojarzenie elektromechaniczne (EMD)) zwrotna fala mitralna, zatorowość płucna, zatory w innych narządach / zatory mózgowie, ubytek przegrody międzykomorowej |
| Zaburzenia naczyniowe | |
| Rzadko | Zatorowość, która może prowadzić do zaburzeń w określonych narządach |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| Rzadko | nudności |
| Nieznana*** | wymioty |
| Badania diagnostyczne | |
| Niezbyt często | obniżone ciśnienie krwi |
| Nieznana*** | podwyższona temperatura ciała |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | |
| Nieznana*** | zator tłuszczowy (zator cholesterolowy), który może prowadzić do zaburzeń w określonych narządach |
| Procedury medyczne i chirurgiczne | |
| Nieznana*** | transfuzja krwi (konieczność) |

*Patrz punkty 4.4 i 4.5.

Zaburzenia serca**

Tak jak w przypadku innych leków trombolitycznych, zdarzenia opisane powyżej w odpowiedniej sekcji były raportowane jako następstwa zawału mięśnia sercowego i (lub) leczenia trombolitycznego. Takie zdarzenia mogą zagrażać życiu i doprowadzić do zgonu.

Ocena częstości zdarzeń***

To działanie niepożądane było obserwowane w okresie po dopuszczeniu do obrotu. Z 95 % prawdopodobieństwem, częstość nie jest wyższa niż „rzadko”, lecz może być niższa. Dokładna ocena częstości nie jest możliwa, ponieważ działanie niepożądane nie wystąpiło w badaniach klinicznych obejmujących 8299 pacjentów.

Zgon lub trwałą niepełnosprawność obserwowano w przypadku pacjentów po przebytych udarze (włączając krwawienia śródczaszkowe) lub innych poważnych krwawieniach.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, Tel: +48 22 49 21 301, Faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Jeżeli przekroczono maksymalną zalecaną dawkę wzrasta ryzyko krwawienia śródczaszkowego. Po przedawkowaniu Actilyse zmniejsza się jej specyficzność w stosunku do włókniaka. Może wystąpić znaczące zmniejszenie stężenia fibrynogenu i innych czynników krzepnięcia krwi.

Leczenie

W większości przypadków należy spodziewać się fizjologicznej regulacji stężenia czynników krzepnięcia po przerwaniu wlewu Actilyse. W przypadkach nasilonego krwawienia poleca się przetaczanie świeżo mrożonego osocza. Można również podawać syntetyczne leki przeciwfibrynolityczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwzakrzepowy, kod ATC: B01AD02

Mechanizm działania

Substancją czynną produktu leczniczego Actilyse jest alteplaza (ludzki aktywator plazminogenu) – glikoproteina, która bezpośrednio aktywuje plazminogen do plazminy. Po podaniu dożylnym alteplaza pozostaje stosunkowo nieaktywna w układzie krążenia. Ulega ona aktywacji po połączeniu się z włókniakiem, zapoczątkowując przemianę plazminogenu w plazminę, powodującą rozpuszczenie skrzepliny.

Działanie farmakodynamiczne

Względne powinowactwo do fibryny powoduje, że alteplaza w dawce 100 mg umiarkowanie zmniejsza stężenie krążącego fibrynogenu do około 60% po 4 godzinach, stężenie to zwiększa się do ponad 80% po 24 godzinach. Stężenie plazminogenu i alfa-2-antyplazminy zmniejsza się do odpowiednio około 20% i 35% po 4 godzinach, po czym zwiększa się do ponad 80% po 24 godzinach. Wyraźne i długotrwałe zmniejszenie stężenia krążącego fibrynogenu występuje jedynie u nielicznych pacjentów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniu obejmującym ponad 40 000 pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego (GUSTO) podanie 100 mg Actilyse w czasie 90 minut z jednoczesnym zastosowaniem dożylnego wlewu heparyny, powodowało zmniejszenie śmiertelności 30-dniowej (6,3%) w porównaniu z działaniem połączenia streptokinazy (1,5 miliona j.m. podawanej przez 60 minut) i heparyny podawanej podskórną lub dożylną (7,3%). Stopień drożności naczynia odpowiedzialnego za zawał był w 60 i 90 minucie od rozpoczęcia leczenia wyższy u pacjentów otrzymujących Actilyse, niż u pacjentów leczonych streptokinazą. Nie zanotowano różnic w stopniu drożności naczyń w 180 minucie i później.

Śmiertelność 30-dniowa była niższa niż w przypadku pacjentów nieotrzymujących terapii trombolitycznej.

Uwalnianie dehydrogenazy alfa-hydroksymaślanowej (HBDH) było zmniejszone. Ogólna czynność komórek, jak również odcinkowa kurczliwość ściany komory były mniej zaburzone w porównaniu do pacjentów, którzy nie otrzymywali leczenia trombolitycznego.

Badania dotyczące świeżego zawału mięśnia sercowego

Kontrolowane placebo badanie z użyciem 100 mg alteplazy podawanej w ciągu 3 godzin (LATE) wskazywało na zmniejszenie śmiertelności 30-dniowej w porównaniu do grupy placebo u pacjentów otrzymujących leczenie w ciągu 6-12 godzin po wystąpieniu objawów. W przypadkach wystąpienia

wyraźnych objawów zawału mięśnia sercowego, rozpoczęcie leczenia w ciągu 24 godzin od wystąpienia objawów może nadal być korzystne.

Ostra masywna zatorowość płucna

U pacjentów z masową zatorowością płucną i niestabilnością hemodynamiczną leczenie trombolityczne z użyciem Actilyse prowadziło do szybkiego zmniejszenia wielkości zakrzepów i zmniejszenia ciśnienia w tętnicy płucnej. Dane na temat śmiertelności nie są dostępne.

Pacjenci z ostrym udarem niedokrwiennym

W dwóch prowadzonych w USA badaniach (NINDS A/B) znacząco większy odsetek pacjentów uzyskał korzystny wynik leczenia w grupie alteplazy względem grupy placebo (brak lub niewielka niesprawność). Te obserwacje zostały potwierdzone w badaniu ECASS III (patrz akapit poniżej), po tym jak dwa Europejskie badania oraz dodatkowe badanie prowadzone w USA nie dostarczyły odpowiedniego dowodu w warunkach niezgodnych z aktualnie zatwierdzonymi drukami informacyjnymi produktu w EU.

Badanie ECASS III było kontrolowanym placebo, podwójnie zaślepionym badaniem przeprowadzonym w Europie z udziałem pacjentów z ostrym udarem w oknie czasowym od 3 do 4,5 godziny. Dawkowanie i sposób podawania w badaniu ECASS III były zgodne z Europejskim ChPL dla Actilyse we wskazaniu leczenia udaru, z wyjątkiem górnej granicy okna terapeutycznego np. 4,5 godziny. Pierwszorzędnym punktem końcowym była niesprawność w 90 dniu oceniana w skali dychotomicznej jako korzystny (wynik w zmodyfikowanej skali Rankin'a mRS 0 do 1) lub niekorzystny (mRS 2 do 6) wynik leczenia. Łącznie randomizacji poddano 821 pacjentów (418 do grupy alteplazy i 403 do grupy placebo). Więcej pacjentów osiągnęło korzystny wynik leczenia w grupie, której podawano alteplazę (52,4%) niż w grupie, w której podawano placebo (45,2%; iloraz szans [OR] 1,34; 95 % CI 1,02-1,76; p=0,038). Zapadalność dla wszystkich krwawień do mózgu/objawowych krwawień do mózgu (ICH/SICH) była wyższa w przypadku grupy, w której stosowano alteplazę niż w grupie placebo (jakiegokolwiek ICH 27,0% vs 17,6%, p=0,0012; SICH wg definicji ECASS III 2,4% vs 0,2 %, p = 0,008). Śmiertelność była niska i nie różniła się istotnie pomiędzy grupą, w której stosowano alteplazę (7,7%) i placebo (8,4%; p=0,681). Analiza podgrup w badaniu ECASS III potwierdza, że późniejsze rozpoczęcie leczenia (*stroke onset time to start of treatment* OTT) jest związane ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności i objawowego krwawienia śródczaszkowego. Wyniki badania ECASS III wskazują na pozytywny wynik analizy łącznej korzyści klinicznych dla Actilyse w przedziale od 3 do 4,5 godziny, podczas gdy dane zbiorcze wskazują, że analiza łączna korzyści klinicznych nie jest już korzystna dla alteplazy w przedziale po 4,5 godziny.

Bezpieczeństwo i skuteczność Actilyse w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego z rozpoczęciem leczenia w czasie do 4,5 godzin (*stroke onset time to start of treatment* OTT) oceniano w badaniu na podstawie rejestru SITS-ISTR (The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke registry). W tym badaniu obserwacyjnym dane bezpieczeństwa dla 21 566 leczonych pacjentów z rozpoczęciem terapii w przedziale 0 do 3 godzin porównano z danymi 2 376 pacjentów z rozpoczęciem terapii w przedziale 3 do 4,5 godziny po wystąpieniu udaru niedokrwiennego. Zapadalność dla objawowego krwawienia śródczaszkowego (zgodnie z definicją SITS-MOST) była wyższa w grupie, w której rozpoczęto leczenie w okresie od 3 do 4,5 godziny (2,2%) niż w grupie, w której leczenie rozpoczęto do 3 godzin (1,7%). Śmiertelność po 3 miesiącach była podobna w grupie, w której rozpoczęto leczenie w okresie 3 do 4,5 godziny (12,0%) i w grupie, w której rozpoczęto leczenie w okresie 0 do 3 godzin (12,3%), nieskorygowany iloraz szans (OR) 0,97 (95% CI: 0,84-1,13, p=0,70), skorygowany iloraz szans 1,26 (95% CI: 1,07-1,49, p=0,005). Wyniki badania obserwacyjnego SITS potwierdzają obserwacje z badań klinicznych dla czasu rozpoczęcia leczenia (*stroke onset time to start of treatment* OTT) jako ważnego czynnika dla rokowania w przypadku leczenia ostrego udaru z użyciem alteplazy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Alteplaza jest szybko wychwytywana z krążącej krwi i metabolizowana głównie w wątrobie (klirens osoczowy 550-680 ml/min). Odpowiedni okres półtrwania osoczowego $T_{1/2\alpha}$ wynosi 4-5 minut. Oznacza to, że po 20 minutach w osoczu znajduje się mniej niż 10% wartości początkowej. Dla ilości pozostającej głębiej zmierzony okres półtrwania β wynosił ok. 40 minut.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności podostrej u szczurów i małp (typu marmoset), nie wykazały nieoczekiwanych działań niepożądanych. Testy mutagenności nie wskazały na jakikolwiek potencjał mutageny.

Po podaniu dożylnym we wlewie dawek terapeutycznych, u ciężarnych zwierząt nie zaobserwowano działania teratogenne. U królików działanie embriotoksyczne (zwiększenie śmiertelności zarodków, zahamowanie wzrostu) wywoływały dawki powyżej 3 mg/kg/dobę. U szczurów po podaniu dawek do 10 mg/kg/dobę nie obserwowano wpływu na rozwój około i poporodowy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

L-arginina,
Kwas fosforowy (do korekty pH)
Polisorbat 80

Rozpuszczalnik:

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwór (proszek po rozpuszczeniu) może być dalej rozcieńczany sterylnym roztworem soli fizjologicznej (0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań) maksymalnie do stężenia 0,2 mg alteplazy w 1 ml, ponieważ nie można wykluczyć powstania zmętnienia.

Jednakże nie należy go dalej rozcieńczać wodą do wstrzykiwań ani roztworami węglowodanów do wlewów, np. roztworami glukozy, ze względu na wzrost zmętnienia.

Actilyse nie należy mieszać z innymi lekami (także z heparyną) w tej samej fiolce ani w tym samym cewniku.

6.3 Okres ważności

Fiolki przed otwarciem

3 lata

Roztwór po rekonstytucji

Wykazano stabilność przygotowanego roztworu przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C oraz do 8 godzin w temperaturze poniżej 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy użyć niezwłocznie po przygotowaniu. Jeżeli produkt nie został użyty natychmiast, czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem pozostają w odpowiedzialności stosującego produkt, ale nie powinny przekraczać 24 godzin w lodówce, w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 fiolka zawierająca 10 mg alteplazy

1 fiolka z rozpuszczalnikiem - woda do wstrzykiwań 10 ml

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

W celu uzyskania końcowego stężenia 1mg alteplazy w 1 ml należy przenieść całą objętość dołączonego rozpuszczalnika do fiolki z proszkiem. Do tego celu do opakowań 20 mg i 50 mg dołączono kaniulę do transferu rozpuszczalnika. W przypadku opakowania 10 mg należy użyć strzykawki.

W celu uzyskania końcowego stężenia 2 mg alteplazy w 1 ml należy przenieść jedynie połowę objętości rozpuszczalnika (jak w tabeli poniżej). W tym celu należy użyć strzykawki, by przenieść odpowiednią ilość rozpuszczalnika do fiolki z proszkiem.

Stosując zasady aseptyki należy rozpuścić proszek (10 mg alteplazy) w wodzie do wstrzykiwań zgodnie z poniższym schematem tak, aby uzyskać stężenie 1 mg alteplazy w 1 ml lub 2 mg alteplazy w 1 ml:


| | |
|---|-------------------|
| Actilyse proszek | 10 mg |
| (a) Objętość wody do wstrzykiwań dodanej do proszku | 10 ml |
| Stężenie końcowe: | 1 mg alteplazy/ml |
| Stężenie końcowe: | 2 mg alteplazy/ml |



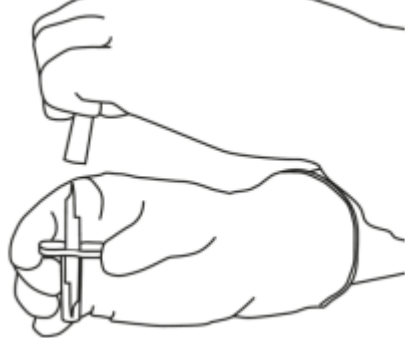
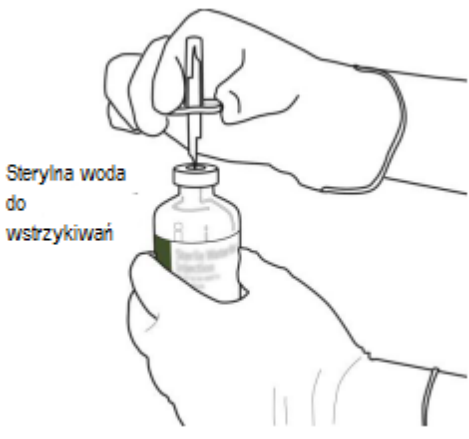
Przygotowany roztwór należy podać dożylnie. Przygotowany roztwór 1mg/ml można dalej rozcieńczać jałowym roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, do minimalnego stężenia 0,2 mg/ml, ponieważ nie można wykluczyć zmętnienia.. Nie zaleca się dalszego rozcieńczania przygotowanego roztworu 1 mg/ml jałową wodą do wstrzykiwań lub stosowania roztworów węglowodanów do infuzji, np. glukozy, ze względu na wzrost zmętnienia. Produktu Actilyse nie należy mieszać z innymi lekami w tej samej fiolce do infuzji (dotyczy to również heparyny).


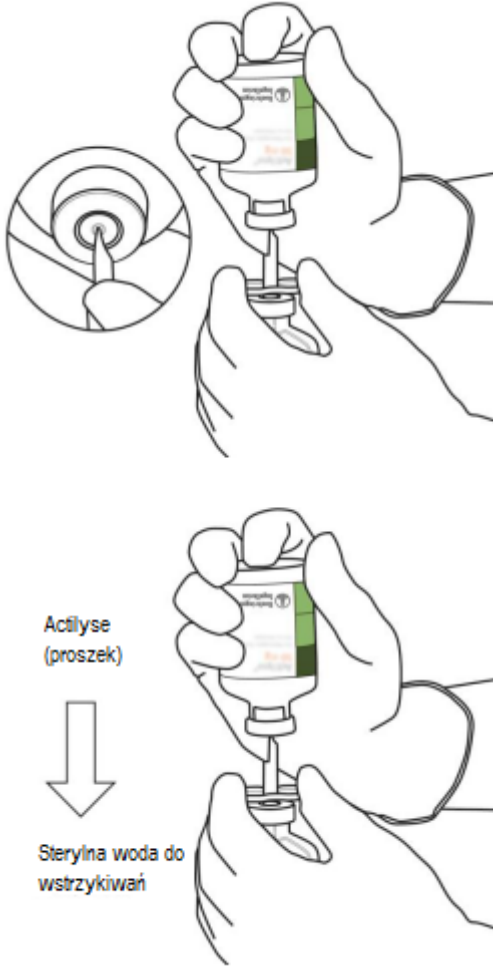
Niezgodności - patrz punkt 6.2.




Przygotowany roztwór służy do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

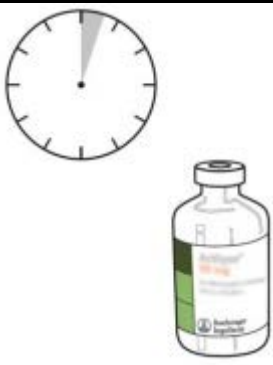
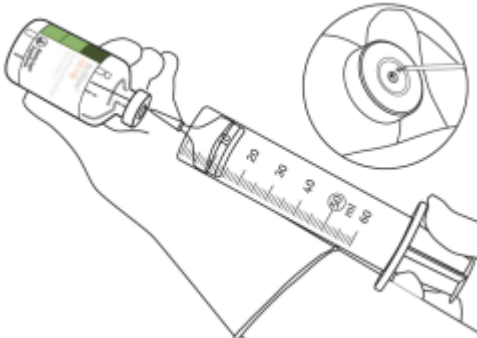
Instrukcja rekonstrukcji Actilyse

| | | |
|---|---|--|
| 1 | Rekonstrukcję należy wykonać bezpośrednio przed podaniem. |  |
|---|---|--|

| | | |
|---|--|--|
| 2 | <p>Zdejmij poprzez podważenie kciukiem ochronne wieczko na dwóch fiolkach zawierających wodę do wstrzykiwań i Actilyse proszek.</p> |  |
| 3 | <p>Przetrzyj gumowy korek każdej z fiolek chusteczką z alkoholem.</p> |  |
| 4 | <p>Wyjmij kaniulę* z opakowania. Nie dezynfekuj i nie sterylizuj kaniuli; jest sterylna. Zdejmij jeden kapturek.</p> |  |
| 5 | <p>Postaw fiolkę z wodą do wstrzykiwań pionowo na stabilnej powierzchni. Z użyciem kaniuli przekłuj pionowo z góry na środku gumowy korek poprzez delikatne, ale mocne naciśnięcie, bez obracania.</p> |  |

| | | |
|----------|--|--|
| <p>6</p> | <p>Przytrzymaj jedną ręką fiolkę z wodą do wstrzykiwań i kaniulą używając dwustronnych skrzydełek.</p> <p>Zdejmij kapturek pozostający na szczycie kaniuli.</p> |  |
| <p>7</p> | <p>Przytrzymaj jedną ręką fiolkę z wodą do wstrzykiwań i kaniulą używając dwustronnych skrzydełek.</p> <p>Przytrzymując fiolkę z proszkiem nad kaniulą umieść końcówkę kaniuli na środku korka.</p> <p>Wciśnij z góry fiolkę z proszkiem na kaniulę, przekłuwając gumowy korek pionowo i łagodnie, lecz mocno i bez obracania.</p> |  <p>Actilyse (proszek)</p> <p>↓</p> <p>Sterylna woda do wstrzykiwań</p> |

| | | |
|----|---|--|
| 8 | <p>Odwróć obie fiołki i pozwól wodzie przepłynąć w całości do fiołki z proszkiem.</p> |  <p>Sterylina woda do wstrzykiwań</p> <p>Actilyse (proszek)</p> |
| 9 | <p>Wyjmij pustą fiołkę wraz z kaniulą. Elementy te można usunąć.</p> |  |
| 10 | <p>Chwyć fiołkę z Actilyse po rekonstytucji i poruszaj delikatnie ruchem wirowym, by rozpuścić jakiegokolwiek pozostałości proszku, ale nie wstrząsaj, ponieważ może to spowodować powstanie piany.</p> |  |

| | |
|---|---|
| <p>Jeżeli pojawią się bąbelki postaw roztwór i pozostaw bez ingerencji na kilka minut, by zniknęły.</p> |  |
| <p>11</p> | <p>Roztwór zawiera 1 mg/ml Actilyse. Powinien być klarowny, o barwie od bezbarwnej do bladożółtej i nie powinien zawierać żadnych cząstek.</p> |
| <p>12</p> | <p>Pobierz odpowiednią ilość używając igły i strzykawki. By uniknąć przecieków nie korzystaj z miejsca wklucia pozostawionego przez kaniulę.</p>  |
| <p>13</p> | <p>Użyj natychmiast. Usuń niewykorzystane resztki roztworu.</p> |

(* jeżeli kaniula jest dołączona do zestawu. Rekonstytucja może być również wykonana z użyciem igły i strzykawki.)

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim/Rhein
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/6884

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 listopada 1996
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 maja 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28 czerwca 2019