Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/43/actilyse-50-mg-1-flakon
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/B01AD02

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ACTILYSE® 50 mg flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her flakon,

50.00 mg rekombinant insan doku tipi plazminojen aktivatörü (rt-PA) = Alteplaz (INN) içerir.

Sulandırılarak hazırlanan çözelti, mL başına 1 mg alteplaz içerir.

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için, Bölüm 6.1'e bakınız.

Üretim prosesinden gelen, eser miktarda gentamisin kalıntısı içerir.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon ve infüzyonluk solüsyon için toz ve çözücü.

Flakon içerisindeki toz, renksiz ile soluk sarı renkte liyofilize kek formundadır.

Liyofilize ürün içeren flakon; enjeksiyonluk suyla (Ph. Eur) kullanıma hazırlanmalıdır (i.v. kullanım içindir).

Sulandırılarak hazırlanan preparat şeffaftır ve renksiz ile soluk sarı arasındadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1 Terapötik endikasyonlar

1. Akut miyokard enfarktüsünün trombolitik tedavisi:
- Tedaviye semptomların başlangıcını izleyen 6 saat içerisinde başlanabilen hastalarda: 90 dakikalık (hızlandırılmış) doz rejimi (bkz., Pozoloji ve uygulama şekli bölümü).
- Tedaviye semptomların başlangıcından sonraki 6-12 saatte başlanabilen hastalarda: 3 saatlik doz rejimi (bkz., Pozoloji ve uygulama şekli bölümü).

2. Hemodinamik instabilite ile birlikte olan akut masif akciğer embolisinin trombolitik tedavisi:
Teşhis mümkün olduğunca, pulmoner anjiyografi gibi objektif yöntemler ya da bilgisayarlı tomografi ve akciğer taraması gibi non-invazif yöntemler ile doğrulanmalıdır.

Akciğer embolisine ilişkin mortalite ve geç dönemli morbidite üzerinde klinik çalışma bulunmamaktadır.

3. Akut iskemik inmenin trombolitik tedavisi:
Alteplaz, disabilite insidansını azaltmak ve nörolojik iyileşmeyi artırmak için erişkinlerde akut iskemik inme tedavisinde endikedir.

Tedavi yalnızca, inme semptomlarının ortaya çıkmasından sonraki 4.5 saat içerisinde ve intrakraniyel hemorajinin uygun görüntüleme yöntemleriyle (örn. bilgisayarlı beyin tomografisi ya da hemoraji varlığına duyarlı başka bir diyagnostik görüntüleme yöntemiyle) dışlanmasından sonra başlatılmalıdır.
Tedavinin etkisi zamana bağlıdır; bu nedenle daha erken uygulanan bir tedavi olumlu sonuç alma olasılığını arttırır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:
Erişkinler:
ACTILYSE® semptomların başlangıcından sonra mümkün olan en kısa zamanda verilmelidir.

1. Miyokard enfarktüsü:
a) Tedaviye semptomların başlangıcını izleyen 6 saat içerisinde başlanabilen miyokard enfarktüsü hastalarında, 90 dakikalık (hızlandırılmış) doz rejimi:
- İntravenöz bolus olarak 15 mg,
- İlk 30 dakika içerisinde infüzyon şeklinde 50 mg,
- Bunu izleyen 60 dakika içerisinde 35 mg, maksimal doz olan 100 mg'a ulaşılıncaya kadar.

Vücut ağırlığı 65 kg'ın altında olan hastalarda total doz, vücut ağırlığına göre ayarlanmalıdır:
- İntravenöz bolus olarak 15 mg,
- ve 30 dakika içerisinde infüzyon şeklinde 0.75 mg/kg vücut ağırlığı (en çok 50 mg),
- Bunu izleyen 60 dakika içerisinde infüzyon şeklinde 0.5 mg/kg (en çok 35 mg).

b) Tedaviye semptomların başlangıcını izleyen 6-12 saatte başlanabilen miyokard enfarktüsü hastalarında, 3 saatlik doz rejimi:
- İntravenöz bolus olarak 10 mg,
- İlk saat içerisinde intravenöz infüzyon şeklinde 50 mg,
- Daha sonra her 30 dakikada 10 mg intravenöz infüzyon gidecek şekilde; 3 saat içinde maksimal doz olan 100 mg'a ulaşılıncaya kadar.

Vücut ağırlığı 65 kg'ın altında olan hastalarda toplam doz, 1.5 mg/kg'ı geçmemelidir.

Akut miyokard enfarktüsünde kabul edilen maksimal doz, 100 mg alteplaz'dır.

Yardımcı tedavi:
ST yükselmeli miyokard enfarktüsü olan hastaların tedavisine yönelik güncel uluslararası kurallar doğrultusunda, yardımcı antitrombotik tedavi uygulaması önerilmektedir.

2. Akciğer embolisi:
Toplam doz olan 100 mg, 2 saat içerisinde uygulanmalıdır. En fazla deneyim aşağıdaki doz rejimi ile elde edilmiştir:
- 1-2 dakikalık intravenöz bolus şeklinde 10 mg,
- 2 saat içinde intravenöz infüzyon şeklinde 90 mg.

Total doz, vücut ağırlığı 65 kg'ın altında olan hastalarda 1.5 mg/kg'ı aşmamalıdır.

Yardımcı tedavi:
ACTILYSE® tedavisinden sonra, aPTT değerleri normal üst sınırın 2 katından daha aşağıya indiğinde, heparin tedavisine başlanmalıdır (ya da bu tedavi yeniden başlatılmalıdır). Heparin infüzyonu, aPTT değeri 50 – 70 saniye (referans değerin 1.5 - 2.5 katı) arasında olacak şekilde ayarlanmalıdır.

3. Akut iskemik inme:
Önerilen doz, total dozun %10'u başlangıçta intravenöz bolus şeklinde uygulanmak üzere, 60 dakika boyunca infüze edilen 0.9 mg/kg'dır (en fazla 90 mg).
Tedavi semptomların ortaya çıkmasından sonraki 4.5 saat içerisinde, mümkün olduğunca çabuk başlatılmalıdır. Tedavinin etkisi zamana bağlıdır; bu nedenle daha erken uygulanan bir tedavi olumlu sonuç alma olasılığını arttırır.

Yardımcı tedavi:
Bu rejim ile birlikte, semptomlar ortaya çıktıktan sonraki ilk 24 saat içerisinde eşzamanlı heparin ve aspirin uygulamasının güvenlilik ve etkinliği yeterince araştırılmamıştır. Bu nedenle, ACTILYSE® tedavisinden sonraki ilk 24 saat içerisinde asetilsalisilik asit ya da intravenöz heparin uygulamasından kaçınılmalıdır. Eğer başka endikasyonlar nedeniyle heparin gerekiyorsa (örn. derin ven trombozunun önlenmesi), doz subkütan yoldan uygulanan günlük 10.000 Uluslararası Ünite'yi aşmamalıdır.

Uygulama şekli:
Hazırlama ve uygulama talimatları için, Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Özel veri bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:
ACTILYSE®, şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu durumlarında kullanılmamalıdır (bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar).

Pediyatrik popülasyon:
ACTILYSE®'in çocuklardaki kullanımı konusundaki deneyimler henüz sınırlıdır, bu nedenle 18 yaşın altındaki çocuk ve ergenlerde kullanılmamalıdır (bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Geriyatrik popülasyon:
ACTILYSE®, yaşlı hastalarda, olgu bazında dikkatle irdelenerek kullanılmalıdır (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). ACTILYSE®, 80 yaşın üzerindeki erişkinlerde akut inmenin tedavisi için endike değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

ACTILYSE® genel olarak bütün endikasyonları için, etkin madde alteplaz, gentamisin (üretim prosesinden gelen bir eser kalıntı) ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırıduyarlık gösteren hastalara uygulanmamalıdır.

Bütün trombolitik ajanlar gibi, ve genel olarak bütün endikasyonlar için ACTILYSE®, aşağıdakiler gibi kanama riski yüksek olan olgularda kullanılmamalıdır:

- Halen var olan veya son 6 ay içerisinde geçirilmiş önemli kanama bozukluğu, var olduğu bilinen hemorajik diyatez.
- Halen var olan ya da yakınlarda geçirilmiş şiddetli veya tehlikeli kanama.
- Oral antikoagülan, örn. varfarin sodyum almakta olan hastalar (INR >1.3).
- Herhangi bir santral sinir sistemi harabiyeti öyküsü (örn., neoplazma, anevrizma, intrakraniyel veya omurilik ameliyatı gibi).
- Sub-araknoidal kanama dahil, intrakraniyel kanama öyküsü, belirtisi ya da kuşkusu.
- Kontrol altında olmayan, şiddetli arteriyel hipertansiyon.
- Son 10 gün içerisinde geçirilmiş büyük bir ameliyat ya da önemli bir travma (halen geçirilmekte olan akut miyokard enfarktüsüyle ilişkili herhangi bir travma da dahil), yakınlarda geçirilmiş bir baş ya da kranyum travması.
- Son 10 gün içerisinde geçirilmiş uzun süreli (>2 dakika) ya da travmatik kardiyopulmoner resussitasyon, obstetrik doğum; üzerine kompres uygulanamayan bir kan damarına yakınlarda girilmiş olması (örn. vena subklavia ya da vena jugularis ponksiyonu).
- Karaciğer yetmezliği, siroz, portal hipertansiyon (özofagus varisleri) ve aktif hepatit gibi şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu.
- Bakteriyel endokardit, perikardit.
- Akut pankreatit.
- Son 3 ay içerisinde, belgelendirilmiş ülseratif gastrointestinal hastalık.
- Arteriyel anevrizmalar, arteriyovenöz malformasyonlar.
- Kanama riski yüksek olan neoplazmalar.

Akut miyokard enfarktüsü ve akut pulmoner embolizm endikasyonlarında, ek olarak aşağıdaki kontrendikasyonlar da geçerlidir:

- Herhangi bir zaman geçirilmiş hemorajik inme ya da nedeni bilinmeyen inme,
- Son 4.5 saat içerisinde ortaya çıkan şimdiki akut iskemik inme dışında, önceki 6 ay içerisinde geçirilmiş iskemik inme ya da geçici iskemik atak (GİA).

Akut iskemik inme endikasyonu için, ek olarak aşağıdaki kontrendikasyonlar da geçerlidir:

- İskemik atak semptomlarının infüzyonun başlatılmasından 4.5 saatten daha uzun süre önce ortaya çıkması ya da semptomların ortaya çıkış zamanının bilinmediği durumlar.
- İnfüzyonun başlatılmasından önce, akut iskemik inme semptomlarının hızlı bir iyileşme göstermesi ya da sadece minör semptomların varlığı.
- Klinik olarak (örn. Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skoru (NIHSS) >25) ya da uygun görüntüleme teknikleriyle değerlendirildiği şekliyle şiddetli inme.
- İnme başlangıcında aynı zamanda atakların varlığı.
- Son üç ay içerisinde inme ya da ağır kafa travması öyküsü.
- Diyabet hastası iken aynı zamanda inme geçirilmiş olması.
- İnme başlangıcından önceki 48 saat içerisinde heparin uygulaması ve aktive parsiyel tromboplastin zamanının (aPTT) normal laboratuar değerinin üst sınırından yüksek olması.
- 100,000/mm^3'ten daha düşük trombosit sayımları.
- Sistolik kan basıncının >185, veya diyastolik kan basıncının >110 mm Hg olması ya da kan basıncını bu limitlere düşürmek için agresif tedavi (i.v. ilaçlar) gerekliliği.
- Kan glukozunun <50 ya da >400 mg/dL olması.

ACTILYSE®, 18 yaşın altındaki çocuk ve ergenlerde veya 80 yaşın üzerindeki erişkinlerde akut inmenin tedavisi için endike değildir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Akut miyokard enfarktüsü, akut pulmoner embolizm ve akut iskemik inme tedavisi için aşağıdaki özel uyarılar ve önlemler geçerlidir:

ACTILYSE®, trombolitik tedavi konusunda deneyimli ve bu türlü bir uygulamayı izleyebilecek imkanları olan doktorlar tarafından kullanılmalıdır. Diğer trombolitiklerde de olduğu gibi, ACTILYSE® kullanımında, standart resussitasyon gereçleri ve ilaçları her türlü koşulda hazır bulundurulmalıdır.

Kanama
ACTILYSE® tedavisi sırasında en sık karşılaşılan komplikasyon, kanamadır. Heparin ile eşzamanlı antikoagülasyon, kanamaya katkıda bulunabilir. ACTILYSE® tedavisi esnasında fibrin parçalandığı için, yeni yapılmış ponksiyon bölgelerinde kanamalar ortaya çıkabilir. Trombolitik tedavi boyunca bu nedenle, muhtemel bütün kanama bölgelerinin dikkatle izlenmesi gereklidir (kateter yerleştirilmesi, arteriyel ve venöz "cut-down" ve iğne ponksiyonu sonrası dahil). ACTILYSE® tedavisi sırasında, rijid kateterlerin kullanılması, intramusküler enjeksiyonlar ve hastanın gereksiz yere hareket ettirilmesinden sakınılmalıdır.

Ağır kanama ortaya çıktığında, özellikle de serebral hemoraji durumunda, fibrinolitik tedavi derhal durdurulmalı ve eşzamanlı heparin uygulamasına da son verilmelidir. Kanama başlangıcından önceki 4 saat içerisinde heparin uygulanmış ise, protamin verilmesi düşünülmelidir. Bu konservatif önlemlere yanıt vermeyen az sayıdaki hastada, transfüzyon ürünlerinin dikkatle irdelenerek kullanılması endike olabilir. Kriyopresipitat, taze donmuş plazma ve trombosit transfüzyonları gündeme getirilmeli ve her uygulama sonrasında klinik ve laboratuar değerlendirmeleri yinelenmelidir. Kriyopresipitat infüzyonunda arzu edilen hedef fibrinojen düzeyi 1 g/L'dir. Aynı zamanda antifibrinolitik ajanların kullanılması da gündeme getirilmelidir.

Akut miyokard enfarktüsünde ve pulmoner embolizmde 100 mg ACTILYSE®'i aşan dozlar, ve akut iskemik inmede 90 mg'ı aşan dozlar verilmemelidir, çünkü bu dozlar, intrakraniyel kanama olgularında artış ile ilişkili bulunmuştur.

Aşırı duyarlılık
Tedaviden sonra, rekombinant insan doku-tipi plazminojen aktivatör molekülüne karşı kalıcı bir antikor oluşumu gözlenmemiştir. ACTILYSE®'in tekrar kullanılması konusunda sistematik bir deneyim bulunmamaktadır. ACTILYSE® uygulamasıyla ilişkili anaflaktoid reaksiyonlar enderdir ve etkin madde alteplaz, gentamisin (üretim prosesinden gelen eser bir kalıntı) ya da yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılık nedeniyle ortaya çıkabilir. ACTILYSE® tozun bulunduğu cam flakonun tıpası, allerjik reaksiyonlara neden olabilen doğal kauçuk (bir lateks türevi) içermektedir.
Eğer bir anaflaktoid reaksiyon ortaya çıkarsa, infüzyon durdurulmalı ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

Özellikle eşzamanlı olarak ACE-inhibitörleri almakta olan hastaların izlenmesi önerilir (İstenmeyen etkiler bölümüne bakınız).

Bütün trombolitiklerde olduğu gibi, aşağıdaki tablolar karşısında, beklenen terapötik yararın olası kanama riskleriyle tartılabilmesi için, ACTILYSE® tedavisi dikkatle değerlendirilmelidir:
• Yakınlarda yapılmış intramusküler enjeksiyon ya da biyopsi, büyük damarlara ponksiyon, resussitasyon amacıyla kalp masajı gibi, yakınlarda geçirilmiş küçük travmalar.
• Kontrendikasyonlar bölümünde bahsedilmemiş olan, kanama riskinin yükseldiği durumlar.

Akut miyokard enfarktüsü ve akut pulmoner embolizm tedavisinde ek olarak, aşağıdaki özel uyarılar ve önlemler de geçerlidir:
• Sistolik kan basıncı >160 mm Hg.
• İleri yaş, intraserebral kanama riskini artırabilir. Yaşlı hastalarda aynı zamanda terapötik yarar da arttığından, risk-yarar değerlendirmesi dikkatle yapılmalıdır.

Akut miyokard enfarktüsü tedavisinde ek olarak, aşağıdaki özel uyarılar ve önlemler de geçerlidir:

Aritmiler
Koroner tromboliz, reperfüzyon ile ilişkili aritmiyle sonuçlanabilir.
Reperfüzyon aritmileri kardiyak arreste yol açabilir, yaşamı tehdit edici olabilir ve klasik antiaritmik tedavilerin uygulanmasını gerektirebilir.

Gliko-Protein IIb/IIIa antagonistleri
GPIIb/IIIa antagonistlerinin birlikte kullanılması kanama riskini artırır.

Tromboembolizm
Trombolitiklerin kullanımı, sol kalpte trombüsü olan, örn., mitral stenoz ya da atriyal fibrilasyonlu hastalarda trombotik olay riskini artırabilir.

Akut inme tedavisinde ek olarak, aşağıdaki özel uyarılar ve önlemler de geçerlidir:

Tedavi sadece, nörolojik tedavi ve bakım konusunda eğitim almış, deneyimli bir hekim tarafından gerçekleştirilmelidir.

Diğer endikasyonlara kıyasla, ACTILYSE® ile tedavi edilen akut iskemik inmeli hastalarda intrakraniyel kanama riski belirgin olarak yüksektir, çünkü kanama çok büyük bir oranda enfarktüs bölgesinde ortaya çıkar. Bu durum özellikle aşağıdaki gibi olgular için geçerlidir:
• Kontrendikasyonlar bölümünde listelenen bütün tablolar ve genel olarak, yüksek kanama riski taşıyan bütün tablolar,
• Serebral damarlarda küçük asemptomatik anevrizmalar,
• Tedaviye başlama zamanının gecikmesi,
• Önceden asetilsalisilik asit (ASA) ile tedavi edilen hastalarda, özellikle de ACTILYSE® tedavisi geciktiğinde, intraserebral kanama riski daha yüksektir. Serebral kanama riskinin yüksek olduğu dikkate alınarak, 0.9 mg alteplaz/kg vücut ağırlığı dozundan (maks. 90 mg) daha fazlası uygulanmamalıdır.

Tedavi, semptomların ortaya çıkmasından itibaren 4.5 saatten daha geç başlatılmamalıdır, çünkü bu durumda yarar/risk oranı, esas olarak aşağıda verilen sebeplere bağlı olarak elverişsizdir:
- Tedavinin pozitif etkileri zaman içerisinde azalmaktadır.
- Özellikle önceden ASA tedavisi almakta olan hastalarda olmak üzere, mortalite oranı yükselir.
- Semptomatik kanama riski artmıştır.

Tedavi uygulanırken ve tedaviden sonraki 24 saate kadar kan basıncının (KB) izlenmesi gereklidir; eğer sistolik KB >180 mm Hg ya da diyastolik KB >105 mm Hg ise i.v. antihipertansif tedavi önerilir.

Önceden inme geçirmiş hastalarda, veya kontrol altına alınamayan diyabeti olanlarda, terapötik yarar azalır. Bu hastalarda yarar/risk oranının, halen daha pozitif olmakla birlikte, daha az elverişli nitelikte olduğu kabul edilmektedir.

İnmesi çok hafif olan hastalarda riskler, beklenen yarara karşı ağır basarlar ve bu hastalar ACTILYSE® ile tedavi edilmemelidir.

İnmenin çok şiddetli olduğu hastalar, daha yüksek bir intraserebral kanama ve ölüm riski taşırlar ve ACTILYSE® ile tedavi edilmemelidir.

Enfarktüslerin yoğun olduğu hastalarda, şiddetli kanama ve ölüm de dahil olmak üzere, kötü sonuç alınma riski daha büyüktür. Bu gibi hastalarda yarar/risk oranı ayrıntılı olarak ele alınmalıdır.

İnme hastalarında olumlu bir sonuç alınması olasılığı, ilerleyen yaş, inme şiddetinde artış ve başvuru zamanında kan glukoz düzeylerinin yüksek oluşuyla birlikte azalır; öte yandan şiddetli maluliyet ve ölüm ya da ilişkili bir intrakraniyel kanama olasılığı, tedaviden bağımsız olarak artar. Seksen yaşın üzerindeki hastalar, inmenin şiddetli olduğu hastalar (klinik ve/veya uygun görüntüleme teknikleriyle değerlendirildiği şekilde) ve başlangıçta kan glukoz düzeyleri <50 mg/dL ya da >400 mg/dL olan hastalar, ACTILYSE® ile tedavi edilmemelidir.

İskemik alanın reperfüzyonu, enfarktüslü bölgede serebral ödem gelişmesini indükleyebilir. Kanama riskindeki artış nedeniyle, alteplaz ile trombolizi izleyen ilk 24 saat içerisinde trombosit agregasyon inhibitörleriyle tedaviye başlanmamalıdır.

ACTILYSE®'in çocuklarda kullanımı konusundaki deneyimler henüz sınırlıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Akut miyokard enfarktüsünde hastalara sıklıkla uygulanan ilaçlar ile ACTILYSE® arasında sistematik bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pıhtılaşmayı etkileyen veya trombosit fonksiyonlarını bozan ilaçlar, ACTILYSE® tedavisinden önce, tedavi sırasında ve tedaviden sonra kanama riskini artırabilirler.

ACE inhibitörleriyle eşzamanlı tedavi, anaflaktoid reaksiyon gelişmesi riskini artırabilir. Bu türlü reaksiyonların tanımlandığı olgularda, hastaların göreceli olarak daha büyük bir bölümü eşzamanlı ACE inhibitörü almaktaydı.

GPIIb/IIIa antagonistlerinin birlikte kullanılması kanama riskini artırır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Özel veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Özel veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon): Alteplazın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi: ACTILYSE®'in gebelik sırasında kullanımı konusundaki deneyimler son derece kısıtlıdır. Yaşamı tehdit edici akut hastalık durumlarında sağlanacak yarar, oluşabilecek potansiyel risk karşısında değerlendirilmelidir.

Laktasyon dönemi: Alteplaz'ın süte geçip geçmediği bilinmemektedir. ACTILYSE®'in laktasyon sırasında kullanımı konusundaki deneyimler son derece kısıtlıdır. Yaşamı tehdit edici akut hastalık durumlarında sağlanacak yarar, oluşabilecek potansiyel risk karşısında değerlendirilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite: Sıçanlarda 10 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda, peri-postnatal gelişim ya da fertilite parametreleri üzerinde hiç etki gözlenmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Geçerli değildir.

4.8 İstenmeyen etkiler

<u>Miyokard enfarktüsü, akut pulmoner embolizm ve akut iskemik inme endikasyonları:</u>

ACTILYSE® kullanımına en sık eşlik eden istenmeyen reaksiyon, hematokrit ve/veya hemoglobin değerlerinin düşmesiyle sonuçlanan kanamadır (>1:100, ≤1:10 : majör kanamalar; >1:10 : herhangi bir kanama). Herhangi bir bölgede ya da vücut boşluğunda hemoraji ortaya çıkabilir ve yaşamı tehdit edici durumlar, kalıcı maluliyet veya ölüm ile sonuçlanabilir.

Trombolitik tedaviye eşlik eden kanama tipleri, iki geniş kategoriye ayrılabilir:

- Olağan durumda ponksiyon yerlerinde ya da hasar görmüş kan damarlarında ortaya çıkan yüzeyel kanamalar,
- Herhangi bir bölgede ya da vücut boşluğunda iç kanamalar.

İntrakranyal hemorajiye, somnolans, afazi, hemiparezi, konvülsiyon gibi nörolojik semptomlar eşlik edebilir.

Klinik araştırma popülasyonunda gözlenmeyen yağ embolizmi sınıflaması, spontan bildirimlere dayanarak yapılmıştır.

Pulmoner embolizm ve inme endikasyonlarında klinik araştırmalar kapsamında tedavi edilen (0 – 4.5 saatlik zaman aralığında) hasta sayısı, yukarıda sözü edilen miyokard enfarktüsü araştırmasındaki sayıya kıyasla çok küçüktür. Bu nedenle, miyokard enfarktüsündeki sayıya kıyasla gözlenen küçük sayısal farklılıklar, muhtemelen örnek boyutunun küçük oluşuna bağlanabilir. İnme endikasyonunda yan etki olarak intrakraniyel kanama ve yanı sıra miyokard

enfarktüsü endikasyonunda reperfüzyon aritmilerinin dışında, ACTILYSE®'in pulmoner embolizm ve akut iskemik inme endikasyonlarındaki kalitatif ve kantitatif yan etki profilinin, miyokard enfarktüsü endikasyonundaki profilden farklı olduğunu varsaydırabilecek hiçbir tıbbi neden bulunmamaktadır.

Aşağıda verilen yan etkilerin MedDRA konvansiyonuna göre yaygınlık dereceleri şu şekildedir: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ilâ <1/10); yaygın olmayan (≥1/1,000 ilâ <1/100); seyrek (≥1/10,000 ilâ <1/1,000); çok seyrek (<1/10,000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anaflaktoid reaksiyonlar; bunlar sıklıkla hafiftir, ancak izole olgularda yaşamı tehdit edici olabilir. Bu reaksiyonlar,
- Döküntü
- Ürtiker
- Bronkospazm
- Anjiyoödem
- Hipotansiyon
- Şok ya da aşırıduyarlık ile ilişkili başka herhangi bir semptom olarak belirebilir.

Eğer bunlar ortaya çıkarsa, konvansiyonel anti-alerjik tedavi başlatılmalıdır. Bu gibi olgularda, hastaların göreceli olarak büyük bir oranı, eşzamanlı olarak Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) inhibitörleri almaktaydı. ACTILYSE®'e karşı kesin bir anaflaktik reaksiyon (IgE'nin aracılık ettiği) bilinmemektedir. Ender olgularda, ACTILYSE®'e karşı düşük titrelerde geçici antikor oluşumu gözlenmiştir; ancak bu bulgunun klinikteki önemi belirlenememiştir.

Göz hastalıkları

Seyrek: Gözde kanama

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Perikardiyal hemoraji

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hemoraji (hematom gibi)

Seyrek: Embolizm; bu embolizm, ilişkili organlara göre sonuçlar ortaya çıkarabilir
Parenkimatöz organlarda kanama (hepatik hemoraji, pulmoner hemoraji gibi)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Solunum yolunda kanama (farenjiyal hemoraji, hemoptizi, epistaksis gibi)

Bilinmiyor: Reembolizm, plöral efüzyon, plöral ödem

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Gastrointestinal kanama (gastrik kanama, gastrik ülser kanaması, rektumda kanama, hematemez, melena, ağızda kanama gibi), gingiva kanaması, bulantı, kusma, retroperitoneal kanama (retroperitoneal hematom gibi)

Bulantı ve kusma aynı zamanda, miyokard enfarktüsünün semptomları olarak da ortaya çıkabilir.

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları
Yaygın: Ekimoz

Böbrek ve idrar hastalıkları
Yaygın: Ürogenital kanama (hematüri, ürogenital kanal içerisine kanama gibi)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın: Enjeksiyon bölgesinde kanama ve ponksiyon bölgesinde kanama (kateter bölgesinde hematom, kateter bölgesinde hemoraji gibi)

Araştırmalar
Çok yaygın: Kan basıncında düşme
Yaygın: Vücut ısısında yükselme

Yaralanma ve zehirlenme
Seyrek: Yağ embolisi; bu emboli, tutulan organlara ilişkin sonuçlara yol açabilir

Cerrahi ve tıbbi prosedürler
Yaygın: Transfüzyon

Miyokard enfarktüsü ve pulmoner embolizm endikasyonları:

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: İntrakranyal kanama (serebral hemoraji, serebral hematom, hemorajik inme, hemorajik transformasyon inmesi, intrakraniyel hematom, subaraknoid hemoraji gibi)

Vasküler hastalıklar
Yaygın olmayan: Tromboembolizm

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Bilinmiyor Reembolizm, plöral efüzyon, plöral ödem

Miyokard enfarktüsü endikasyonu:

Kardiyak hastalıklar
Çok yaygın: ACTILYSE® kullanımıyla zamansal olarak yakından ilişkili, aritmi, ekstrasistoller, atriyal fibrilasyon, atriyoventriküler blok (birinci dereceden tam bloka kadar), bradikardi, taşikardi, ventriküler aritmi, ventriküler fibrilasyon, ventriküler taşikardi gibi reperfüzyon aritmileri ortaya çıkmaktadır.

Reperfüzyon aritmileri kardiyak arreste yol açabilir, yaşamı tehdit edici olabilir ve konvansiyonel anti-aritmik tedavilerin uygulanmasını gerektirebilir.

Akut iskemik inme endikasyonu:

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: İntrakranyal kanama (serebral hemoraji, serebral hematom, hemorajik inme, hemorajik transformasyon inmesi, intrakraniyel hematom, subaraknoid hemoraji gibi)

Semptomatik intraserebral kanama, majör istenmeyen olayı oluşturmaktadır (hastaların %10'una varan bir kısmında). Ancak bu durum, bütünsel morbidite ve mortalitede artış oluşturmamıştır.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Her ne kadar göreceli olarak fibrin-spesifik ise de, doz aşımından sonra fibrinojende ve diğer pıhtılaşma komponentlerinde klinik açıdan önemli bir azalma ortaya çıkabilir. Olguların çoğunda, ACTILYSE® tedavisi durdurulduktan sonra bu faktörlerin fizyolojik olarak yenilenmesini beklemek yeterlidir. Eğer, yine de şiddetli kanama görülecek olursa, taze donmuş plazma ya da taze kan transfüzyonu önerilir ve gerekirse sentetik antifibrinolitikler verilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antitrombotik enzimler
ATC kodu: B01AD02

Alteplaz, rekombinant glikoprotein yapısında bir insan doku tipi plazminojen aktivatörüdür ve plazminojeni doğrudan doğruya plazmine aktive eder. Alteplaz intravenöz olarak uygulandığında, dolaşım sisteminde nispeten inaktif durumda kalır. Fibrine bağlandıktan sonra aktive olur ve plazminojenin plazmine dönüşümünü uyararak, fibrin pıhtının erimesine yol açar.

Nispeten fibrin-spesifik olması nedeniyle 100 mg dozda alteplaz, dolaşımdaki fibrinojen düzeylerinin küçük bir düşmeyle, 4 saatte %60 dolayına inmesine yol açar ve bu düzey, 24 saat sonra genellikle, yeniden %80'in üzerine yükselir. Uygulamadan sonraki 4. saatte plazminojen ve alfa-2-antiplazmin düzeyleri de sırasıyla yaklaşık %20 ve %35'e kadar azalır ve 24. saatte yeniden %80'in üzerine çıkar. Dolaşımdaki fibrinojen düzeyinin belirgin şekilde ve uzun süreli olarak azalması, yalnızca az sayıda hastada görülür.

Akut miyokard enfarktüsü (AME) hastaları:

Akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda iki ACTILYSE® doz rejimi üzerinde çalışılmıştır. Bu iki rejimin karşılaştırmalı etkinlikleri incelenmemiştir.

AME hastalarında hızlandırılmış infüzyon:
Hızlandırılmış ACTILYSE® infüzyonu, akut miyokard enfarktüslü 41,021 hastanın dört trombolitik rejime randomize edildiği uluslararası, çok-merkezli bir araştırmada (GUSTO) incelenmiştir. Eşzamanlı i.v. heparin infüzyonu ile birlikte, 90 dakika süresince 100 mg ACTILYSE® uygulaması, s.c. ya da i.v. heparin ile birlikte 60 dakika süresince 1.5 milyon IU streptokinaz uygulamasına kıyasla, 30 günlük mortalitede azalma ile sonuçlandı (sırasıyla %6.3 ve %7.3). Otuz günlük mortalitede ACTILYSE® ile streptokinaza kıyasla görülen %1'lik mutlak azalma, istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0.007$).

ACTILYSE® ile tedavi edilen hastalarda streptokinaz tedavisindeki hastalara göre, trombolizden 60 ve 90 dakika sonrasında, enfarktüslü damarlarda açıklık oranı daha yüksekti. 180 dakika ve daha uzun sürelerden sonra, açıklık oranlarında her hangi bir farklılık kaydedilmedi.

Yaklaşık 17,000 hasta üzerindeki geniş çaplı bir mortalite araştırmasında (ASSENT 2), alteplaz ve tenekteplazın, mortalitenin azaltılmasında terapötik olarak eşdeğer oldukları gösterilmiştir (her iki tedavi ajanı ile 30 günde %6.2). Tenekteplaz kullanımı, alteplaza kıyasla non-intrakraniyel kanamaların insidansında anlamlı bir azalmayla ilişkiliydi (%26.4'e karşı %28.9, p=0.0003). Kanama riskindeki azalma muhtemelen, tenekteplazın fibrin spesifite düzeyinin yüksek oluşuna ve vücut ağırlığına dayalı uygulama rejimine bağlıdır.

AME hastalarında 3 saatlik infüzyon:
ACTILYSE®'in plasebo ile karşılaştırıldığı çift-kör, randomize bir araştırmada (ASSET çalışması, 5013 hasta), akut miyokard enfarktüsü semptomlarının başlangıcından 5 saat içerisinde ACTILYSE® infüze edilen hastalarda 30 günlük sağkalım, plasebo ile tedavi edilenlere göre daha iyiydi. Bir aylık bütünsel mortalite oranları ACTILYSE® tedavisindeki grupta %7.2 ve plasebo tedavisindeki grupta %9.8 oldu (p = 0.001). Bu yarar, ACTILYSE® tedavisindeki hastalarda 6. ayda (%10.4), plasebo tedavisindeki hastalara (%13.1) kıyasla devam etmekteydi (p = 0.008).

ACTILYSE®'in plasebo ile karşılaştırıldığı çift-kör, randomize bir araştırmada (721 hasta), semptomların başlangıcından 5 saat içerisinde ACTILYSE® infüze edilen hastaların, tedaviden 10-22 gün sonraki ventrikül fonksiyonları, plasebo grubuna kıyasla daha iyileşmiş bulundu; bu çalışmada kontrast ventrikülografi ile ölçülen global ejeksiyon fraksiyonu, sırasıyla %50.7 ile %48.5 idi (p = 0.01). ACTILYSE® ile tedavi edilen hastalarda kümülatif alfa hidroksi bütirat dehidrogenaz (HBD) salınımıyla ölçülen enfarktüs boyutlarında, plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla %19 azalma bulunmaktaydı (p = 0.001). ACTILYSE® ile tedavi edilen hastalar, plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla, anlamlı olarak daha az sayıda kardiyojenik şok (p = 0.02), ventriküler fibrilasyon (p < 0.04) ve perikardit (p = 0.01) atakları geçirdiler. ACTILYSE® tedavisindeki hastalarda 21 günlük mortalite, plasebo tedavisi gören hastalardaki %6.3'e kıyasla, %3.7'ye azalmıştı (tek yanlı p = 0.05). Edinilen veriler bu çalışma için, mortalitede anlamlı bir azalmayı kesin bir şekilde göstermemekle birlikte, ASSET çalışmasının sonuçlarıyla desteklenen bir eğilimi işaret etmektedir.

Semptomların başlangıcından 6 ile 24 saat arasında tedavi gören 5711 AME hastasının yer aldığı plasebo kontrollü bir araştırmada (LATE), 3 saat süreyle 100 mg ACTILYSE® infüzyonu plasebo ile karşılaştırıldı. ACTILYSE® ile, 30 günlük mortalitede %14.1 (%95 GA %0 - 28.1, p >0.05) düzeyinde, anlamlı olmayan bir azalma gözlendi. Semptomların başlangıcından 12 saat içinde tedavi gören hastalar üzerinde, önceden tanımlanmış bir sağkalım analizinde, mortalitede ACTILYSE® lehine %25.6 (%95 GA %6.3 - 45, p = 0.023) düzeyinde anlamlı bir azalma gözlendi.

Pulmoner embolizm hastaları:
Anjiyografi ile belgelendirilmiş akut masif akciğer embolisi olan 63 hastada alteplaz ve ürokinaz ile yürütülen karşılaştırmalı randomize bir araştırmada, her iki tedavi grubunda da, pulmoner embolinin indüklediği pulmoner hipertansiyonda anlamlı bir azalma görüldü. Pulmoner hemodinami, ACTILYSE® ile, ürokinazdan anlamlı derecede daha hızlı bir şekilde düzeldi.
Akut iskemik inme hastaları:
Akut iskemik inme alanında çeşitli çalışmalar yürütülmüştür. NINDS çalışması, üst yaş sınırının olmadığı tek çalışmadır; başka bir deyişle 80 yaşın üzerindeki hastalar da çalışmaya alınmıştır. Bütün diğer randomize araştırmalarda 80 yaşın üzerindeki hastalar çalışma dışı bırakılmıştı.

Dolayısıyla, bu hasta grubundaki tedavi kararları, hasta birey bazında özel bir dikkat gerektirmektedir.

Plasebo kontrollü, çift-kör iki araştırmada (NINDS t-PA İnme Araştırması, Bölüm 1 ve Bölüm 2), ölçülebilir nörolojik defisiti olan ve semptomların başlangıcından 3 saat içerisinde tarama çalışmaları tamamlanarak, çalışma tedavisine başlanabilen hastalar kaydedildi. Semptomatik intrakraniyel hemoraji (SIKH) varlığını dışlamak amacıyla, tedaviden önce bir bilgisayarlı beyin tomografisi (BT) taraması yapıldı. Aynı zamanda, kanama riskiyle ilişkili tabloları olan, minör nörolojik defisitleri olan, çalışma tedavisine başlanmadan önce semptomları hızla düzelen, ya da kan glukozu <50 mg/dL veya >400 mg/dL olan hastalar da çalışma dışında bırakıldı. Hastalar 0.9 mg/kg ACTILYSE® (en fazla 90 mg) ya da plasebo almak üzere randomize edildi. ACTILYSE® başta 1 dakika süreyle dozun %10'u bolus, ve daha sonra kalan miktarın 60 dakika içinde, sürekli intravenöz infüzyonu şeklinde uygulandı.

İlk çalışmada (NINDS – Bölüm 1, n = 291), inme başlangıcından 24 saat sonra nörolojik düzelme değerlendirildi. Primer sonlanım noktası olan, Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Skalası (NIHSS) skorunda 4 puan ya da üzerinde iyileşme veya tam iyileşme (NIHSS skoru = 0) gösteren hastaların oranı, tedavi grupları arasında anlamlı farklılık göstermemekteydi. Barthel İndeksi, Modifiye Rankin Skalası (mRS), Glasgow Sonuçlanım Skalası ve NIHSS inme değerlendirme skalaları kullanılarak yapılan ikinci bir analizde ACTILYSE® ile, 3 aylık sonuçlanımlarda iyileşme olduğu görüldü. İkinci bir çalışmada (NINDS – Bölüm 2, n = 333), primer sonlanım ölçümü olarak, 3 aydaki klinik sonuçlanım değerlendirildi. Elverişli bir sonuçlanım, aşağıdaki dört inme değerlendirme skalası kullanılarak, hiç ya da minimal engellilik şeklinde tanımlanmıştı; Barthel İndeksi (skor ≥95), Modifiye Rankin Skalası (skor ≤1), Glasgow Sonuçlanım Skalası (skor = 1) ve NIHSS (skor ≤1). ACTILYSE® grubunda elverişli bir sonuçlanım için olasılık oranı (OO) 1.7 idi (%95 GA: 1.2 – 2.6). Hiç ya da minimal engellilik (mRS, 0 - 1) gösteren hastaların sayısında plaseboya kıyasla mutlak artış %13 oldu (OO, 1.7; %95 GA: 1.1 – 2.6). Aynı zamanda başka nörolojik ve engellilik skalalarında da ACTILYSE® ile sabit ve tutarlı bir yarar görülmekteydi. İkincil analizlerde, dört inme skalasının hepsinde de medyan skorların gösterdiği şekilde, sabit ve tutarlı fonksiyonel ve nörolojik düzelme olduğu ortaya konuldu. Bu sonuçlar, çalışmanın 1. bölümünde gözlenen 3 aylık tedavi etkileriyle yüksek derecede tutarlılık içindeydi. ACTILYSE® tedavisini izleyerek tüm nedenlere bağlı 90 günlük mortalite, SIKH ve yeni iskemik inme insidansları, ACTILYSE® tedavisinden sonraki 36 saat içerisinde plaseboya kıyasla, semptomatik intrakraniyel hemoraji (NINDS tanımlaması doğrultusunda) insidansında anlamlı bir yükselme varlığına işaret ediyordu (ACTILYSE® %6.4; plasebo %0.65). ACTILYSE® tedavisindeki hastalarda tüm nedenlere bağlı 90 günlük mortalite ya da şiddetli engellilik insidanslarında plaseboya kıyasla artış bulunmamaktaydı (ACTILYSE® %20.5; plasebo %17.3).

Altı büyük randomize klinik araştırma üzerinde yapılan toplu bir analizde (NINDS – Bölüm 1 ve 2, iki ECASS araştırması ve ATLANTIS Bölüm A ve B), ACTILYSE® ya da plasebo ile tedavi edilen hastalardaki engellilik durumu değerlendirildi. Bu analizde ACTILYSE® ile tedaviye kadar olan süre azaldıkça, 3 ayda elverişli bir sonuçlanım alınma olasılığı artmaktaydı. ACTILYSE® ile tedavi edilen hastalarda görülen semptomatik intrakraniyel hemoraji oranı %5.9, kontrollerde ise %1.1 bulundu ($p < 0.0001$), ve bu durum yaş ile ilişkili, ama tedaviye kadar geçen süreyle ilişkili değildi. Bu analiz, ACTILYSE® ile hızla tedavinin, daha iyi 3 aylık sonuçlanımlarla ilişkili olduğunu güçlü bir şekilde doğrulamaktadır. Aynı zamanda terapötik aralığın 4.5 saate kadar uzayabileceğine yönelik kanıt oluşturmaktadır.

Geniş bir gözlemsel çalışmada (SITS-MOST: İnmede Güvenli Tromboliz Uygulaması; İzleme Çalışması / The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke - Monitoring Study), rutin bir

klinik ortamda akut inmenin üç saati içerisinde ACTILYSE® tedavisinin güvenlilik ve etkinliği değerlendirildi ve randomize klinik araştırmalardan (RKA) alınan sonuçlar ile karşılaştırıldı. Bütün hastaların ACTILYSE® Avrupa Kısa Ürün Bilgisi ile uyumlu olması gerekliydi. On dört Avrupa ülkesindeki 285 merkezden 6483 hastaya ilişkin tedavi ve sonuçlanım verileri toplandı. Primer sonlanım ölçümü, 24 saat içerisindeki semptomatik intrakraniyel hemoraji ve 3 aylık mortaliteydi. SITS-MOST çalışmasında bulunan semptomatik intrakraniyel hemoraji (SIKH) oranı, randomize araştırmalarda bildirilen SIKH oranıyla karşılaştırılabilir durumdaydı; SITS-MOST çalışmasında %7.3 (%95 GA 6.7 – 8.0) ve RKA'larda %8.6 (%95 GA 6.1 – 11.1). Mortalite SITS-MOST çalışmasında %11.3 (%95 GA 10.5 – 12.1) iken, RKA'larda %17 (%95 GA 13.9 – 20.7) oldu. SITS-MOST çalışmasının sonuçları, ACTILYSE®'in inme başlangıcından 3 saat içerisindeki rutin klinik kullanımının, randomize klinik araştırmalarda bildirilen ölçüde güvenli olduğunu göstermektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Dağılım, biyotransformasyon ve eliminasyon:
Alteplaz dolaşımdan hızla temizlenir ve esas olarak karaciğerde metabolize edilir (plazma klirensi 550-680 mL/dk). Plazma yarı ömrü $t_{1/2}$ alfa 4-5 dakikadır. Bu değer, uygulamadan 20 dakika sonra, plazmada başlangıçtaki değerin %10'undan daha azının bulunduğu anlamındadır. Derin kompartmanda bulunan geri kalan miktar için, 40 dakika civarında bir beta yarı ömrü ölçülmüştür.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Özel veri bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlar ve ipek maymunlarında yürütülen subkronik toksisite çalışmalarında, yüksek dozlarda kanama eğiliminde artışın dışında, beklenmedik başka hiçbir yan etki bulunmamıştır.

Mutajenik testlerde, mutajenik bir potansiyelin varlığına yönelik hiçbir gösterge elde edilmemiştir.

Gebe hayvanlarda, farmakolojik olarak etkili dozların i.v. infüzyonundan sonra, teratojenik etkiler gözlenmemiştir. Tavşanlarda embriyotoksisite (embriyoletalite, büyüme retardasyonu), 3 mg/kg/gün'ün üzerindeki dozlarla indüklenmiştir. Sıçanlarda 10 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda, peri-post natal gelişim ya da fertilite parametreleri üzerinde hiç etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

L-Arjinin (Ph.Eur.)
Fosforik asit (Ph.Eur.)
Polisorbat 80 (Ph.Eur.)
Steril enjeksiyonluk su (Ph.Eur.)

Ayrıca, üretim prosesinden gelen, eser miktarda gentamisin kalıntısı içerir.

6.2 Geçimsizlikler

Sulandırılarak hazırlanan çözelti, steril fizyolojik serum solüsyonu (% 0.9) ile, mL başına 0.2 mg alteplaz düzeyindeki bir minimal konsantrasyona kadar seyreltilebilir, çünkü çözeltideki bulanıklık dışlanamamaktadır.

Sulandırılarak hazırlanan çözeltide giderek artan bulanıklık nedeniyle, steril enjeksiyonluk su ile daha da seyreltim ya da karbonhidratlı solüsyonların kullanılması önerilmemektedir.

ACTILYSE®, aynı infüzyon flakonu ya da aynı venöz hat içerisinde, diğer ilaçlarla (heparin ile bile) karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

ACTILYSE® 50 mg flakonun raf ömrü 36 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Liyofilize maddeyi ışıktan koruyunuz.
25°C'in altında saklayınız.

Sulandırılarak hazırlanmış çözelti
Sulandırılarak hazırlanmış çözelti buzdolabında 24 saate kadar; 25 °C'yi aşmayan oda sıcaklığında ise 8 saate kadar saklanabilir.

Mikrobiyolojik bir bakış açısıyla ürün, sulandırılarak hazırlandıktan hemen sonra kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmaz ise, kullanım-sırası saklama süreleri ve kullanımdan önceki koşullar, kullanıcının sorumluluğundadır ve normal olarak, 2 - 8 °C'de 24 saatten daha uzun olmamalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

ACTILYSE® 50 mg flakon ambalajı; steril, silikonize, gri renkte butil-liyofilizasyon-tipi tıpa ile aluminyum/plastik malzemesinden yapılmış yeşil renkli flip-off başlığı ve içerisinde liyofilize madde bulunan 50 mL'lik 1 adet steril, Tip I renksiz borasilikat cam flakon + gri renkte kauçuk tıpa ile aluminyum/plastik malzemesinden yapılmış mavi renkli flip-off başlığı ve içerisinde enjeksiyonluk su bulunan, 50 mL'lik 1 adet Tip I renksiz enjeksiyonluk flakon + 1 adet transfer kanülü içermektedir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

Hazırlama ve uygulama talimatları:
ACTILYSE® 50 mg kuru madde enjeksiyon flakonunun içeriği, aseptik koşullar altında, 50 mL steril enjeksiyonluk su ile çözülerek, mL başına 1 mg'lık bir alteplaz konsantrasyonu elde edilir. Bu amaç için, ambalaj içerisine bir adet transfer kanülü eklenmiştir.

Karşılık gelen miktarlardaki toz ve çözücüyü kullanarak ürünü hazırlarken, karışım tamamen çözününceye kadar, yalnızca hafif hareketlerle çalkalanmalıdır. Köpük oluşmasını önlemek için, kuvvetli çalkalamadan kaçınılmalıdır.

Sulandırılarak hazırlanan preparat şeffaftır ve renksiz ile soluk sarı arasındadır. Uygulamadan önce, parçacıklar ve renk yönüyle, görsel olarak incelenmelidir. Çözelti enjeksiyonluk steril sodyum klorür 9 mg/mL solüsyonu (% 0.9) ile, minimal 0.2 mg/mL'lik bir konsantrasyona kadar seyreltilebilir.

Sulandırılarak hazırlanan çözeltinin steril enjeksiyonluk su ile daha fazla seyreltilmesi, ya da genel olarak, örn. dekstroz gibi karbonhidratlı infüzyon solüsyonlarının kullanılması önerilmemektedir.

ACTILYSE®, aynı infüzyon flakonu ya da aynı venöz hat içerisinde, diğer ilaçlarla (heparin ile bile) karıştırılmamalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Boehringer Ingelheim İlaç Ticaret A.Ş.
Eski Büyükdere Cad., USO Center
No: 61, K: 13-14
34398 - Maslak, İSTANBUL

Tel: (0 212) 329 1100 Faks: (0 212) 329 1101

8. RUHSAT NUMARASI

116/79

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

07.12.2004

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Ocak 2010