

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Actilyse 50 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala s praškom vsebuje 50 mg alteplaze (kar ustreza 29.000.000 i.e.).

Alteplaza je izdelana s tehnologijo rekombinantne DNA na celični liniji ovarijskih celic kitajskega hrčka. Specifična aktivnost tovarniške referenčne alteplaze je 580.000 i.e./mg. To je potrdila primerjava z drugim mednarodnim standardom Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) za t-PA. Specifikacija za specifično aktivnost alteplaze je 522.000 do 696.000 i.e./mg.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Prašek je v obliki brezbarvnega do svetlo rumenega kolača liofilizata. Rekonstituirano zdravilo je prozorna in brezbarvna do svetlo rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Trombolitično zdravljenje pri akutnem miokardnem infarktu

- 90-minutna (pospešena) shema odmerjanja (glejte poglavje 4.2): za bolnike, ki jih začnemo zdraviti v 6 urah po pojavu simptomov;
- 3-urna shema odmerjanja (glejte poglavje 4.2): za bolnike, ki jih začnemo zdraviti v 6 do 12 urah po pojavu simptomov, če je bila diagnoza nedvoumno potrjena.

Za zdravilo Actilyse je dokazano, da zmanjša 30-dnevno umrljivost pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom.

Trombolitično zdravljenje pri akutni masivni pljučni emboliji s hemodinamično nestabilnostjo

Kadar je le možno, moramo diagnozo potrditi z objektivno preiskavo, npr. s pljučno angiografijo ali z neinvazivnimi diagnostičnimi preiskavami, kot je slikanje pljuč.

V povezavi s pljučno embolijo ni dokazov za pozitivne učinke na umrljivost in pozno obolevnost.

Fibrinolitično zdravljenje akutne ishemične možganske kapi

Zdravljenje je treba začeti čim prej, najpozneje pa v obdobju 4,5 ure po pojavu simptomov kapi in po izključitvi intrakranialne krvavitve s primernimi tehnikami slikanja (npr. kranialna računalniška tomografija ali druge diagnostične metode slikanja, ki so občutljive na prisotnost krvavitev). Učinek zdravljenja je odvisen od časa, tako da zgodnje zdravljenje poveča možnost ugodnega izida.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Bolnik mora prejeti zdravilo Actilyse čim prej po pojavu simptomov. Za odmerjanje upoštevajte naslednja navodila.

Akutni miokardni infarkt

Odmerjanje

a) 90-minutna (pospešena) shema odmerjanja za bolnike z akutnim miokardnim infarktom, ki jih začnemo zdraviti v 6 urah po pojavu simptomov.

Bolniki s telesno maso ≥ 65 kg:

	Volumen, ki ga je potrebno dodati glede na koncentracijo alteplaze	
	1 mg/ml	2 mg/ml
15 mg v intravenski bolusni injekciji, takoj nato sledi	15 ml	7,5 ml
50 mg v intravenski infuziji s konstantno hitrostjo v prvih 30 minutah, takoj nato pa	50 ml	25 ml
35 mg v intravenski infuziji s konstantno hitrostjo v 60 minutah, dokler ne dosežemo največjega skupnega odmerka 100 mg	35 ml	17,5 ml

Bolnikom s telesno maso < 65 kg moramo skupni odmerek prilagoditi telesni masi po naslednji shemi:

	Volumen, ki ga je potrebno dodati glede na koncentracijo alteplaze	
	1 mg/ml	2 mg/ml
15 mg v intravenski bolusni injekciji, takoj nato sledi	15 ml	7,5 ml
0,75 mg/kg telesne mase v intravenski infuziji s konstantno hitrostjo v prvih 30 minutah, takoj nato pa	0,75 ml/kg telesne mase	0,375 ml/kg telesne mase
0,5 mg/kg telesne mase v intravenski infuziji s konstantno hitrostjo v 60 minutah	0,5 ml/kg telesne mase	0,25 ml/kg telesne mase

b) 3-urna shema odmerjanja za bolnike z akutnim miokardnim infarktom, ki jih začnemo zdraviti v 6 do 12 urah po pojavu simptomov.

Bolniki s telesno maso ≥ 65 kg:

	Volumen, ki ga je potrebno dodati glede na koncentracijo alteplaze	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg v intravenski bolusni injekciji, takoj nato sledi	10 ml	5 ml
50 mg v intravenski infuziji s konstantno hitrostjo v prvi uri, takoj nato pa	50 ml	25 ml
40 mg v intravenski infuziji s konstantno hitrostjo v 2 urah, dokler ne dosežemo največjega skupnega odmerka 100 mg	40 ml	20 ml

Pri bolnikih s telesno maso < 65 kg:

Volumen, ki ga je potrebno dodati

	glede na koncentracijo alteplaze	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg v intravenski bolusni injekciji, takoj nato sledi	10 ml	5 ml
intravenska infuzija s konstantno hitrostjo v 3 urah, dokler ne dosežemo največjega skupnega odmerka 1,5 mg/kg telesne mase	1,5 ml/kg telesne mase	0,75 ml/kg telesne mase

Dodatno zdravljenje:

Antitrombotično dodatno zdravljenje se v skladu s sedanjimi mednarodnimi smernicami priporoča za zdravljenje bolnikov z miokardnim infarktom z elevacijo spojnice ST.

Način uporabe:

Rekonstituirana raztopina je za intravensko aplikacijo in takojšno uporabo.

Viale po 2 mg alteplaze niso namenjene za to indikacijo. Navodila za rekonstitucijo raztopine pred uporabo so v poglavju 6.6.

Akutna masivna pljučna embolija

Odmerjanje

Pri bolnikih s telesno maso ≥ 65 kg:

Bolnik mora prejeti skupni odmerek 100 mg v dveh urah. Največ izkušenj je na voljo pri naslednji shemi odmerjanja:

	Volumen, ki ga je potrebno dodati glede na koncentracijo alteplaze	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg v intravenski bolusni injekciji v 1 do 2 minutah, takoj nato sledi	10 ml	5 ml
90 mg v intravenski infuziji s konstantno hitrostjo v 2 urah, dokler ne dosežemo največjega skupnega odmerka 100 mg	90 ml	45 ml

Pri bolnikih s telesno maso < 65 kg:

	Volumen, ki ga je potrebno dodati glede na koncentracijo alteplaze	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg v intravenski bolusni injekciji v 1 do 2 minutah, takoj nato sledi	10 ml	5 ml
intravenska infuzija s konstantno hitrostjo v 2 urah, dokler ne dosežemo največjega skupnega odmerka 1,5 mg/kg telesne mase	1,5 ml/kg telesne mase	0,75 ml/kg telesne mase

Dodatno zdravljenje:

Po zdravljenju z zdravilom Actilyse začnemo dajati heparin (ali ga ponovno uvedemo), ko so vrednosti aPTČ (aktivirani delni tromboplastinski čas) manjše od dvakratne zgornje meje normalnih vrednosti. Infuzijo prilagajamo tako, da se vzdržuje aPTČ med 50 do 70 sekund (1,5- do 2,5-kratna referenčna vrednost).

Način uporabe:

Rekonstituirana raztopina je za intravensko aplikacijo in takojšnjo uporabo.

Viale po 2 mg alteplaze niso namenjene za to indikacijo. Navodila za rekonstitucijo raztopine pred uporabo so v poglavju 6.6.

Akutna ishemična možganska kap

Zdravljenje se sme izvajati le pod odgovornostjo in nadaljnjim nadzorom zdravnika specialista, ki je usposobljen za zdravljenje bolnikov z možgansko-žilnimi boleznimi (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Zdravljenje z zdravilom Actilyse je treba začeti čim prej v obdobju 4,5 ur po pojavu simptomov (glejte poglavje 4.4). Pri uporabi zdravila Actilyse dlje kot 4,5 ure po pojavu simptomov je bilo ugotovljeno negativno razmerje korist/tveganje, zato takrat uporaba ni dovoljena (glejte poglavje 5.1).

Odmerjanje

Priporočeni skupni odmerek je 0,9 mg alteplaze/kg telesne mase (največ 90 mg), začne se z 10 % skupnega odmerka v začetni intravenski bolusni injekciji, takoj nato sledi preostanek skupnega odmerka v intravenski infuziji v 60 minutah.

TABELA ODMERJANJA ZA AKUTNI MIOKARDNI INFARKT			
Z uporabo priporočene standardne koncentracije 1 mg/ml je volumen (ml), ki ga je potrebno uporabiti enak priporočeni vrednosti odmerjanja (mg)			
telesna masa (kg)	skupni odmerek (mg)	odmerek bolusa (mg)	odmerek infuzije*
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

--	--	--	--

*podano v koncentraciji 1 mg/ml v 60 minutah kot infuzija s konstantno hitrostjo.

Dodatno zdravljenje:

Varnost in učinkovitost te sheme odmerjanja ob sočasnem dajanju heparina ali zaviralcev agregacije trombocitov, kot je acetilsalicilna kislina, prvih 24 ur po pojavu simptomov še nista povsem raziskani. Tako da prvih 24 ur po uporabi zdravila Actilyse ne uporabimo intravenskega heparina ali zaviralcev agregacije trombocitov, kot je acetilsalicilna kislina, zaradi povečanega tveganja za krvavitev. Če je heparin potreben za druge indikacije (npr. preprečitev globoke venske tromboze), odmerek ne sme prekoračiti 10.000 i.e. subkutano na dan.

Način uporabe:

Rekonstituirana raztopina je za intravensko aplikacijo in takojšno uporabo.

Viale po 2 mg alteplaze niso namenjene za to indikacijo. Navodila za rekonstitucijo raztopine pred uporabo so v poglavju 6.6.

Pediatrična populacija

Izkušnje z uporabo zdravila Actilyse pri otrocih in mladostnikih so omejene. Zdravilo Actilyse je kontraindicirano za zdravljenje akutne ishemične možganske kapi pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let (glejte poglavje 4.3). Odmerek za mladostnike, stare med 16 in 17 let, je enak kot pri odraslih (glejte poglavje 4.4 za priporočila o uporabi tehnik predhodnega slikanja).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Kontraindikacije pri akutnem miokardnem infarktu, akutni masivni pljučni emboliji in akutni ishemični možganski kapi:

Zdravilo Actilyse je kontraindicirano pri stanjih z velikim tveganjem za krvavitve, kot so:

- signifikantna motnja krvavenja ali takšna motnja v preteklih 6 mesecih,
- znana hemoragična diateza,
- bolniki, ki prejema učinkovito terapijo s peroralnimi antikoagulantami (npr. natrijev varfarinat z INR > 1,3) (glejte poglavje 4.4);
- manifestna ali nedavna huda ali nevarna krvavitev,
- intrakranialna krvavitev v anamnezi ali sum nanjo,
- sum na subarahnoidno krvavitev ali stanje po subarahnoidni krvavitvi zaradi anevrizme,
- poškodba osrednjega živčnega sistema v anamnezi (novotvorba, anevrizma, intrakranialni ali spinalni operativni poseg),
- nedavna (pred manj kot 10 dnevi) zunanja masaža srca po poškodbi, nedavni porod, nedavna punkcija nestisljive krvne žile (npr. punkcija subklavijske ali jugularne vene);
- huda, nenadzorovana arterijska hipertenzija;
- bakterijski endokarditis, perikarditis;
- akutni pankreatitis,
- dokumentirana ulkusna bolezen prebavil v preteklih 3 mesecih, ezofagealne varice, arterijske anevrizme, arterijske ali venske malformacije;
- novotvorba s povečanim tveganjem krvavitve,
- huda jetrna bolezen, vključno z jetrno odpovedjo, cirozo, portalno hipertenzijo (varice v požiralniku) in aktivnim hepatitisom;
- večja operacija ali poškodba v preteklih 3 mesecih.

Dodatne kontraindikacije pri akutnem miokardnem infarktu:

- znana anamneza hemoragične možganske kapi ali možganska kap neznanega izvora,
- znana anamneza ishemične možganske kapi ali prehodne ishemične atake (TIA) v preteklih 6 mesecih, z izjemo akutne ishemične možganske kapi v obdobju 4,5 ure.

Dodatne kontraindikacije pri akutni masivni pljučni emboliji:

- znana anamneza hemoragične možganske kapi ali možganska kap neznanega izvora,
- znana anamneza ishemične možganske kapi ali prehodne ishemične atake (TIA) v preteklih 6 mesecih, z izjemo akutne ishemične možganske kapi v obdobju 4,5 ure.

Dodatne kontraindikacije pri akutni ishemični možganski kapi:

- simptomi ishemičnega napada, ki se začnejo več kot 4,5 ure pred začetkom infuzije, ali simptomi, za katere ni znano, kdaj so se začeli, vendar obstaja možnost, da so se začeli pred več kot 4,5 ure (glejte poglavje 5.1);
- manjši nevrološki primanjkljaj ali hitro izboljšanje simptomov pred začetkom infuzije,
- huda kap glede na klinično oceno (npr. NIHSS > 25) in/ali izvid ustrezne tehnike slikanja,
- konvulzije ob pojavu možganske kapi,
- znaki intrakranialne krvavitve na sliki računalniške tomografije,
- simptomi, ki kažejo na subarahnoidno krvavitev, celo kadar je slika računalniške tomografije normalna;

dajanje heparina v preteklih 48 urah in trombolitični čas nad zgornjo mejo normalne vrednosti za laboratorij,

- bolniki, ki so že imeli možgansko kap ob sočasni sladkorni bolezni;
- možganska kap v preteklih 3 mesecih,
- število trombocitov pod $100.000/\text{mm}^3$,
- sistolični krvni tlak > 185 mm Hg ali diastolični > 110 mm Hg, ali agresivno zdravljenje; (intravenska farmakoterapija) za zmanjšanje krvnega tlaka do teh mejnih vrednosti,
- raven glukoze v krvi < 50 mg/dl ali > 400 mg/dl (< 2,8mM ali > 22,2mM).

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Zdravilo Actilyse ni indicirano za zdravljenje akutne ishemične kapi pri otrocih, mlajših od 16 let (za mladostnike, stare 16 let ali več, glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Ustrezno velikost pakiranja alteplaze je potrebno glede na namen uporabe skrbno izbrati.

Viala po 2 mg alteplaze ni primerna za indikacije: akutni miokardni infarkt, akutna masivna pljučna embolija ali akutna ishemična možganska kap (zaradi nevarnosti močno premajhnega odmerjanja).

Tem indikacijam so namenjene samo viala po 50 mg.

Trombolitično ali fibrinolitico zdravljenje moramo ustrezno spremljati. Za uporabo zdravila Actilyse odgovarjajo in jo spremljajo le zdravniki, ki so usposobljeni za trombolitično zdravljenje in imajo z njim izkušnje ter na voljo opremo za njegovo spremljanje. Med dajanjem zdravila Actilyse je priporočljivo imeti na voljo standardno opremo in zdravila za oživljanje.

Preobčutljivost

Z zdravilom Actilyse povezane imunsko pogojene preobčutljivostne reakcije so lahko povzročene z učinkovino alteplaza ali katerokoli pomožno snovjo.

Po zdravljenju niso opazili nastajanja trajnih protiteles proti molekuli rekombinantnega humanega tkivnega aktivatorja plazminogena. S ponovljenim dajanjem zdravila Actilyse ni sistemskih izkušenj.

Obstaja tudi tveganje za preobčutljivostne reakcije, sprožene preko neimunološkega mehanizma. Angioedem predstavlja najpogostejšo preobčutljivostno reakcijo, o kateri so poročali pri jemanju zdravila Actilyse. Tveganje se lahko poveča pri indikaciji akutne ishemične možganske kapi in/ali pri sočasnem zdravljenju z zaviralci ACE (glejte poglavje 4.5). Bolnike, ki se zdravijo zaradi katerekoli odobrene indikacije, je potrebno spremljati glede pojava angioedema med in 24 ur po infuziji.

Če se pojavi huda preobčutljivostna reakcija (npr. angioedem), je treba dajanje infuzije prekiniti in takoj uvesti ustrezno zdravljenje. To lahko vključuje intubacijo.

Krvavitve

Najpogostejši zaplet, ki se lahko pojavi med zdravljenjem z zdravilom Actilyse je krvavitev. Sočasna uporaba drugih učinkovin, ki vplivajo na koagulacijo ali delovanje trombocitov, lahko prispeva k nastanku krvavitve. Ker se med jemanjem zdravila Actilyse razgrajuje fibrin, lahko pride do krvavitve iz svežih vbodnih mest. Tako je treba biti pri trombolitičnem zdravljenju zelo pozoren na vsa taka mesta (vključno s tistimi, ki se pojavijo po vstavitvi katetra, arterijski in venski punkciji in vbodu z iglo). Med zdravljenjem z zdravilom Actilyse se je pri bolniku treba izogibati uporabi trdih katetrov, intramuskularnih injekcij in vseh postopkov, ki niso nujno potrebni.

Če pride do potencialno nevarne krvavitve, zlasti cerebralne, moramo fibrinolitično zdravljenje ukiniti in nemudoma prenehati sočasno zdravljenje s heparinom. Vendar koagulacijskih faktorjev zaradi kratke razpolovne dobe in minimalnega učinka na sistemske koagulacijske faktorje na splošno ni treba nadomeščati. Pri večini bolnikov s krvavitvijo lahko stanje obvladamo s prekinitvijo trombolitičnega in antikoagulacijskega zdravljenja, z nadomeščanjem volumna in s pritiskom roke na nekompetentno žilo. O uvedbi protamina je treba presoditi, če je bil heparin uporabljen v 4 urah od začetka krvavitve. Pri redkih bolnikih, ki se na te konservativne ukrepe ne odzivajo, je lahko indicirana preudarna uporaba transfuzijskih pripravkov. Presoditi je treba o transfuziji krioprecipitata, sveže zamrznjene plazme in trombocitov ter po vsakem dajanju stanje klinično in laboratorijsko ponovno oceniti. Pri infuziji krioprecipitata je treba poskušati doseči ciljno raven fibrinogena 1 g/l. Protifibrinolitična zdravila uporabimo kot zadnjo možnost.

Pri starejših bolnikih obstaja povečano tveganje za intrakranialne krvavitve, zato je treba pri njih skrbno presoditi glede razmerja tveganja in koristi.

Kot pri vseh trombolitikih je treba posebno skrbno presoditi o pričakovani koristi zdravljenja glede na možno tveganje, zlasti pri bolnikih:

- z nedavnimi majhnimi poškodbami, npr. zaradi biopsije, punkcije večjih žil, intramuskularnih injekcij, srčne masaže za oživljanje;
- s stanji, pri katerih je povečana nevarnost krvavitve, in ki niso omenjena v poglavju 4.3.

Bolniki, ki prejemajo peroralno antikoagulantno zdravljenje:

O uporabi zdravila Actilyse lahko presodite glede na odmerjanje ali čas zadnjega prejetega odmerka antikoagulantna, ker je takrat malo verjetno, da bi njegov rezidualni učinek še trajal. To potrди odsotnost klinično pomembnega delovanja na koagulantni sistem, ki je bila ugotovljena z ustreznim preizkusom ali preizkusi antikoagulantne aktivnosti uporabljenega zdravila ali drugih tozadevnih zdravil (npr. vrednost INR \leq 1,3 za antagoniste vitamina K ali drugi relevantni preizkusi za druge peroralne antikoagulate, določeni znotraj območja zgornje normalne vrednosti).

Pediatrična populacija

Za uporabo zdravila Actilyse pri otrocih in mladostnikih so na voljo le omejene izkušnje.

Pri obravnavi zdravljenja akutne ishemične kapi z zdravilom Actilyse pri skrbno izbranih mladostnikih, starih 16 let ali več, je treba natančno pretehtati koristi in tveganja na individualni osnovi in se po potrebi pogovoriti z bolnikom in njegovimi starši/skrbniki. Mladostnike, ki so stari 16 let ali več, je treba zdraviti skladno z navodili za uporabo za odrasle po slikanju z ustreznimi tehnikami, da bi izključili mimiko kapi in potrdili arterijsko okluzivno bolezen, ki se ujema z nevrološkim primanjkljajem (glejte poglavje 5.1).

Dodatna posebna opozorila in previdnostni ukrepi pri akutnem miokardnem infarktu in akutni masivni pljučni emboliji:

Večjih odmerkov kot 100 mg alteplaze ne smemo uporabiti, ker so jih povezovali z dodatnim povečanjem pogostnosti intrakranialnih krvavitev. Zato moramo posebno skrbno paziti, da je odmerek infundirane alteplaze takšen, kot je opisano v poglavju 4.2.

O pričakovani koristi zdravljenja glede na možno tveganje je treba posebno skrbno presoditi, zlasti pri bolnikih s sistoličnim krvnim tlakom > 160 mm Hg (glejte poglavje 4.3) in starejših bolnikih, saj se tveganje za intracerebralno krvavitev s staranjem lahko poveča. Ker je terapevtski učinek pozitiven tudi pri starejših bolnikih, je treba zelo skrbno oceniti razmerje med koristjo in tveganjem.

Antagonisti GPIIb/IIIa:

Sočasna uporaba antagonistov GPIIb/IIIa poveča nevarnost krvavitve.

Dodatna posebna opozorila in previdnostni ukrepi pri akutnem miokardnem infarktu

Aritmije:

Koronarna tromboliza lahko povzroči aritmijo, ki je povezana z reperfuzijo.

Reperfuzijske aritmije lahko povzročijo srčni zastoj, lahko so življenjsko nevarne in zahtevajo uporabo konvencionalnih antiaritmičnih terapij.

Trombembolija:

Uporaba trombolitikov lahko poveča tveganje za nastanek trombemboličnih dogodkov pri bolnikih s krvnimi strdki v levem srčnem preddvoru, kot sta mitralna stenoza ali atrijska fibrilacija.

Dodatna posebna opozorila in previdnostni ukrepi pri akutni ishemični možganski kapi:

Posebni previdnostni ukrepi:

Za zdravljenje odgovarja in ga spremlja le zdravnik, ki je usposobljen in izkušen za zdravljenje bolnikov z možgansko-žilnimi boleznimi. Za določitev indikacije zdravljenja je potrebno presoditi o uporabi ustrezne diagnostike na daljavo (glejte poglavje 4.1).

Posebna opozorila/bolezenska stanja, pri katerih je razmerje med koristjo in tveganjem zmanjšano:

Intracerebralna krvavitev predstavlja glavni neželeni učinek pri zdravljenju akutne ishemične možganske kapi (pri do 15 % bolnikov brez povečanja celokupne smrtnosti in brez relevantnega povečanja celokupne smrtnosti in hude invalidnosti skupaj; na modificirani Rankinovi lestvici [mRS] dosežata stopnji 5 in 6).

V primerjavi z drugimi indikacijami je pri bolnikih z akutno ishemično možgansko kapjo, ki jih zdravimo z zdravilom Actilyse, znatno povečano tveganje intrakranialne krvavitve, ker prevladujejo krvavitve v predel infarkta. To velja zlasti v naslednjih primerih:

- pri vseh stanjih, naštetih v poglavju 4.3 in na splošno pri vseh stanjih z velikim tveganjem krvavitve;
- ko se čas zdravljenja od pojava simptomov možganske kapi podaljša, se dejanska klinična korist zmanjša. Zato z dajanjem zdravila Actilyse ne smemo odlašati;
- pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z acetilsalicilno kislino, je lahko povečano tveganje intracerebralne krvavitve, zlasti kadar je zdravljenje z zdravilom Actilyse odloženo;
- starejši bolniki (nad 80 let) imajo lahko v primerjavi z mlajšimi bolniki nekoliko slabši izid neodvisnega zdravljenja. Prav tako je pri njih bolj verjetno, da imajo več hudih kapi, kar gre povezati z večjim absolutnim tveganjem možganske krvavitve bolnikov, ki so prejeli trombolitično zdravljenje, v primerjavi z milejšimi oblikami kapi pri bolnikih, ki so ali niso prejeli trombolitičnega zdravljenja. Čeprav podatki, ki so na voljo, kažejo, da so dejanske koristi pri bolnikih, starejših od 80 let, manjše v primerjavi z mlajšimi bolniki, lahko zdravilo Actilyse uporabljamo pri bolnikih, starejših od 80 let, glede na individualno razmerje med koristmi in

tveganji (glejte poglavje 5.1). Starejše bolnike je treba zelo previdno izbrati in pri tem upoštevati splošno zdravstveno in nevrološko stanje;

- koristi zdravljenja so manjše pri bolnikih, ki so že imeli kap (glejte tudi poglavje 4.3) ali pri tistih z ugotovljeno nenadzorovano sladkorno boleznijo. Tako je razmerje med koristmi in tveganji pri teh bolnikih manj ugodno, toda kljub temu pozitivno;
- pri bolnikih z zelo blago kapjo tveganja pretehtajo pričakovane koristi (glejte poglavje 4.3),
- bolniki z zelo hudo kapjo imajo večje tveganje možganske krvavitve in smrti, in jih ne smemo zdraviti (glejte poglavje 4.3);
- bolniki z obsežnimi infarkti imajo večje tveganje slabih izidov, vključno s hudo krvavitvijo in smrtjo. Pri teh bolnikih je treba temeljito preučiti razmerje med koristmi in tveganji;
- pri bolnikih s kapjo verjetnost dobrih izidov upada z daljšanjem časa od pojava simptomov do zdravljenja, s staranjem, večanjem resnosti kapi in večanjem ravni krvnega sladkorja ob sprejemu, medtem ko verjetnost hude invalidnosti in smrti ali simptomatičnih intrakranialnih krvavitev raste, neodvisno od zdravljenja.

Z zdravljenjem ne smemo začeti kasneje kot 4,5 ure po nastopu simptomov zaradi neugodnega razmerja med koristjo in tveganjem, predvsem na osnovi naslednjih dejavnikov:

- pozitivni učinki zdravljenja sčasoma upadajo,
- stopnja umrljivosti se poveča, še zlasti pri pacientih, ki so se že zdravili z acetilsalicilno kislino;
- povečano tveganje za pojav simptomatskih krvavitev.

Spremljanje krvnega tlaka:

Kaže, da je spremljanje krvnega tlaka med dajanjem zdravila in nato do 24 ur upravičeno; če je sistolični krvni tlak > 180 mm Hg ali diastolični krvni tlak > 105 mm Hg, je priporočljivo tudi intravensko antihipertenzivno zdravljenje.

Druga posebna opozorila:

Reperfuzija ishemičnega predela lahko povzroči cerebralni edem v predelu infarkta.

Zaradi povečanega tveganja krvavitve 24 ur po trombolizi z alteplazo ne smemo uvesti zdravljenja z zaviralci agregacije trombocitov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Uradne študije o medsebojnem delovanju zdravila Actilyse in zdravil, ki jih običajno uporabljamo pri zdravljenju bolnikov z akutnim miokardnim infarkt, niso bile izvedene.

Zdravila, ki vplivajo na koagulacijo/delovanje trombocitov

Tveganje krvavitve se poveča pri dajanju kumarinskih derivatov, peroralnih antikoagulantov, zaviralcev agregacije trombocitov, nefrakcioniranega heparina ali nizkomolekularnega heparina ali zdravilnih učinkovin, ki preprečujejo koagulacijo (pred zdravljenjem z zdravilom Actilyse, med njim ali prvih 24 ur po njem) (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Zaviralci ACE

Sočasno zdravljenje z zaviralci ACE lahko poveča tveganje pojava preobčutljivostne reakcije (glejte poglavje 4.4).

Pri sočasni uporabi antagonistov GPIIb/IIIa se poveča nevarnost krvavitve.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi alteplaze pri nosečnicah je na voljo malo podatkov. V nekliničnih študijah so odmerki alteplaze, ki so bili večji od odmerkov za človeka, povzročili nezrelost zarodka in/ali embriotoksičnost, ki je bila posledica znanega farmakološkega delovanja zdravila. Alteplaza ne velja za teratogeno (glejte poglavje 5.3).

Pri akutni življenjske ogrožujoči bolezni moramo oceniti korist zdravljenja glede na možno tveganje.

Dojenje

Ni znano, ali se alteplaza izloča v materino mleko, in ni dovolj podatkov o izločanju alteplaze v mleko pri živalih.

Pri uporabi zdravila Actilyse pri doječih ženskah je potrebna previdnost. Odločiti se je treba, ali je potrebno prekiniti dojenje v prvih 24 urah po uporabi zdravila Actilyse.

Plodnost

Za zdravilo Actilyse ni na voljo kliničnih podatkov o vplivu na plodnost. Alteplaza v nekliničnih študijah ni imela škodljivega vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostnejši z zdravilom Actilyse povezani neželeni učinek je krvavitev, ki povzroči padeč vrednosti hematokrita in/ali hemoglobina.

Neželeni učinki so navedeni spodaj po pogostnosti in organskih sistemih. Pogostnost neželenih učinkov je razvrščena na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Z izjemo intracerebralne/intrakranialne krvavitve kot neželenega učinka pri indikaciji možganska kap in reperfuzijskih aritmij pri indikaciji akutni miokardni infarkt ni medicinske podlage, na osnovi katere bi lahko predvidevali, da se profil neželenih učinkov zdravila Actilyse pri indikacijah akutna masivna pljučna embolija in akutna ishemična možganska kap kakovostno in količinsko razlikuje od profila pri indikaciji akutni miokardni infarkt.

Tabela 1: Neželeni učinki pri akutnem miokardnem infarktu, akutni masivni pljučni emboliji in akutni ishemični možganski kapi

Organski sistem	Neželeni učinki
Krvavitev	
zelo pogosti	intracerebralna krvavitev predstavlja najpomembnejšo neželjeno reakcijo pri zdravljenju akutne ishemične kapi vse krvavitve, vključno z navedenimi v tej tabeli, npr. intrakranialne in neintrakranialne (ICH in ne-ICH)
pogosti	intracerebralna krvavitev (npr. cerebralna krvavitev, cerebralni hematoma, hemoragična možganska kap, hemoragična transformacija možganske kapi, intrakranialni hematoma, subarahnoidna krvavitev) med zdravljenjem akutne ishemične kapi in akutne masivne pljučne embolije krvavitev iz grla (žrela)

	<p>krvavitev iz prebavil (npr. krvavitev v želodcu, krvavitev želodčne razjede, krvavitev v zadnjiku, hematemeza, melena, krvavitev v ustni votlini, krvavitev dlesni)</p> <p>ekhimoza</p> <p>krvavitev v sečilih in rodilih (npr. hematurija, krvavitev iz sečil)</p> <p>krvavitev na mestu vboda (krvavitev na mestu punkcije, hematoma na mestu namestitve katetra, krvavitev na mestu namestitve katetra)</p>
občasni	<p>krvavitev v pljučih (npr. hemoptiza, hemotoraks, krvavitev iz dihalnih poti)</p> <p>epistaksa</p> <p>krvavitev iz ušesa</p>
redki	<p>očesna krvavitev</p> <p>perikardialna krvavitev</p> <p>retroperitonealna krvavitev (npr. retroperitonealni hematoma)</p>
neznana pogostnost***	krvavitev v parenhimskih organih (npr. krvavitev v jetrih)
Bolezni imunskega sistema*	
redki	preobčutljivostne reakcije (npr. izpuščaj, urtikarija, bronhospazem, angioedem, hipotenzija, šok)*
zelo redki	resna anafilaksija
Bolezni živčevja	
zelo redki	dogodki, povezani z živčnim sistemom (npr. epileptični napad, konvulzija, afazija, govorna motnja, delirij, akutni možganski sindrom, agitacija, zmedenost, depresija, psihoza), pogosto ob sočasnih ishemičnih ali hemoragičnih cerebrovaskularnih dogodkih
Srčne bolezni**	
zelo pogosti	ponavljajoča se ishemija/angina pectoris, hipotenzija in srčna odpoved/pljučni edem
pogosti	srčni zastoj, kardiogeni šok in ponovni infarkt
občasni	<p>reperfuzijske aritmije (npr. aritmija, ekstrasistole, atrioventrikularni blok prve stopnje do popolnega, atrijska fibrilacija/plapolanje atrijskih, bradikardija, tahikardija, ventrikularna aritmija, ventrikularna tahikardija/fibrilacija, elektromehanična disociacija [EMD])</p> <p>mitralna regurgitacija, pljučna embolija, druga sistemska embolija/cerebralna embolija, ventrikularni septalni defekt</p>
Žilne bolezni	

redki	embolija, ki lahko povzroči spremembe v prizadetih organih
Bolezni prebavil	
redki	navzea
neznana pogostnost ***	bruhanje
Preiskave	
občasni	znižan krvni tlak
neznana pogostnost ***	zvišana telesna temperatura
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	
neznana pogostnost ***	maščobna embolija (embolija s kristali holesterola), ki lahko povzroči spremembe v prizadetih organih
Kirurški in drugi medicinski posegi	
neznana***	transfuzije krvi (potrebne)

* Glejte poglavji 4.4 in 4.5.

**Srčne bolezni

Tako kot pri drugih trombolitikih so poročali o dogodkih, navedenih v ustreznih poglavjih, kot posledici miokardnega infarkta in/ali dajanja trombolitika. Našteti srčni dogodki so lahko življenjsko nevarni in lahko povzročijo smrt.

***Izračun pogostnosti

Neželeni dogodek so zasledili v obdobju po začetku trženja zdravila. S 95-odstotno zanesljivostjo je po pogostnosti med »redkimi« neželenimi dogodki ali je njegova pogostnost še manjša. Pogostnosti natančno ni mogoče določiti, ker dogodek ni naveden v zbirki podatkov iz kliničnih preskušanj, ki vsebuje podatke o 8299 bolnikih.

Pri bolnikih, ki so imeli možgansko kap (tudi intrakranialno krvavitev) in druge resne krvavitve, poročajo o smrtnih izidih in trajni invalidnosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Če je največji priporočeni odmerek prekoračen, je s tem povečano tveganje za pojav intrakranialne krvavitve.

Kljub relativni specifičnosti za fibrin se lahko po prevelikem odmerku klinično pomembno zmanjša količina fibrinogena in drugih sestavin krvne koagulacije.

Zdravljenje

Večinoma zadošča, če po končanem zdravljenju z zdravilom Actilyse počakamo na fiziološko obnovo koagulacijskih faktorjev. Če vendarle pride do hude krvavitve, je priporočljiv ukrep dajanje infuzije sveže zamrznjene plazme in po potrebi sintetičnih antifibrinolitikov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki, encimi. Oznaka ATC: B01A D 02

Mehanizem delovanja

Zdravilna učinkovina zdravila Actilyse je alteplaza, rekombinantni humani tkivni aktivator plazminogena, glikoprotein, ki neposredno aktivira plazminogen v plazmin. Pri intravenskem dajanju je alteplaza v obtoku razmeroma neaktivna. Po vezavi na fibrin se aktivira in povzroči pretvorbo plazminogena v plazmin, kar povzroči raztapljanje fibrinskega strdka.

Farmakodinamični učinki

Zaradi relativne specifičnosti alteplaze za fibrin odmerek po 100 mg zmerno zmanjša raven fibrinogena v obtoku na približno 60 % po 4 urah. Po 24 urah se njegova raven večinoma ponovno zviša na več kot 80 %. Raven plazminogena in alfa-2-antiplazmina se po 4 urah zniža na približno 20 oz. 35 %, po 24 urah pa se ponovno poveča na več kot 80 %. Večje in dolgotrajnejše znižanje ravni fibrinogena v obtoku so zasledili samo pri nekaj bolnikih.

Klinična učinkovitost in varnost

V študiji, v kateri je sodelovalo več kot 40.000 bolnikov z akutnim miokardnim infarktom (GUSTO), je bila umrljivost po 30 dneh (6,3 %) manjša v skupini, ki je prejela 100 mg alteplaze v 90 minutah in hkrati intravensko infuzijo heparina, kot v skupini, ki je prejela streptokinazo v odmerku po 1,5 milijona enot v 60 minutah in hkrati subkutano ali intravensko heparin (7,3 %). Pri bolnikih z zmanjšano prehodnostjo žil zaradi infarkta, ki so se zdravili z zdravilom Actilyse, je bila le-ta 60 in 90 minut po trombolizi boljše kot v skupini, ki se je zdravila s streptokinazo. 180 minut po trombolizi pa te razlike niso več zasledili.

Pri zdravljenih bolnikih je 30-dnevna umrljivost manjša kot pri bolnikih, ki ne prejemajo trombolitičnega zdravljenja.

Sproščanje alfa-hidroksibutirat-dehidrogenaze (HBDH) je zmanjšano. Celovita ventrikularna funkcija in regionalna gibljivost stene sta manj prizadeti v primerjavi z bolniki, ki ne prejemajo trombolitičnega zdravljenja.

Akutni miokardni infarkt

S placebom nadzorovano preskušanje je pokazalo, da je bila pri bolnikih, ki so 6 do 12 ur po pojavu simptomov prejeli 100 mg alteplaze v 3 urah (LATE), 30-dnevna umrljivost manjša kot v skupini, ki je prejela placebo. Bolnikom z jasnimi znaki miokardnega infarkta lahko zdravljenje koristi tudi, če ga uvedemo do 24 ur po pojavu simptomov.

Akutna masivna pljučna embolija

Pri hemodinamično nestabilnih bolnikih z masivno akutno pljučno embolijo trombolitično zdravljenje z zdravilom Actilyse hitro zmanjša velikost strdka in tlak v pljučni arteriji. Podatki o umrljivosti niso na razpolago.

Bolniki z akutno ishemično možgansko kapjo

V dveh študijah v ZDA (NINDS A/B) je bil v primerjavi s placebom izid zdravljenja ugoden pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so se zdravili z alteplazo (odsotnost nezmožnosti ali minimalna nezmožnost). Te izsledke je potrdilo preskušanje ECASS III (glejte naslednji odstavek) potem, ko v dveh evropskih študijah in dodatni študiji v ZDA, ki so potekale v vmesnem času, niso pridobili ustreznih dokazov, in sicer v razmerah, ki pretežno niso bile v skladu z veljavno informacijo o zdravlilu v EU.

Preskušanje ECASS III je bilo s placebom nadzorovano, dvojno slepo preskušanje, ki je zajelo bolnike z akutno možgansko kapjo v časovnem oknu 3 ur do 4,5 ure v Evropi. V preskušanju ECASS III so zdravilo dajali v skladu z evropskim Povzetkom glavnih značilnosti zdravila Actilyse, kot določa del, ki se nanaša na indikacijo možganska kap, razen pri zgornji meji časovnega okna zdravljenja, tj. 4,5 ure. Primarni opazovani dogodek je bila nezmožnost po 90 dneh, dihotomizirana za ugoden (po modificirani Rankinovi lestvici [mRS] 0 do 1) ali neugoden izid (mRS 2 do 6). Skupno so naključno razvrstili 821 bolnikov (418 zdravljenje z alteplazo in 403 s placebom). Ugoden izid je bil pogostejši pri bolnikih, ki so prejeli alteplazo (52,4 %), kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (45,2 %; razmerje obojev [RO] 1,34; 95-odstotni IZ 1,02–1,76; $P = 0,038$). Pojavnost katerekoli intrakranialne/simptomatske intrakranialne krvavitve je bila pri alteplazi večja kot pri placebu (katerakoli intrakranialna krvavitev 27,0 % v primerjavi s 17,6 %, $P = 0,0012$; simptomatska intrakranialna krvavitev, kot je opredeljena v ECASS III, 2,4 % v primerjavi z 0,2 % $P = 0,008$). Umrljivost je bila majhna in se med alteplazo (7,7 %) in placebom (8,4 %, $P = 0,681$) ni pomembno razlikovala. Izsledki za podskupino v preskušanju ECASS III potrjujejo, da je daljši čas do začetka zdravljenja povezan z rastočim tveganjem umrljivosti in simptomatske intrakranialne krvavitve. Izsledki preskušanja ECASS III kažejo, da je med zdravljenjem z zdravilom Actilyse v časovnem oknu 3 ur do 4,5 ure čista klinična korist pozitivna, medtem ko kažejo združeni podatki, da le-ta za alteplazo ni več ugodna, če je časovno okno daljše od 4,5 ure.

Varnost in učinkovitost zdravila Actilyse pri zdravljenju akutne ishemične možganske kapi v časovnem oknu 4,5 ure *od začetka možganske kapi do začetka zdravljenja* (OTT) so ovrednotili na podlagi tekočega registra o varni uporabi trombolize pri možganski kapi (SITS-ISTR: The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke registry). V tej opazovalni študiji so za ovrednotenje varnosti pregledali zbrane podatke o izidih zdravljenja pri 21.566 bolnikih, ki so zdravilo prejeli v časovnem oknu 0 do 3 ure, in jih primerjali s podatki 2376 bolnikov, ki so zdravilo prejeli 3 do 4,5 ure po začetku akutne ishemične možganske kapi. Pojavnost simptomatskih intrakranialnih krvavitev (v skladu z opredelitvijo SITS-MOST) je bila pri zdravljenju v časovnem oknu 3 do 4,5 ure večja (2,2 %) kot pri časovnem oknu do 3 ure (1,7 %). Stopnja umrljivosti po 3 mesecih pri časovnem oknu 3 do 4,5 ure (12,0 %) je bila podobna stopnji umrljivosti pri časovnem oknu 0 do 3,0 ure (12,3 %) ob neprilagojenem RO 0,97 (95-odstotni IZ: 0,84–1,13, $P = 0,70$) in prilagojenem RO 1,26 (95 odstotni IZ: 1,07–1,49, $P = 0,005$). Opazovalni podatki, pridobljeni na podlagi registra SITS, podpirajo dokaze iz kliničnih preskušanj, po katerih je *čas od začetka možganske kapi do začetka zdravljenja* (OTT) pomemben napovednik za izid zdravljenja akutne možganske kapi z alteplazo.

Starejši (> 80 let)

Za oceno razmerja koristi in tveganja za alteplazo pri bolnikih, starejših od 80 let, so uporabili meta-analize s 6756 bolniki, prilagojene individualnim podatkom o bolnikih, vključno s starimi nad 80 let, kjer so primerjali alteplazo s placebom ali odprto kontrolno skupino v 9 randomiziranih preskušanjih. Verjetnost dobrega izida po kapi (mRS 0–1 na dan 90/180) je bila povečana in povezana z večjimi koristmi, kadar je bilo zdravljenje vseh starostnih skupin izvedeno prej (p -vrednost za interakcijo 0,0203) in je bilo neodvisno od starosti.

Učinek zdravljenja z alteplazo je bil podoben pri bolnikih, starih 80 let ali mlajših [povprečna odložitvev zdravljenja 4,1 ure: 990/2512 (39 %) zdravljenje z alteplazo v primerjavi z 853/2515 (34 %) kontrolami je doseglo dobre izide zdravljenja kapi na dan 90/180; RO 1,25, 95 % IZ 1.10-1.42], in tistih, ki so starejši od 80 let [povprečna odložitvev zdravljenja 3,7 ure: 155/879 (18 %) zdravljenje z alteplazo v primerjavi s 112/850 (13 %) kontrolami je doseglo dobre izide zdravljenja kapi; RO 1,56, 95 % IZ 1.17-2,08].

Pri bolnikih, starejših od 80 let, zdravljenih z alteplazo v manj ali v 3 urah, je bil dober izid po kapi dosežen v 55/302 (18,2 %), v primerjavi s 30/264 (11,4 %) pri kontrolah (RO 1,86, 95 % IZ 1,11-3,13), pri tistih, zdravljenih z alteplazo v 3 do 4,5 ure, pa je bil dober izid po kapi dosežen v 58/342 (17,0 %), v primerjavi s 50/364 (13,7 %) pri kontrolah (RO 1,36, 95 % IZ 0,87-2,14).

Parenhimalna krvavitev tipa 2 se je v 7 dneh pojavila pri 231 (6,8 %) od 3391 bolnikov, ki jim je bila dodeljena alteplaza, v primerjavi s 44 (1,3 %) od 3365 bolnikov z dodeljenimi kontrolami (RO 5,55, 95 % IZ 4,01-7,70).

Življenje ogrožujoča parenhimalna krvavitev tipa 2 se je v 7 dneh pojavila pri 91 (2,7 %) bolnikih, ki jim je bila dodeljena alteplaza, v primerjavi s 13 (0,4 %) bolniki z dodeljenimi kontrolami (RO 7,14, 95 % IZ 3,98-12,79).

Pri bolnikih, starejših od 80 let, ki so se zdravili z alteplazo, se je življenje ogrožujoča intrakranialna krvavitev v 7 dneh pojavila pri 32/879 (3,6 %), v primerjavi s 4/850 (0,5 %) bolniki s kontrolo (RO 7,95, 95 % IZ 2,79-22,60).

Od skupno 8658 bolnikov, starejših od 80 let, ki so se zdravili manj kot 4,5 ure po kapi v SITS-ISTR, so se podatki 2157 bolnikov, ki so se zdravili od 3 do 4,5 ure po kapi, primerjali s podatki 6501 bolnikov, ki so se zdravili v manj kot 3 urah.

Trimesečna funkcionalna neodvisnost (rezultat mRS 0–2) je bila 36 % v primerjavi s 37 % (prilagojeni OR 0,79, 95 % IZ 0,68- 0,92), smrtnost je bila 29,0 % v primerjavi z 29,6 % (prilagojeni OR 1,10, 95 % IZ 0,95-1,28), in sICH (po opredelitvi SITS-MOST) je bil 2,7 % v primerjavi z 1,6 % (prilagojeni OR 1,62, 95 % IZ 1,12-2,34).

Pediatrična populacija

Nerandomizirane in neprimerljive podatke opazovanja bolnikov, starih med 16 in 17 let, po kapi s potrjenim zdravljenjem z alteplazo, so pridobili iz SITS-ISTR (Safe Implementation of Treatments in Stroke- International Stroke Thrombolysis Registry, neodvisen mednarodni register). Med letom 2003 in koncem leta 2017 je bilo v registru SITS potrjenih 25 pediatričnih bolnikov starih med 16 in 17 let, ki so se zdravili z alteplazo. Povprečen odmerek alteplaze, ki je bil uporabljen pri tej starostni skupini, je bil 0,9 mg/kg (razpon: 0,83–0,99 mg/kg). 23 od 25 bolnikov se je začelo zdraviti v 4,5 urah po znakih kapi (19 po 3h; 4 po 3–4,5 ure; 1 po 5–5,5 ure; 1 primer ni bil zaveden). Masa bolnikov je znašala med 56 in 90 kg. Večina bolnikov je doživela zmerno ali zmerno do hudo kap s povprečjem NIHSS 9,0 (razpon od 1–30) v izhodišču.

Dnevni rezultati 90 mRS so bili na voljo pri 21 od 25 bolnikov. Na dan 90 je imelo 14 od 21 bolnikov rezultat mRS 0–1 (brez znakov ali bistvene invalidnosti) in 5 bolnikov je imelo rezultat mRS 2 (rahla invalidnost). To pomeni, da je 19 od 21 bolnikov (več kot 90 %) imelo pozitivne rezultate na dan 90 glede na mRS. Pri preostalih 2 bolnikih je prišlo do zmerno hude invalidnosti (mRS=4; n=1) ali smrti (mRS=6), v 7 dneh (n=1).

Za 4 bolnike niso poročali rezultata 90 mRS. Zadnje razpoložljive informacije so pokazale, da sta imela 2 od 4 bolnikov vrednost mRS 2 na 7. dan, za 2 bolnika od 4 bolnikov pa so poročali o očitnem splošnem izboljšanju na 7. dan.

Varnostni podatki neželenih učinkov za krvavitve in edem so prav tako na voljo v registru. Od 25 bolnikov iz starostne skupine med 16 in 17 let ni imel nihče simptomatične možganske krvavitve (sICH, krvavitev ICH tipa PH2). 5 bolnikom se je razvil možganski edem po zdravljenju z alteplazo. Za 4 od 5 bolnikov z možganskim edemom so poročali dnevni 90 mRS med 0 in 2, ali se je pokazalo splošno izboljšanje na 7. dan zdravljenja. En bolnik je imel mRS = 4 (zmerno huda invalidnost) v 90. dnevu. Zabeleženega ni bilo nobenega smrtnega izida.

Pokazano je, da je bilo 25 poročil iz registra SITS, bolnikov starih med 16 in 17 let, z akutno ishemično kapjo, ki so se zdravili z alteplazo skladno s priporočenim odmerjanjem za odrasle. Čeprav majhen vzorec onemogoča statistično analizo, skupni rezultati kažejo pozitiven trend ob uporabi odmerka za odrasle pri teh bolnikih. Podatki ne kažejo povečanega tveganja za simptomatične možganske krvavitve ali edem v primerjavi z odraslimi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Alteplaza se hitro izloči iz krvnega obtoka, presnavlja se pretežno v jetrih (očistek iz plazme znaša 550 do 680 ml/min (9,17 do 11,33 ml/s)). Večji del alteplaze v obtoku je pod fiziološkimi pogoji vezan na inhibitor. Očistka alteplaze v jetrih ne ovira prisotnost drugih beljakovin, vključno z inhibitorji alteplaze. Kompleksi alteplaze in njenega inhibitorja se izločijo kot prosta alteplaza. Ustrezna plazemska razpolovna doba $T_{1/2}$ alfa je 4 do 5 minut. To pomeni, da je po 20 minutah vrednost v plazmi manjša od 10 % začetne vrednosti. Za preostalo količino, ki se zadrži v globokem predelu, je znašala razpolovna doba beta približno 40 minut.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah subkronične toksičnosti pri podganah in dolgorepih ameriških opicah vrste marmoset niso zasledili nepričakovanih neželenih učinkov. Preskusi mutagenosti niso pokazali znakov mutagenega delovanja.

Pri brejih živalih po intravenski infuziji farmakološko učinkovitih odmerkov niso zasledili teratogenih učinkov. Pri kuncih so poročali o embriotoksičnih učinkih (pogin zarodkov, zastoj v rasti) pri odmerkih nad 3 mg/kg na dan. Pri podganah odmerki do 10 mg/kg na dan niso vplivali na peri- in postnatalni razvoj mladičev ali plodnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek:

arginin
koncentrirana fosforjeva (V) kislina (za uravnavanje pH)
polisorbat 80

Vehikel:

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Rekonstituirano raztopino lahko redčimo s sterilno raztopino natrijevega klorida za injekcije 9 mg/ml (0,9 %), do minimalne koncentracije 0,2 mg alteplaze na ml.

Nadaljnega redčenja rekonstituirane raztopine z vodo za injekcije ali infuzijskimi raztopinami ogljikovih hidratov (npr. z dekstrozo) ne priporočamo, zaradi povečane motnosti raztopine.

Zdravila Actilyse ne smemo mešati z drugimi zdravili v isti infuzijski viali niti za dajanje uporabiti istega venskega katetra (velja tudi za heparin).

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial

3 leta

Rekonstituirana raztopina

Rekonstituirana raztopina je stabilna 24 ur pri 2 °C – 8 °C in 8 ur pri 25 °C.

Iz mikrobioloških razlogov je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji. Če ni uporabljeno takoj po rekonstituciji, je za čas do uporabe in pogoje hranjenja odgovoren uporabnik, pri čemer čas hrambe ni daljši od 24 ur pri temperaturi 2 do 8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek

Sterilizirana steklena viala po 50 ml, zaprta s sterilnim sivim silikoniziranim zamaškom butil-liofilizacijskega tipa in tesnilno aluminijasto in plastično zaporko.

Vehikel

Voda za injekcije je pakirana v viale po 50 ml, zaprta z ustreznim gumijastim zamaškom in tesnilno aluminijasto in plastično zaporko.

Kanila za prenos

Pakiranje:

1 viala vsebuje 2333 mg praška za raztopino za injiciranje ali infundiranje

1 viala vsebuje 50 ml vode za injekcije

1 kanila za prenos

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Končno koncentracijo 1 mg alteplaze na ml rekonstituiramo tako, da prenesemo ves volumen priloženega vehikla v vialo s suhim praškom Actilyse. Za prenos je pakiranju priložena kanila.

Končno koncentracijo 2 mg alteplaze na ml rekonstituiramo samo s polovico priloženega vehikla (glejte tabelo spodaj). V tem primeru potrebno količino vehikla vedno prenesemo v vialo s suhim praškom Actilyse z brizgo.

Vsebino viale zdravila Actilyse (50 mg) v obliki suhe snovi aseptično raztopimo z vodo za injekcije po navodilih v preglednici, tako da je končna koncentracija 1 mg alteplaze/ml ali 2 mg alteplaze/ml:




Suha snov Actilyse	50 mg
(a) Volumen sterilne vode za injekcije, ki ga dodamo suhi snovi	50 ml
Končna koncentracija:	1 mg alteplaze/ml
(b) Volumen sterilne vode za injekcije, ki ga dodamo suhi snovi	25 ml
Končna koncentracija:	2 mg alteplaze/ml

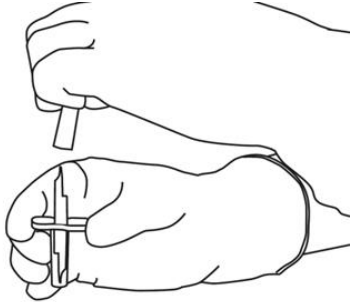


Rekonstituirano raztopino apliciramo intravensko. Rekonstituirano 1 mg/ml raztopino lahko nadalje redčimo s sterilno 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injekcije (9 mg/ml) do minimalne koncentracije 0,2 mg/ml, saj ni možno izključiti pojava motnosti rekonstituirane raztopine. Ne priporočamo pa nadaljnega redčenja rekonstituirane 1 mg/ml raztopine s sterilno vodo za injekcije ali na splošno uporabe infuzijskih raztopin ogljikovih hidratov, npr. dekstroze, zaradi povečane motnosti rekonstituirane raztopine. Zdravila Actilyse ne smemo mešati z drugimi zdravili v isti infuzijski viali ali istem katetru (niti s heparinom).



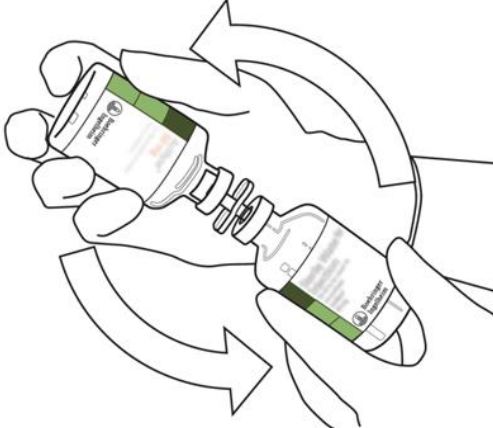
Za inkompatibilnosti glejte poglavje 6.2.

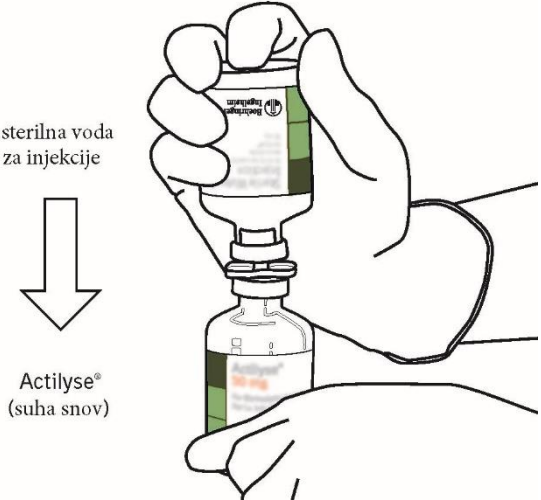


Rekonstituirana raztopina je samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.


Navodilo za rekonstitucijo zdravila Actilyse

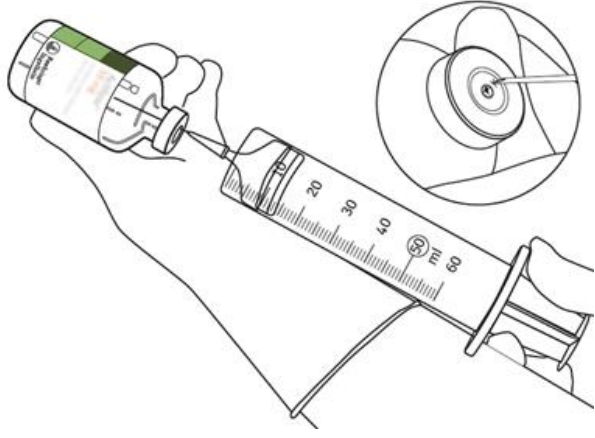
1	Zdravilo rekonstituirate tik pred dajanjem.	
2	Snemite zaščitni zaporki z viale s sterilno vodo in viale z zdravilom Actilyse v obliki suhe snovi, in sicer tako, da ju dvignete s palcem.	
3	Z alkoholno krpico obrišite gumijasta dela zapork.	

4	<p>Iz ovoja vzemite kanilo za prenos*. Kanile za prenos ne razkužujte ali sterilizirajte, saj je sterilna. Snemite en pokrovček.</p>	
5	<p>Vialo s sterilno vodo postavite pokončno na trdno površino. Nastavite kanilo za prenos naravnost nad sredino gumijaste zaporke in jo brez sukanja na rahlo, a odločno prebodite.</p>	 <p>sterilna voda za injekcije</p>
6	<p>Z eno roko trdno primite vialo s sterilno vodo in stranska nastavka kanile za prenos.</p> <p>Snemite še drugi pokrovček s konice kanile za prenos.</p>	
7	<p>Z eno roko mirno držite vialo s sterilno vodo in stranska nastavka kanile za prenos.</p> <p>Postavite vialo z zdravilom Actilyse v obliki suhe snovi navpično nad kanilo za prenos in pomaknite konico kanile za prenos natančno na sredino zaporke.</p>	

	<p>Potisnite vialo s suho snovjo naravnost navzdol na kanilo za prenos in na rahlo, a odločno brez sukanja prebodite gumijasto zaporko.</p>	 <p>Actilyse® (suha snov)</p> <p>↓</p> <p>sterilna voda za injekcije</p> 
8	<p>Obrnite obe viali in pustite, da vsa voda odteče v suho snov.</p>	

		 <p>sterilna voda za injekcije</p> <p>Actilyse® (suha snov)</p>
9	<p>Odstranite prazno vialo za vodo in kanilo za prenos. Lahko ju zavržete.</p>	
10	<p>Vialo z rekonstituiranim zdravilom Actilyse počasi obračajte, da se raztopi ves prašek. Ne stresajte je, da se vsebina ne bi spenila.</p> <p>Če so nastali mehurčki, pustite raztopino nekaj minut mirovati, da lahko le-ti izginejo.</p>	

		 A clock with a grey shaded sector from the 12 o'clock to the 10 o'clock position. Below the clock is a vial of Alteplase 1 mg/ml, showing the product name and concentration on the label.
11	Rekonstituirana raztopina vsebuje 1 mg/ml alteplaze. Raztopina mora biti prozorna in brezbarvna do blede rumena in ne sme vsebovati delcev.	

12	<p>Odvzemite potrebno količino le z uporabo igle in brizge. Igle ne vbodite ponovno na mestu, kjer ste zaporko prebodli s kanilo za prenos, in tako preprečite puščanje.</p>	
13	<p>Takoj uporabite. Neuporabljeno raztopino zavržite.</p>	

(* Če je kanila za prenos priložena kompletu. Zdravilo lahko rekonstituirate tudi z brizgo in iglo.)

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/97/00113/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 7. 7. 1997
Datum zadnjega podaljšanja: 12. 5. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 4. 2023