

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Actilyse 20 20 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancja czynna:

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

1 fiolka Actilyse 20 zawiera 20 mg alteplazy

1 fiolka rozpuszczalnika zawiera 20 ml wody do wstrzykiwań

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

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

Wartość pH roztworu po rozpuszczeniu proszku wynosi $7,3 \pm 0,5$.

Substancja pomocnicze:

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

4.1.1. Leczenie trombolityczne świeżego zawału mięśnia sercowego.

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

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

4.1.2. Leczenie trombolityczne masywnej zatorowości płucnej z niestabilnością hemodynamiczną. Rozpoznanie masywnej zatorowości płucnej, jeśli tylko to możliwe, powinno być potwierdzone obiektywnymi metodami, takimi jak angiografia płucna lub metodami nieinwazyjnymi, takimi jak scyntygrafia płucna.

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

4.1.3. Leczenie trombolityczne w ostrym udarze niedokrwiennym.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Stosując zasady aseptyki należy rozpuścić proszek (20 mg alteplazy) w wodzie do wstrzykiwań zgodnie z poniższym schematem tak, aby uzyskać stężenie 1 mg alteplazy w 1 ml. W tym celu należy użyć kaniule umieszczone w opakowaniach Actilyse 20.

Fiolka z Actilyse	20 mg
Objętość wody do wstrzykiwań dodanej do proszku (w ml)	20 ml
Stężenie końcowe	1 mg alteplazy/ml

Przygotowany roztwór należy podać dożylnie. Roztwór można rozcieńczać dalej jałowym roztworem soli fizjologicznej do uzyskania minimalnego stężenia 0,2 mg/ml.

Do tego celu do opakowań 20 mg i 50 mg dołączono kaniulę do transferu rozpuszczalnika. W przypadku opakowania 10 mg należy użyć igły. Podczas rozpuszczania odpowiedniej ilości proszku w rozpuszczalniku mieszaninę należy jedynie delikatnie wytrząsać, aż do całkowitego rozpuszczenia. Należy unikać energicznego wytrząsania, aby nie dopuścić do powstania piany.

Przygotowany produkt ma postać klarownego roztworu o barwie od bezbarwnej do bladożółtej. Przed podaniem należy go obejrzeć pod kątem potencjalnej obecności cząstek i prawidłowości barwy. Można go dalej rozcieńczać jałowym roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, do minimalnego stężenia 0,2 mg/ml.

Nie zaleca się rozcieńczania przygotowanego roztworu jałową wodą do wstrzykiwań lub stosowania roztworów węglowodanów do infuzji, np. glukozy.

Produktu Actilyse nie należy mieszać z innymi lekami, czy to w tej samej fiołce do infuzji, czy też w tym samym zestawie do infuzji (dotyczy to również heparyny).

4.2.1. Świeży zawał mięśnia sercowego

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

Stężenie alteplazy: 1 mg/ml

	ml
15 mg w szybkim dożylnym wstrzyknięciu (bolus)	15
50 mg w postaci dożylnego wlewu w czasie 30 minut	50
35 mg w dożylnym wlewie w czasie następnej godziny do maksymalnej dawki 100 mg	35

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

Stężenie alteplazy: 1 mg/ml

	ml
15 mg w szybkim dożylnym wstrzyknięciu (bolus)	15
	ml/kg mc.
0,75 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut (maks. 50 mg)	0,75
0,5 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym w czasie następnych 60 minut (maks. 35 mg)	0,5

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

Stężenie alteplazy: 1mg/ml

	ml
10 mg w szybkim dożylnym wstrzyknięciu (bolus)	10
50 mg w postaci dożylnego wlewu w czasie pierwszej godziny	50
	ml/30 min
Po 10 mg w dożylnym wlewie co 30 minut w czasie następnych 2 godzin do maksymalnej dawki 100 mg	10

U pacjentów o masie ciała mniejszej niż 65 kg maksymalna podana dawka nie może być większa niż 1,5 mg/kg mc.

Maksymalna dopuszczalna dawka alteplazy wynosi 100 mg.

Leczenie wspomagające:

Możliwie jak najszybciej po wystąpieniu objawów należy podać kwas acetylosalicylowy w dawce 160-360 mg. Następnie należy przez czas nieograniczony kontynuować podawanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 75-100 mg / dobę, o ile nie ma przeciwwskazań.

Heparynę należy podawać równocześnie we wlewie dożylnym co najmniej przez 24 godziny (co najmniej przez 48 godzin w schemacie przyspieszonego dawkowania). Zaleca się początkowo szybkie dożylne wstrzyknięcie (bolus) 5000 j.m. heparyny przed rozpoczęciem leczenia alteplazą, następnie podawanie heparyny we wlewie dożylnym w dawce 1000 j.m./godz. Podczas leczenia heparyną należy oznaczać APTT – czas częściowo aktywowanej tromboplastyny (1,5–2,5 razy wydłużony APTT w stosunku do wartości początkowej oznacza właściwą dawkę heparyny).

4.2.2. Masywna zatorowość płucna

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

Stężenie alteplazy: 1mg/ml

	ml
10 mg w szybkim dożylnym wstrzyknięciu (bolus) w czasie 1-2 minut	10
90 mg w dożylnym wlewie w czasie następnych 2 godzin	90

U pacjentów o masie ciała poniżej 65 kg maksymalna podana dawka nie może być większa niż 1,5 mg/kg mc.

Leczenie wspomagające:

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

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

4.2.3. Ostry udar niedokrwienny

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

Zalecana dawka wynosi 0,9 mg alteplazy/kg masy ciała (maksymalnie 90 mg) w dożylnym wlewie w ciągu godziny, przy czym 10% całkowitej dawki należy podać na początku w formie bolusa.

Leczenie musi być rozpoczęte możliwie najwcześniej w okresie do 4,5 godziny od wystąpienia udaru. Wynik leczenia zależy od czasu podania produktu leczniczego, wcześniejsze podanie zwiększa prawdopodobieństwo pozytywnej reakcji na leczenie.

Leczenie wspomagające:

Nie przeprowadzono wystarczających badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania powyższego schematu w połączeniu z równoczesnym podawaniem heparyny i kwasu acetylosalicylowego w ciągu pierwszej doby od wystąpienia objawów udaru niedokrwiennego. Należy unikać stosowania kwasu acetylosalicylowego lub podawania heparyny dożylnie w okresie pierwszych 24 godzin po zastosowaniu Actilyse.

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

4.3 **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub jakąkolwiek substancję pomocniczą w tym na gentamycynę (śladową pozostałość z procesu wytwarzania).

Podobnie jak innych leków o działaniu trombolitycznym, produktu leczniczego Actilyse nie należy stosować w przypadkach, gdy istnieje duże ryzyko krwawień, np.:

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

4.3.1 Dodatkowe przeciwwskazania w świeżym zawale mięśnia sercowego:

- udar krwotoczny lub udar o nieznaną etiologię w wywiadzie

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

4.3.2 Dodatkowe przeciwwskazania w masywnej zatorowości płucnej:

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

4.3.3 Dodatkowe przeciwwskazania w ostrym udarze niedokrwiennym:

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

Stosowanie u dzieci i pacjentów w podeszłym wieku

Nie należy podawać Actilyse w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego u osób poniżej 18 lat.

W przypadku stosowania produktu leczniczego u pacjentów powyżej 80 roku życia patrz punkt 4.4.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie trombolityczne wymaga odpowiedniego monitorowania. Może być prowadzone wyłącznie przez lekarzy przeszkolonych i doświadczonych w leczeniu trombolitycznym oraz z użyciem odpowiedniego sprzętu do monitorowania.

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

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

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

Przy podawaniu Actilyse nie należy stosować sztywnych cewników.

4.4.1 Dodatkowe specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności w świeżym zawale mięśnia sercowego:

Nie należy przekraczać dawki 100 mg alteplazy, gdyż zwiększa to ryzyko wystąpienia krwawienia śródczaszkowego.

Z tego względu należy się upewnić, że podawanie alteplazy prowadzone jest zgodnie ze schematem dawkowania zamieszczonym w punkcie 4.2 Dawkowanie i sposób podawania.

Nadwrażliwość

Nie obserwowano, aby po leczeniu dochodziło do długotrwałego wytwarzania przeciwciał przeciwko cząsteczce rekombinowanego ludzkiego tkankowego aktywatora plazminogenu. Nie uzyskano usystematyzowanych doświadczeń z ponownym podawaniem produktu Actilyse. Reakcje rzekomoanafilaktyczne związane ze stosowaniem tego leku występują rzadko i mogą być powodowane przez nadwrażliwość na substancję czynną alteplazę, na gentamycynę (śladową pozostałość z procesu wytwarzania) lub na dowolną z substancji pomocniczych. Korek fiolki szklanej z produktem Actilyse w proszku zawiera naturalną gumę (pochodną kauczuku), która może powodować reakcje alergiczne.

W przypadku wystąpienia reakcji rzekomoanafilaktycznej należy przerwać podawanie wlewu dożylnego i rozpocząć właściwe leczenie.

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

Zaburzenia rytmu serca:

w skutek rozpuszczenia skrzepliny w naczyniach wieńcowych mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca związane z reperfuzją.

Reperfuzyjne zaburzenia rytmu serca mogą prowadzić do zatrzymania krążenia, mogą zagrażać życiu i mogą wymagać stosowania konwencjonalnych leków antyarytmicznych.

Antagoniści receptora glikoproteinowego IIb/IIIa:

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

Zakrzepica zatorowa:

stosowanie leków trombolitycznych może zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepów z zatorami u pacjentów ze skrzepliną lewej części serca np. zwężenie zastawki dwudzielnej, migotanie przedsionków.

4.4.2 Dodatkowe specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności w masywnej zatorowości płucnej:

Takie same jak w przypadku zawału mięśnia sercowego (4.4.1).

4.4.3 Dodatkowe specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności w ostrym udarze niedokrwiennym:

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie może być prowadzone wyłącznie przez lekarzy przeszkolonych i z doświadczeniem w dziedzinie neurologii.

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

U pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym leczonych Actilyse istnieje znacząco wyższe ryzyko krwawienia śródczaszkowego niż u pacjentów z innymi wskazaniami do leczenia Actilyse, ponieważ krwawienie występuje przeważnie w obszarze martwicy niedokrwiennej. Odnosi się to do następujących przypadków:

- wszystkie przypadki wymienione w punkcie 4.3 i ogólnie wszystkie przypadki z wysokim ryzykiem krwawienia,
- niewielki bezobjawowy tętniak naczyń mózgowych,
- późne rozpoczęcie leczenia,
- u pacjentów uprzednio leczonych kwasem acetylosalicylowym może wystąpić większe ryzyko krwawienia do mózgu, szczególnie gdy rozpoczęcie leczenia Actilyse jest opóźnione. Nie należy podawać więcej niż 0,9 mg alteplazy/kg masy ciała (maks. 90 mg) w przypadkach zwiększonego ryzyka krwawienia do mózgu,

- w przypadku pacjentów powyżej 80 roku życia może występować zwiększone ryzyko krwawień i mniejsza korzyść z leczenia w porównaniu do młodszych pacjentów. Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka indywidualnie dla każdego pacjenta. Leczenie pacjentów nie powinno być rozpoczynane później niż w ciągu 4,5 godziny od chwili wystąpienia objawów (patrz punkt 4.3) z powodu niekorzystnego stosunku korzyści do ryzyka, gdyż:
 - korzystny rezultat leczenia jest tym mniejszy im później leczenie zostaje włączone,
 - wzrasta stopień zagrożenia zgonem, szczególnie u pacjentów uprzednio leczonych kwasem acetylosalicylowym,
 - wzrasta ryzyko wystąpienia poważnych krwawień.

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

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

U pacjentów z udarem o bardzo małym nasileniu, ryzyko związane z leczeniem alteplazą przewyższa spodziewane korzyści terapeutyczne (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z bardzo ciężkim udarem narażeni są na większe ryzyko krwawienia wewnątrzmoźgowego i zgonu, dlatego w takich przypadkach nie należy podawać alteplazy (patrz punkt 4.3).

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

U pacjentów z udarem prawdopodobieństwo korzystnych rezultatów leczenia alteplazą maleje wraz z wiekiem, ze wzrostem stopnia ciężkości udaru, podwyższonym stężeniem glukozy we krwi, a jednocześnie w tej grupie chorych, niezależnie od leczenia, wzrasta prawdopodobieństwo kalectwa i śmierci lub krwawień śródczaszkowych. Actilyse nie należy stosować u pacjentów z ciężkim udarem (ocenionym klinicznie i (lub) za pomocą odpowiednich technik obrazowania) oraz u pacjentów, u których stężenie glukozy we krwi jest mniejsze niż 50 mg/dl lub większe niż 400 mg/dl (patrz punkt 4.3).

Inne specjalne ostrzeżenia

Reperfuzyja obszaru niedokrwionego może spowodować obrzęk mózgu w strefie dotkniętej martwicą. Z powodu zwiększonego ryzyka krwawienia, nie należy rozpoczynać leczenia środkami hamującymi agregację płytek krwi w czasie pierwszych 24 godzin od zakończenia leczenia trombolitycznego alteplazą.

Dotychczas uzyskano jedynie ograniczone doświadczenia ze stosowaniem preparatu Actilyse u dzieci.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE (konwertazy angiotensynowej) może zwiększać ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktoidalnych, ponieważ w opisywanych przypadkach wystąpienia tego typu reakcji odsetek pacjentów stosujących jednoczesne inhibitory ACE był większy.

4.6 Cięża i laktacja

Doświadczenie dotyczące stosowania leku w okresie ciąży i laktacji jest bardzo ograniczone. W przypadkach zagrażających życiu należy uważnie rozważyć korzyści i potencjalne ryzyko wynikające ze stosowania produktu leczniczego.

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano teratogenicznego wpływu alteplazy podawanej dożylnie w dawkach farmakologicznie czynnych.

Embriotoksyczność (obumieranie płodów, opóźnienie wzrostu) u królików wywoływały dawki powyżej 3 mg/kg/dobę. Dawki do 10 mg/kg/dobę nie wpływały na rozwój perinatalny i po urodzeniu lub na wskaźniki płodności u szczurów.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie dotyczy

4.8 Działania niepożądane

a) Opis ogólny

Częstość występowania działań niepożądanych została podana zgodnie z następującą klasyfikacją MedDRA:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ < $1/10$)

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

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

bardzo rzadko (< $1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

b) Tabela działań niepożądanych

Z wyjątkiem krwotoków śródczaszkowych, jako działań niepożądanych w ramach wskazania leczenia trombolitycznego udaru niedokrwinnego oraz zaburzeń rytmu serca związanych z reperfuzją jako działań niepożądanych w ramach wskazania leczenia trombolitycznego zawału mięśnia serca, nie ma medycznych dowodów by zakładać, że jakościowy i ilościowy profil działań niepożądanych w ramach wskazań leczenia trombolitycznego masywnej zatorowości płucnej oraz leczenia trombolitycznego w ostrym udarze niedokrwinnym różni się od profilu działań niepożądanych w ramach wskazania leczenia świeżego zawału mięśnia sercowego.

Krwawienia

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

bardzo często	krwawienia z uszkodzonych naczyń krwionośnych (np. krwiaki), krwawienia z miejsc po wkłuciach, cewnikowaniu
często	krwawienia śródczaszkowe (takie jak krwawienia do mózgu, krwiaki mózgu, wstrząs krwotoczny, ukrwotoczenie udaru, krwiaki śródczaszkowe, krwawienia podpajęczynówkowe) w leczeniu trombolitycznym ostrego udaru niedokrwinnego. Objawowe krwawienia do mózgu stanowią najczęstsze działania niepożądane w leczeniu trombolitycznym ostrego udaru niedokrwinnego (do 10% pacjentów, bez wzrostu całkowitej śmiertelności i chorobowości). krwawienia do dróg oddechowych (takie jak krwawienia do gardła , krwawienia z nosa, krwioplucie) krwawienia do przewodu pokarmowego (takie jak krwawienia do żołądka, krwawienia

z wrzodów trawiennych, krwawienia do odbytnicy, krwawe wymioty, krew w kale, krwawienia do jamy ustnej, krwawienia z dziąseł), wybroczyny krwawienia do dróg moczowo-płciowych (takie jak krwimocz, krwawienia do dróg moczowych)

niezbyt często	krwawienia śródczaszkowe (takie jak krwawienia do mózgu, krwiaki mózgu, wstrząs krwotoczny, ukrwotoczenie udaru, krwiaki śródczaszkowe, krwawienia podpajęczynówkowe) w leczeniu trombolitycznym świeżego zawału mięśnia sercowego oraz leczeniu trombolitycznym masywnej zatorowości płucnej krwiaki osierdza, krwawienia do przestrzeni pozaotrzewnowej (takie jak krwiak pozaotrzewnowy)
rzadko	krwawienia z narządów mięszszowych (takie jak krwawienia w obrębie wątroby i w obrębie płuc)
bardzo rzadko	krwawienia do oka

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

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

Zaburzenia układu immunologicznego

niezbyt często	reakcje nadwrażliwości/relacje rzekomoanafilaktyczne (np. wysypka, pokrzywka, skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, spadek ciśnienia krwi, wstrząs lub każdy inny objaw związany z reakcjami alergicznymi)
bardzo rzadko	ciężkie reakcje anafilaktyczne

W rzadkich przypadkach stwierdzono przejściowo przeciwciała przeciwko produktowi leczniczemu w niskich mianach, ale nie ustalono ich klinicznego znaczenia.

Zaburzenia układu nerwowego

bardzo rzadko	incydenty związane z układem nerwowym (np. napady padaczkowe, drgawki, afazja (całkowita lub częściowa utrata zdolności posługiwania się lub rozumienia języka), majaczenie, ostry zespół mózgowy, pobudzenie, splątanie, depresja, psychoza) często występujące jednocześnie z krwotocznymi lub niedokrwinnymi incydentami naczyniowo-mózgowymi
---------------	--

Zaburzenia serca

Tak jak w przypadku innych leków trombolitycznych, jako następstwa zawału mięśnia sercowego i (lub) leczenia trombolitycznego były stwierdzane następujące zdarzenia:

bardzo często	nawracające niedokrwienie / bóle dławicowe, niedociśnienie tętnicze i niewydolność serca / obrzęk płuc, zaburzenia rytmu serca związane z reperfuzją (np. skurcze dodatkowe, bloki przedsionkowo-komorowe od pierwszego stopnia do całkowitego, migotanie / trzepotanie przedsionków, przyspieszona lub spowolniona czynność serca, zaburzenia komorowego rytmu serca, częstoskurcz komorowy / migotanie komór, rozkojarzenie elektromechaniczne (EMD))
często	zatrzymanie krążenia, wstrząs kardiogeny i ponowny zawał mięśnia sercowego
niezbyt często	zwrotna fala mitralna, zatorowość płucna, zatory w innych narządach / zatory mózgowe, ubytek przegrody międzykomorowej

Arytmia w wyniku reperfuzji może prowadzić do zatrzymania krążenia i zagrożenia życia i może wymagać użycia konwencjonalnych terapii antyarytmicznych.

Zaburzenia naczyniowe

niezbyt często	zatorowość (choroba zakrzepowo-zatorowa), która może prowadzić do zaburzeń w określonych narządach
----------------	--

Zaburzenia żołądka i jelit

często	nudności, wymioty
--------	-------------------

Badania diagnostyczne

bardzo często	obniżone ciśnienie krwi
często	podwyższona temperatura ciała

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

rzadko	zator tłuszczowy (zator cholesterolowy), który może prowadzić do zaburzeń w określonych narządach
--------	---

4.9 Przedawkowanie

Po przedawkowaniu Actilyse zmniejsza się jej specyficzność w stosunku do włókniaka. Może wystąpić znaczący spadek poziomu fibrynogenu i innych czynników krzepnięcia krwi.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środek przeciwzakrzepowy, kod ATC: B01AD02

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

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

Badania dotyczące świeżego zawału mięśnia sercowego

Badano dwa schematy dawkowania produktu leczniczego u pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego. Nie prowadzono porównawczych badań skuteczności obu schematów dawkowania.

Badania dotyczące szybkiego wlewu w świeżym zawałe mięśnia sercowego

Badanie GUSTO dotyczące szybkiego wlewu produktu leczniczego było międzynarodowym, wieloośrodkowym, badaniem z randomizacją obejmującym 41 021 pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego poddanych leczeniu trombolitycznemu według czterech schematów. Podanie 100 mg Actilyse w czasie 90 minut z jednoczesnym zastosowaniem dożylnego wlewu heparyny, powodowało zmniejszenie śmiertelności 30-dniowej (6,3%) w porównaniu z działaniem połączenia streptokinazy (1,5 miliona j.m. podawanej przez 60 minut) i heparyny podawanej podskórnie lub dożylnie (7,3%). Jednoprocentowe zmniejszenie śmiertelności 30-dniowej w porównaniu do streptokinazy było statystycznie znaczące ($p=0,007$). Stopień drożności naczynia odpowiedzialnego za zawał był w 60 i 90 minucie od rozpoczęcia leczenia wyższy u pacjentów otrzymujących Actilyse, niż u pacjentów leczonych streptokinazą. Nie zanotowano różnic w stopniu drożności naczyń w 180 minucie i później.

Badanie śmiertelności ASSENT 2 obejmujące około 17 000 pacjentów wykazało, że zmniejszenie śmiertelności po podaniu alteplazy i tenekteplazy jest porównywalne (6,2% po 30 dniach dla obu produktów). W przypadku tenekteplazy częstość przypadków krwawień nieśródczaszkowych była mniejsza niż w przypadku alteplazy (odpowiednio 26,4% i 28,9%, $p = 0,0003$). Mniejsza częstość krwawień w przypadku tenekteplazy może mieć związek z większym powinowactwem do włóknika oraz ze stosowaniem dawkowania w oparciu o masę ciała.

Badania dotyczące 3-godzinnego wlewu w świeżym zawałe mięśnia sercowego

W obejmującym 5 013 pacjentów badaniu ASSET z randomizacją z użyciem podwójnie ślepej próby, porównującym produkt leczniczy z placebo, podawano we wlewie produkt leczniczy w ciągu 5 godzin od wystąpienia objawów zawału mięśnia sercowego. Zaobserwowano zwiększenie przeżywalności 30-dniowej w grupie, w której stosowano produkt leczniczy, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Po jednym miesiącu śmiertelność ogólna wynosiła 7,2% dla produktu leczniczego i 9,8% dla placebo ($p = 0,001$). Ten wynik utrzymany został po 6 miesiącach: 10,4% w przypadku grupy, w której stosowano produkt leczniczy i 13,1% w przypadku grupy, w której stosowano placebo ($p = 0,008$).

W obejmującym 721 pacjentów badaniu z randomizacją z użyciem podwójnie ślepej próby, porównującym produkt leczniczy z placebo, podawano we wlewie produkt leczniczy w ciągu 5 godzin od czasu wystąpienia objawów zawału mięśnia sercowego. Zaobserwowano poprawę czynności

komór mierzoną całkowitą frakcją wyrzutową po 10-22 dniach od zastosowania leczenia w grupie leczonej z użyciem produktu leczniczego w stosunku do grupy, w której zastosowano placebo (odpowiednio 50,7% i 48,5%, $p = 0,01$). U pacjentów leczonych z użyciem produktu leczniczego zaobserwowano zmniejszenie obszaru zawałowego mierzonego całkowitą ilością uwalnianej dehydrogenazy kwasu alfa-hydroksy masłowego (HBDH) o 19%, w stosunku do pacjentów otrzymujących placebo ($p = 0,001$). U pacjentów leczonych z użyciem produktu leczniczego zaobserwowano znacznie mniej epizodów wstrząsu kardiogenego ($p = 0,02$), migotania komór ($p < 0,04$), zapalenia osierdzia ($p = 0,01$) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Śmiertelność po 21 dniach w grupie leczonej z użyciem produktu leczniczego wyniosła 3,7%, w porównaniu do 6,3% w grupie otrzymującej placebo (przedział jednostronny $p = 0,05$). Pomimo, że wyniki nie udowadniają jednoznacznie zmniejszenia śmiertelności w ramach tego badania, udowadniają tendencję wspartą wynikami badań ASSET.

W obejmującym 5 711 pacjentów, kontrolowanym placebo badaniu LATE podawano produkt leczniczy we wlewie w czasie 3 godzin w dawce 100 mg w okresie od 6 do 24 godzin od wystąpienia objawów zawału mięśnia sercowego. Zaobserwowano nieistotne statystycznie zmniejszenie śmiertelności 30-dniowej o 14,1% w grupie, w której stosowano produkt leczniczy (95% przedział ufności 0 - 28,1%, $p > 0,05$). Zaplanowana wcześniej analiza przeżywalności pacjentów leczonych w ciągu 12 godzin od wystąpienia objawów wykazała znaczące zmniejszenie śmiertelności o 25,6% w grupie leczonej z użyciem produktu leczniczego (95% przedział ufności 6,3 - 45%, $p = 0,023$).

Masowa zatorowość płucna

W porównawczym (alteplaza/urokinaza) badaniu z randomizacją obejmującym 63 pacjentów z potwierdzoną za pomocą angiografii masową zatorowością płucną stwierdzono w obu grupach znaczące zmniejszenie nadciśnienia płucnego spowodowanego zatorowością płucną. Hemodynamika płucna uległa poprawie szybciej w grupie leczonej alteplazą.

Ostry udar niedokrwienny

Przeprowadzono szereg badań dotyczących ostrego udaru niedokrwiennego. Badanie NINDS jest jedynym badaniem bez górnego limitu wieku uczestników badania i obejmuje również pacjentów powyżej 80 roku życia. Wszystkie pozostałe badania z randomizacją nie obejmowały pacjentów powyżej 80 roku życia, tym samym leczenie pacjentów z tej grupy wiekowej wymaga szczególnej ostrożności i decyzja powinna być podejmowana oddzielnie dla każdego przypadku.

Dwa kontrolowane placebo badania, z użyciem podwójnie ślepej próby (NINDS t-PA Stroke Trial, Part 1 and Part 2) obejmowały pacjentów z mierzalnym deficytem neurologicznym, którzy rozpoczęli leczenie w ciągu 3 godzin od wystąpienia objawów. W celu wykluczenia objawowych krwawień śródczaszkowych przed rozpoczęciem leczenia wykonywano tomografię komputerową głowy. Z badania wyłączono również pacjentów: z czynnikami zwiększającymi ryzyko krwawień, z niewielkim udarem, z objawami udaru szybko ustępującymi przed rozpoczęciem leczenia, ze stężeniem glukozy we krwi < 50 mg/dl lub > 400 mg/dl. Pacjentów przydzielono w sposób losowy do grupy otrzymującej 0,9 mg/kg mc. produktu leczniczego (maksymalnie 90 mg) lub placebo. Produkt leczniczy podawano w postaci wstrzyknięcia dożylnego 10% dawki (bolus) w ciągu 1 minuty, a następnie wlewu dożylnego pozostałej dawki w ciągu 60 minut.

Pierwsze badanie (NINDS-Part 1, $n = 291$) oceniało poprawę stanu neurologicznego po 24 godzinach od wystąpienia udaru. Wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego (odsetek pacjentów z poprawą o 4 lub więcej punktów w skali NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale lub całkowite wyzdrowienie (NIHSS = 0)) nie różniły się znacząco pomiędzy badanymi grupami. Analiza danych wskazuje w przypadku produktu leczniczego na poprawę wyniku leczenia, ocenianego po 3 miesiącach, przy użyciu skali udaru: Barthel Index, Modified Rankin Scale (mRS), Glasgow Outcome Scale oraz NIHSS. Drugie badanie (NINDS-Part 2, $n = 333$) dotyczyło wyniku leczenia po 3 miesiącach jako głównego kryterium oceny. Korzystny wynik leczenia zdefiniowano jako niewielką niepełnosprawność lub brak niepełnosprawności ocenianą z użyciem czterech skal: Barthel Index (wynik ≥ 95), Modified Rankin Scale (wynik ≤ 1), Glasgow Outcome Scale (wynik = 1) i NIHSS (wynik ≤ 1). Iloraz szans dla korzystnego wyniku leczenia w grupie leczonej z użyciem produktu leczniczego wyniósł 1,7 (95% CI, 1,2-2,6). W porównaniu do grupy otrzymującej placebo

zaobserwowano zwiększenie o 13% liczby pacjentów z niewielką niepełnosprawnością lub brakiem niepełnosprawności (wynik w skali mRS 0-1). Zaobserwowano również korzystny wynik leczenia po zastosowaniu produktu leczniczego mierzony z użyciem innych skal niepełnosprawności. Analiza danych wykazała poprawę stanu neurologicznego i sprawnościowego mierzonego z użyciem czterech skal oceny udaru. Wyniki te są zgodne z wynikami leczenia po 3 miesiącach zaobserwowanymi w pierwszym badaniu (Part 1). Wyniki 90-dniowej śmiertelności całkowitej, przypadków objawowych krwawień śródczaszkowych (SICH), ponownego udaru niedokrwinnego, wskazują na znaczące zwiększenie ryzyka objawowych krwawień śródczaszkowych (zgodnie z definicją NINDS) w czasie 36 godzin po zastosowaniu produktu leczniczego (produkt leczniczy 6,4%, placebo 0,65%). Nie stwierdzono zwiększenia śmiertelności w ciągu pierwszych 90 dni i ciężkiej niesprawności (produkt leczniczy 20,5%, placebo 17,3%).

Analiza danych obejmująca 2775 pacjentów z 6 randomizowanych badań klinicznych (NINDS part 1 i part 2, dwa badania ECASS oraz ATLANTIS part A i B) dotyczyła oceny niepełnosprawności w przypadku stosowania produktu leczniczego i placebo. Prawdopodobieństwo korzystnego wyniku leczenia po 3 miesiącach wzrastało wraz ze zmniejszaniem się czasu, po którym zastosowano leczenie z użyciem produktu leczniczego. Odsetek objawowych krwawień śródczaszkowych (SICH) wynosił 5,9% w grupie leczonej z użyciem produktu leczniczego i 1,1% w grupie, w której stosowano placebo ($p < 0,0001$) co było związane z wiekiem, lecz nie z czasem do rozpoczęcia leczenia. Wyniki potwierdzają, że szybkie rozpoczęcie leczenia z użyciem produktu leczniczego jest związane z lepszymi wynikami leczenia po 3 miesiącach. Wyniki potwierdzają również, że dopuszczalny czas do rozpoczęcia leczenia może być wydłużony do 4,5 godziny.

W badaniu obserwacyjnym SITS-MOST (The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study) badano skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego w leczeniu ostrego udaru niedokrwinnego w ciągu 3 godzin od wystąpienia objawów i porównywano z wynikami badań klinicznych z randomizacją (RCTs). Wszyscy pacjenci musieli spełniać warunki zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Zebrano dane dotyczące 6483 pacjentów z 285 ośrodków w 14 krajach EU. Podstawowym punktem końcowym było objawowe krwawienie śródczaszkowe w ciągu 24 h i śmiertelność po 3 miesiącach. Odsetek objawowych krwawień śródczaszkowych w badaniu SITS-MOST był porównywalny z zaobserwowanym w badaniach klinicznych z randomizacją (SITS-MOST 7,3%, 95% CI 6,7 - 8,0; RCTs 8,6%, 95% CI 6,1 - 11,1). Śmiertelność w badaniu SITS-MOST wynosiła 11,3% (95% CI 10,5 - 12,1), w badaniach RCTs 17% (95% CI 13,9 - 20,7). Wyniki badania SITS-MOST wskazują zatem, że bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego w codziennej praktyce lekarskiej w czasie do 3 godzin od wystąpienia objawów udaru jest zgodne z wynikami uzyskanymi w badaniach klinicznych z randomizacją.

Kontrolowane placebo badanie ECASS III z użyciem podwójnie ślepej próby dotyczyło pacjentów z ostrym udarem niedokrwinnym, u których rozpoczęto leczenie w czasie 3 – 4,5 godziny od wystąpienia objawów. Do badania włączono pacjentów z mierzalnym udarem, spełniających wymagania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, z wyjątkiem czasu rozpoczęcia leczenia. Po wykluczeniu przy pomocy tomografii komputerowej krwawień do mózgu i rozległych zawałów pacjenci z udarem niedokrwinnym mózgu zostali przydzieleni losowo w stosunku 1:1 z zastosowaniem podwójnie ślepej próby do grup przyjmujących dożylnie alteplazę (0,9 mg/kg) oraz placebo. Pierwszorzędnym punktem końcowym była niepełnosprawność po 90 dniach z podziałem na wynik korzystny (wynik 0 – 1 w skali mRS (modified Rankin scale)) i niekorzystny (wynik 2 do 6 w skali mRS). Głównym drugorzędnym punktem końcowym były łączne wyniki analizy wyników leczenia według czterech skal niepełnosprawności. Punkty końcowe dla bezpieczeństwa stosowania obejmowały śmiertelność, objawowe krwawienie śródczaszkowe i ciężkie działania niepożądane. Łącznie 821 pacjentów przydzielono losowo do obu grup (418 alteplaza, 403 placebo). Korzystny wynik leczenia uzyskano dla większego odsetka pacjentów w grupie, w której stosowano alteplazę (52,4%), w stosunku do grupy, w której stosowano placebo (45,2%; iloraz szans (OR) 1,34; 95% CI 1,02 – 1,76; $p = 0,038$). W analizie łącznej wynik leczenia również uległ poprawie (iloraz szans 1,28; 95% CI 1,00 – 1,65; $p = 0,048$). Odsetek objawowych krwawień śródczaszkowych był wyższy w grupie, w której stosowano alteplazę (wszystkie SICH 27,0% dla alteplazy i 17,6% dla placebo, $p = 0,0012$; SICH wg definicji NINDS 7,9% dla alteplazy i 3,5% dla placebo, $p = 0,006$). Śmiertelność była niska i nie była znacząco różna pomiędzy grupą, w której stosowano alteplazę (7,7%) i placebo

(8,4%, $p = 0,681$). Wyniki badania ECASS III wykazują, że rozpoczęcie leczenia z użyciem Actilyse w czasie 3 – 4,5 godziny od wystąpienia objawów ostrego udaru niedokrwinnego znacząco poprawia wynik leczenia.

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego w leczeniu ostrego udaru niedokrwinnego w przypadku rozpoczęcia leczenia w czasie do 4,5 godziny od wystąpienia objawów oceniano w ramach prowadzonego rejestru AIS (SITS-ISTR: The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke registry). Porównano wynik leczenia i śmiertelność dla 15 294 pacjentów, u których rozpoczęto leczenie w czasie 0 – 3 godzin od wystąpienia objawów, z wynikami dla 947 pacjentów, u których rozpoczęto leczenie w czasie 3 – 4,5 godziny od wystąpienia objawów. Po trzech miesiącach odsetek objawowych krwawień śródczaszkowych (zgodnie z definicją NINDS) był nieco większy w grupie, w której rozpoczęto leczenie w czasie 3 – 4,5 godziny od wystąpienia objawów (9,13%, 95% CI 7,38 - 11,24), w porównaniu do grupy, w której rozpoczęto leczenie w czasie 3 godzin (7,49%, 95% CI 7,07 – 7,93). Śmiertelność w grupie, w której rozpoczęto leczenie w czasie 3 – 4,5 godziny była podobna do grupy, w której rozpoczęto leczenie w czasie 3 godzin (odpowiednio 12,4% i 12,3%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności podostrej u szczurów i małp (typu marmoset), nie wykazały nieoczekiwanych działań niepożądanych.

Testy mutagenności nie wskazały na jakikolwiek potencjał mutagenny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

L-arginina,
kwas fosforowy 10%
polisorbat 80

Rozpuszczalnik:

woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwór (proszek po rozpuszczeniu) może być dalej rozcieńczany roztworem soli fizjologicznej maksymalnie w stosunku 1:5.

Jednakże nie należy go dalej rozcieńczać wodą do wstrzykiwań ani roztworami węglowodanów do wlewów, np. roztworami glukozy.

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

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Produkt leczniczy należy przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań przechowywać do 24 godzin w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C lub do 8 godzin w temperaturze poniżej 25 °C.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 fiolka zawierająca 20 mg alteplazy

1 ampułka z rozpuszczalnikiem - woda do wstrzykiwań 20 ml

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Patrz punkt 4.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Boehringer Ingelheim International GmbH
Ingelheim/Rhein
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/0314

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

17.06.1991; 10.03.1999; 12.12.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO