

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Actilyse 10 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju
Actilyse 20 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju
Actilyse 50 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 bočica s praškom sadrži:

10 mg alteplaze (što odgovara 5 800 000 IU) ili
20 mg alteplaze (što odgovara 11 600 000 IU) ili
50 mg alteplaze (što odgovara 29 000 000 IU)

Alteplaza se proizvodi tehnikom rekombinantne DNK u staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka (CHO). Specifična aktivnost alteplaze u „in-house“ referentnom materijalu je 580 000 IU/mg, što je potvrđeno usporedbom s drugim standardom SZO za t-PA. Zahtjev kakvoće za specifičnu aktivnost alteplaze je 522 000 do 696 000 IU/mg.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica od 10 mg sadrži 1.0 mg polisorbata 80 (E 433).

Jedna bočica od 20 mg sadrži 2.0 mg polisorbata 80 (E 433).

Jedna bočica od 50 mg sadrži 5.0 mg polisorbata 80 (E 433).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju.

Prašak je dostupan u obliku bezbojnog do blijedožutog kolačića liofilizata.

Otapalo je bistra, bezbojna voda za injekcije

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Trombolitičko liječenje u akutnom infarktu miokarda (AIM)

- 90-minutni (ubrzani) režim doziranja (vidjeti dio 4.2.): za bolesnike u kojih liječenje može početi unutar 6 sati od nastupa simptoma
- 3-satni režim doziranja (vidjeti dio 4.2.): za bolesnike u kojih liječenje može početi između 6 i 12 sati od nastupa simptoma, pod uvjetom da je dijagnoza jasno potvrđena.

Dokazano je da Actilyse smanjuje 30-dnevnu smrtnost u bolesnika s akutnim infarktom miokarda.

Trombolitičko liječenje u akutnoj masivnoj plućnoj emboliji s hemodinamskom nestabilnošću (PE)

Dijagnoza mora biti potvrđena, kada god je moguće, objektivnim metodama poput plućne angiografije ili neinvazivnim postupcima poput radiološkog prikaza pluća. Nema dokaza da alteplaza smanjuje smrtnost ili odgođeni morbiditet povezan s plućnom embolijom.

Trombolitičko liječenje u slučaju akutnog ishemijskog moždanog udara (AIMU) unutar 4,5 sati od posljednjeg poznatog trenutka kad je osoba još bila dobro i nakon što se isključi postojanje intrakranijalnog krvarenja.

4.2. Doziranje i način primjene

Actilyse moraju propisivati liječnici koji imaju iskustva u primjeni trombolitičke terapije uz mogućnost praćenja njihove primjene.

Actilyse treba primijeniti što je ranije moguće nakon nastupa simptoma. U doziranju se primjenjuju sljedeće smjernice.

Akutni infarkt miokarda

Doziranje

Odrasli

- a) 90-minutni (ubrzani) režim doziranja za bolesnike s akutnim infarktom miokarda, u kojih liječenje može početi unutar 6 sati od nastupa simptoma.

U bolesnika s tjelesnom težinom ≥ 65 kg:

	Volumen doze prema koncentraciji alteplaze	
	1 mg/ml	2 mg/ml
15 mg u obliku intravenskog bolusa, te odmah zatim	15 ml	7,5 ml
50 mg u obliku intravenske infuzije konstantne brzine tijekom prvih 30 minuta, te odmah zatim	50 ml	25 ml
35 mg u obliku intravenske infuzije konstantne brzine tijekom 60 minuta do maksimuma ukupne doze od 100 mg	35 ml	17,5 ml

Za bolesnike s tjelesnom težinom <65 kg ukupna doza mora biti prilagođena tjelesnoj težini prema sljedećoj tablici:

	Volumen doze prema koncentraciji alteplaze	
	1 mg/ml	2 mg/ml
15 mg u obliku intravenskog bolusa, te odmah zatim	15 ml	7.5 ml
0,75 mg/kg tjelesne težine (tt) u obliku intravenske infuzije konstantne brzine tijekom prvih 30 minuta, te odmah zatim	0,75 ml/kg tt	0,375 ml/kg tt
0,5 mg/kg tjelesne težine (tt) u obliku intravenske infuzije konstantne brzine tijekom 60 minuta	0,5 ml/kg tt	0,25 ml/kg tt

- b) 3-satni režim doziranja za bolesnike s akutnim infarktom miokarda u kojih liječenje može početi između 6 i 12 sati nakon nastupa simptoma.

U bolesnika s tjelesnom težinom ≥ 65 kg:

	Volumen doze prema koncentraciji alteplaze	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg u obliku intravenskog bolusa, te odmah zatim	10 ml	5 ml
50 mg u obliku intravenske infuzije konstantne brzine tijekom prvog sata, te odmah zatim	50 ml	25 ml
40 mg u obliku intravenske infuzije konstantne brzine tijekom 2 sata do maksimuma ukupne doze od 100 mg	40 ml	20 ml

Za bolesnike s tjelesnom težinom <65 kg, ukupna doza ne smije prijeći 1,5 mg/kg, a primjenjuje se na sljedeći način:

	Volumen doze prema koncentraciji alteplaze	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg u obliku intravenskog bolusa, te odmah zatim	10 ml	5 ml
intravenska infuzija konstantne brzine tijekom 3 sata, do maksimuma ukupne doze od 1.5 mg/kg tt	preostali volumen do maksimalno 1,5 ml/kg tt	preostali volumen do maksimalno 0,75 ml/kg tt

Maksimalna doza alteplaze iznosi 100 mg alteplaze za bolesnike s tjelesnom težinom ≥65 kg, odnosno maksimalno 1,5 mg/kg alteplaze za bolesnike s tjelesnom težinom <65 kg

Pomoćna terapija: Pomoćna antitrombotska terapija preporučuje se prema trenutnim međunarodnim smjernicama za zbrinjavanje bolesnika s infarktom miokarda sa ST elevacijom.

Način primjene

Rekonstituirana otopina se primjenjuje intravenskim putem, odmah nakon pripreme.

Bočice s 2 mg alteplaze nisu indicirane za primjenu u ovoj indikaciji. Za upute o rekonstituciji/primjeni vidjeti dio 6.6.

Akutna masivna plućna embolija

Doziranje

Odrasli

U bolesnika s tjelesnom težinom ≥65 kg:

Ukupna doza od 100 mg alteplaze se primjenjuje tijekom 2 sata. Najviše iskustva postoji uz sljedeći režim doziranja:

	Volumen doze prema koncentraciji alteplaze	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg u obliku intravenskog bolusa tijekom 1-2 minute, te odmah zatim	10 ml	5 ml
90 mg u obliku intravenske infuzije konstantne brzine tijekom 2 sata do maksimuma ukupne doze od 100 mg	90 ml	45 ml

U bolesnika s tjelesnom težinom <65 kg ukupna doza ne smije prijeći 1,5 mg/kg, a primjenjuje se na sljedeći način:

	Volumen doze prema koncentraciji alteplaze	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg u obliku intravenskog bolusa tijekom 1 - 2 minute, te odmah zatim	10 ml	5 ml
intravenska infuzija konstantne brzine tijekom 2 sata do maksimuma ukupne doze od 1,5 mg/kg tt	preostali volumen do maksimalno 1,5 ml/kg tt	preostali volumen do maksimalno 0,75 ml/kg tt

Ukupna doza ne smije prijeći 100 mg alteplaze u bolesnika s tjelesnom težinom ≥65 kg, odnosno 1,5 mg/kg alteplaze u bolesnika s tjelesnom težinom <65 kg.

Pomoćna terapija: Nakon primjene Actilyse treba započeti (ili nastaviti) terapiju heparinom kada su vrijednosti aPTT niže od dvostruke vrijednosti gornje granice normale. Infuzija se mora podesiti kako bi se održavao aPTT na vrijednostima između 50 i 70 sekundi (1,5 do 2,5 puta iznad referentne vrijednosti).

Način primjene

Rekonstituirana otopina se primjenjuje intravenskim putem, odmah nakon pripreme.

Bočice s 2 mg alteplaze nisu indicirane za primjenu u ovoj indikaciji. Za upute o rekonstituciji/primjeni vidjeti dio 6.6.

Akutni ishemijski moždani udar

Liječenje se provodi isključivo pod nadzorom liječnika s iskustvom u neurovaskularnoj skrbi, vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.

Liječenje lijekom Actilyse kod odraslih i adolescenata ≥ 16 godina (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4) mora se započeti što je prije moguće i ne kasnije od 4,5 sati od posljednjeg poznatog trenutka kad je osoba još bila dobro, a nakon što se isključi postojanje intrakranijalnog krvarenja odgovarajućim tehnikama oslikavanja. Učinak liječenja ovisi o vremenu; tako da ranije liječenje povećava vjerojatnost povoljnog ishoda. Nakon 4,5 sata od nastupa simptoma moždanog udara, omjer koristi i rizika povezan s primjenom lijeka Actilyse je negativan te se stoga ne smije primjenjivati (vidjeti dio 5.1.).

Doziranje

Odrasli

Preporučena ukupna doza je 0,9 mg alteplaze/kg tjelesne težine (maksimalno 90 mg) počevši sa 10% ukupne doze u obliku početnog intravenskog bolusa te odmah zatim primjenom preostalog volumena od izračunate ukupne doze putem intravenske infuzije tijekom 60 minuta.

TABLICA DOZIRANJA PRI AKUTNOM ISHEMIJSKOM MOŽDANOM UDARU			
Primjenom preporučene standardne koncentracije od 1 mg/ml, volumen (ml) koji se primjenjuje jednak je preporučenoj doznoj vrijednosti (mg)			
Težina (kg)	Ukupna doza (mg)	Doza bolusa (mg)	Doza infuzije* (mg)
40	36,0	3,6	32,4
42	37,8	3,8	34,0
44	39,6	4,0	35,6
46	41,4	4,1	37,3
48	43,2	4,3	38,9
50	45,0	4,5	40,5
52	46,8	4,7	42,1
54	48,6	4,9	43,7
56	50,4	5,0	45,4
58	52,2	5,2	47,0
60	54,0	5,4	48,6
62	55,8	5,6	50,2
64	57,6	5,8	51,8
66	59,4	5,9	53,5
68	61,2	6,1	55,1
70	63,0	6,3	56,7
72	64,8	6,5	58,3
74	66,6	6,7	59,9

76	68,4	6,8	61,6
78	70,2	7,0	63,2
80	72,0	7,2	64,8
82	73,8	7,4	66,4
84	75,6	7,6	68,0
86	77,4	7,7	69,7
88	79,2	7,9	71,3
90	81,0	8,1	72,9
92	82,8	8,3	74,5
94	84,6	8,5	76,1
96	86,4	8,6	77,8
98	88,2	8,8	79,4
100+	90,0	9,0	81,0

* dano u koncentraciji od 1 mg/mL tijekom 60 minuta u obliku infuzije konstantne brzine.

Pomoćna terapija:

Lijekovi koji utječu na koagulaciju/funkciju trombocita

Sigurnost i djelotvornost ovog režima uz istodobnu primjenu heparina ili inhibitora agregacije trombocita poput acetilsalicilatne kiseline u roku prvih 24 sata nakon liječenja lijekom Actilyse nisu dostatno proučene. Stoga, se primjenu intravenskog heparina ili inhibitora agregacije trombocita poput acetilsalicilatne kiseline mora izbjegavati u prvih 24 sata nakon liječenja lijekom Actilyse zbog povećanog rizika od krvarenja. Ako je potreban heparin za druge indikacije (npr. prevencija duboke venske tromboze), doza ne smije premašiti 10 000 IU dnevno, primijenjeno supkutano.

Pedijatrijska populacija

Postoji ograničeno iskustvo s upotrebom lijeka Actilyse u djece i adolescenata. Actilyse je kontraindiciran za liječenje akutnog ishemijskog moždanog udara kod djece i adolescenata mlađih od 16 godina (vidjeti dio 4.3.). Doza za adolescente ≥ 16 godina starosti je ista kao kod odraslih (vidjeti dio 4.4. za preporuke o potrebnim prethodnim tehnikama snimanja).

Način primjene

Rekonstituirana otopina se primjenjuje intravenskim putem, odmah nakon pripreme.

Bočice s 2 mg alteplaze nisu indicirane za primjenu u ovoj indikaciji. Za upute o rekonstituciji/primjeni vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Kontraindikacije u akutnom infarktu miokarda, akutnoj masivnoj plućnoj emboliji i akutnom ishemijskom moždanom udaru:

Actilyse je kontraindiciran u situacijama povezanim s visokim rizikom krvarenja poput:

- težak poremećaj krvarenja trenutno ili prisutan unutar proteklih 6 mjeseci
- poznata hemoragijska dijateza
- manifestno ili nedavno teško ili opasno krvarenje
- svaka anamneza oštećenja središnjeg živčanog sustava (tj. neoplazma, aneurizma, intrakranijalni ili spinalni kirurški zahvat)
- nedavni (unutar manje od 10 dana) opstetrički porođaj, nedavna punkcija nekompresibilne krvne žile (npr. punkcija subklavije ili jugularne vene)
- teška nekontrolirana arterijska hipertenzija (vidjeti dio 4.4.)
- bakterijski endokarditis, perikarditis
- akutni pankreatitis

- aktivna ulkusna bolest ili druga gastrointestinalna bolest praćena stvaranjem ulkusnih lezija s potencijalnim rizikom od krvarenja (npr. upalna bolest crijeva), varikoziteti jednjaka
- poznata arterijska aneurizma i/ili arterijsko-venske malformacije
- neoplazma s povećanim rizikom krvarenja
- teška bolest jetre, uključujući zatajenje jetre, cirozu, portalnu hipertenziju (varikoziteti jednjaka) i aktivni hepatitis
- veći kirurški zahvat ili značajna trauma u protekla 3 mjeseca.

Dodatne kontraindikacije u akutnom infarktu miokarda i akutnoj masivnoj plućnoj emboliji:

- svaka anamneza hemoragijskog moždanog udara ili moždanog udara nepoznatog porijekla
- poznata anamneza ishemijskog moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake (TIA) u proteklih 6 mjeseci, osim trenutnog akutnog ishemijskog moždanog udara unutar 4,5 sata.
- bolesnici koji primaju učinkovitu oralnu antikoagulacijsku terapiju (npr. antagonisti vitamina K s INR > 1,3) (vidjeti dio 4.4).

Dodatne kontraindikacije u akutnom ishemijskom moždanom udaru:

- manji neurološki deficit ili simptomi koji se rapidno poboljšavaju prije početka infuzije
- teški moždani udar prema kliničkoj ocjeni (npr. NIHSS>25) i/ili pomoću odgovarajućih dijagnostičkih tehnika prikaza
- intrakranijsko krvarenje, u anamnezi ili suspektno
- dokaz intrakranijskog krvarenja (ICH) pomoću CT-a
- simptomi koji ukazuju na subarahnoidalno krvarenje, čak ako je nalaz CT-a uredan
- bolesnici koji primaju učinkovitu antikoagulacijsku terapiju (npr. antagonisti vitamina K s INR > 1,7) (vidjeti dio 4.4)
- primjena heparina u prethodnih 48 sati i tromboplastinsko vrijeme koje prelazi gornju granicu normalnih vrijednosti (za predmetni laboratorij)
- bolesnici s bilo kakvom anamnezom prethodnog moždanog udara i istodobnog dijabetesa
- prethodni moždani udar u posljednja 3 mjeseca
- vrijednost trombocita ispod 100,000/mm³
- sistolički krvni tlak >185 mmHg ili dijastolički tlak >110 mmHg ili kada se krvni tlak ne može sniziti ispod tih granica pažljivim liječenjem
- glukoza u krvi <2,8 mmol/l (vidjeti dio 4.4.) ili >22,2 mmol/l.

Primjena u djece i adolescenata

Actilyse je kontraindiciran u liječenju akutnog moždanog udara u djece i adolescenata mlađih od 16 godina starosti (za adolescente ≥ 16 godina vidjeti dio 4.4.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, trgovački naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati u zdravstveni karton bolesnika.

Potrebno je izabrati odgovarajuće pakiranje proizvoda alteplaze u skladu s namijenjenom primjenom. Pakiranje od 2 mg alteplaze nije indicirano za primjenu u akutnom infarktu miokarda, akutnoj plućnoj emboliji ili akutnom ishemijskom moždanom udaru (zbog rizika od teškog pod doziranja). Samo su pakiranja od 10 mg, 20 mg ili 50 mg indicirana za primjenu u ovim indikacijama.

Tijekom primjene Actilysea preporučuje se u svakom slučaju stalna dostupnost standardne opreme i farmakoterapije za oživljavanje.

Preosjetljivost

Imonološki posredovane reakcije preosjetljivosti povezane s primjenom Actilysea mogu biti izazvane djelatnom tvari alteplazom ili nekom od pomoćnih tvari. Nije primijećeno zadržano stvaranje

protutijela na molekulu aktivatora plazminogena ljudskog tkiva dobivenu rekombinantnom tehnikom nakon liječenja. Ne postoji sustavno iskustvo s ponovnom primjenom Actilysea.

Također postoji rizik od reakcija preosjetljivosti posredovanih neimunološkim mehanizmom.

Angioedem predstavlja najčešću reakciju preosjetljivosti zabilježenu uz Actilyse. Taj rizik može biti povećan u indikaciji akutnog ishemijskog moždanog udara i/ili kod istodobnog liječenja ACE inhibitorima (vidjeti dio 4.5.). Bolesnike liječene lijekom Actilyse potrebno je pratiti zbog mogućeg razvoja angioedema tijekom i do 24 sata nakon infuzije.

Ako dođe do teške reakcije preosjetljivosti (npr. angioedema), mora se prekinuti primjena infuzije te odmah uvesti odgovarajuće liječenje. Ono može uključivati intubaciju.

Krvarenje

Najčešća komplikacija tijekom terapije lijekom Actilyse je krvarenje. Istodobna primjena drugih djelatnih tvari koje utječu na koagulaciju ili funkciju trombocita može pridonijeti krvarenju (vidjeti dio 4.3) (vidjeti dio 4.2 za AIMU). Kako se fibrin lizira tijekom terapije lijekom Actilyse, može doći do krvarenja iz nedavnih mjesta punkcije. Stoga, trombolitička terapija zahtijeva obraćanje posebne pažnje na sva moguća mjesta krvarenja (uključujući ona koja su uslijedila nakon umetanja katetera, uklanjanja arterijske i venske punkcije i uboda igle). Tijekom liječenja lijekom Actilyse treba izbjegavati uporabu krutih katetera, intramuskularnih injekcija kao i pomicanje bolesnika koje nije prijeko potrebno.

Ako dođe do pojave potencijalno opasnog krvarenja, osobito cerebralnog krvarenja, potrebno je prekinuti fibrinolitičko liječenje, a istodobnu primjenu drugih djelatnih tvari koje utječu na koagulaciju (npr. heparina) treba odmah prekinuti. Općenito, nije potrebno nadomjestiti faktore koagulacije zbog kratkog poluvijeka i minimalnog učinka na sistemske faktore koagulacije. Većina bolesnika s krvarenjem može biti zbrinuta prekidom trombolitičkog i antikoagulacijskog liječenja, zamjenom volumena i ručnim pritiskom na insuficijentnu žilu. Potrebno je razmotriti primjenu protamina ako je heparin primijenjen unutar 4 sata od nastupa krvarenja. U malog broja bolesnika bez odgovora na ove konzervativne mjere može se indicirati razumna primjena transfuzijskih pripravaka. Potrebno je razmotriti primjenu transfuzije krioprecipitata, svježe zamrznute plazme i trombocita uz ponovljenu kliničku i laboratorijsku ocjenu nakon svake primjene. Uz infuziju krioprecipitata poželjna je ciljana razina fibrinogena od 1 g/l. Antifibrinolitički lijekovi su dostupni kao posljednja opcija.

Rizik od intrakranijalnog krvarenja povećava se u starijih osoba, stoga je u tih bolesnika potrebno pažljivo procijeniti omjer rizika i koristi.

Očekivana terapijska korist mora se osobito oprezno ocijeniti u odnosu na moguće rizike, osobito u bolesnika

- s nedavnim manjim traumama, kao što su biopsije, punkcije glavnih žila, intramuskularne injekcije
- produljena (> 2 minute) ili traumatska kardiopulmonalna reanimacija ili masaža srca
- bolesnici na liječenju oralnim antikoagulantima: Primjena Actilysea se može razmatrati kada se smatra da doziranje ili vrijeme od posljednjeg unosa antikoagulant ne će dovesti do potvrde rezidualne djelotvornosti putem odgovarajućeg /(-ih testa(/-ova) antikoagulacijske aktivnosti za relevantni(/-e) proizvod(-e), ne pokazujući klinički značajnu aktivnost na sustav koagulacije (npr. $INR \leq 1,3$ (AIM i PE) ili $INR \leq 1,7$ (AIMU) za antagoniste vitamina K ili drugi relevantni test(-ovi) za druge oralne antikoagulanse je(/-su) unutar gornje granice normalnih vrijednosti).

Tromboembolija

Primjena lijeka Actilyse može povećati rizik od tromboembolijskih događaja u bolesnika s postojećim trombima, npr. trombom u lijevoj srčanoj klijetki ili pretklijetki (mitralna stenoza ili atrijska fibrilacija itd.).

Pedijatrijska populacija

Do sada postoji samo ograničeno iskustvo s primjenom lijeka Actilyse u djece i adolescenata.

Kada se Actilyse razmatra za liječenje akutnog ishemijskog moždanog udara kod pažljivo odabranih adolescenata ≥ 16 godina, treba se pažljivo ocijeniti korist i rizik za individualnog bolesnika i raspraviti s bolesnikom i roditeljima/skrbnicima prema potrebi. Adolescenti ≥ 16 godina starosti treba liječiti prema uputama za odraslu populaciju, nakon snimanja odgovarajućim tehnikama za isključivanje lažnog moždanog udara (engl. *stroke mimics*) i potvrđivanja okluzije arterije koja odgovara neurološkom deficitu (vidjeti dio 5.1.).

Dodatna posebna upozorenja i mjere opreza u akutnom infarktu miokarda i akutnoj masivnoj plućnoj emboliji:

Nije dozvoljena primjena doze iznad 100 mg alteplaze jer je povezana s dodatnim povećanjem rizika intrakranijalnog krvarenja. Stoga valja biti siguran da je infuzija doze alteplaze primijenjena kako je opisano u dijelu 4.2.

Očekivana terapijska korist mora se posebno pažljivo odmjeriti u odnosu na mogući rizik, posebice u bolesnika sa

- sistoličkim krvnim tlakom > 160 mmHg (vidjeti dio 4.3.)
- tjelesnom težinom < 50 kg
- u bolesnika uznapredovale dobi, 75 godina i starijih, zbog povećanog rizika od intracerebralnog krvarenja.

Antagonisti GPIIb/IIIa:

Istovremena primjena antagonista GPIIb/IIIa povećava rizik krvarenja.

Dodatna posebna upozorenja i mjere opreza kod akutnog infarkta miokarda

Aritmije:

Koronarna tromboliza može dovesti do aritmije povezane s reperfuzijom.

Reperfuzijske aritmije mogu zahtijevati primjenu konvencionalnih antiaritmičkih lijekova, ali mogu dovesti i do zastoja srca i biti opasne po život.

Dodatna posebna upozorenja i mjere opreza u akutnom ishemijskom moždanom udaru:

Trombolitičko liječenje zahtijeva odgovarajuće praćenje. Liječenje se mora provoditi pod odgovornošću i praćenjem liječnika educiranih i iskusnih u području neurovaskularne skrbi i primjeni trombolitičkih liječenja, u jedinicama koje omogućuju praćenje primjene. Za potvrdu indikacije može se razmotriti primjena odgovarajućih dijagnostičkih metoda „na daljinu“ (vidjeti dio 4.1. i 4.2.).

Posebna upozorenja/stanja sa sniženim omjerom koristi i rizika:

Krvarenje

Intracerebralno krvarenje predstavlja glavnu nuspojavu u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara (do 15% bolesnika bez povećanja ukupne smrtnosti, kao i bez ikakvog značajnijeg povećanja ukupne smrtnosti i teške invalidnosti u kombinaciji, tj. na modificiranoj Rankinovoj ljestvici [mRS] vrijednosti 5 i 6).

U usporedbi s ostalim indikacijama, bolesnici s akutnim ishemijskim moždanim udarom liječeni lijekom Actilyse imaju izraženo povećan rizik intrakranijalnog krvarenja, s obzirom da se krvarenje javlja uglavnom u području zahvaćenom infarktom. Ovo osobito vrijedi u sljedećim slučajevima:

- što je vrijeme od nastupa simptoma moždanog udara do početka liječenja dulje, ukupna je klinička korist sve manja. Stoga se primjena Actilyse ne smije odgađati
- bolesnici koji su prethodno liječeni acetilsalicilatnom kiselinom (ASK) mogu imati veći rizik intracerebralnog krvarenja i/ili smrtnosti, osobito ako je liječenje lijekom Actilyse odgođeno
- u usporedbi s mlađim bolesnicima, bolesnici stariji od 80 godina mogu imati nešto lošiji ishod neovisno o liječenju. Vjerojatnije je da imaju ozbiljnije moždane udare koji su povezani s višim apsolutnim rizikom od intracerebralnog krvarenja nakon trombolize u usporedbi s blažim

moždanim udarima ili kod bolesnika koji nisu bili trombolizirani. Iako dostupni podaci ukazuju da je neto korist od Actilyse u bolesnika starijih od 80 godina manja u usporedbi s mlađim bolesnicima, Actilyse se može koristiti u bolesnika starijih od 80 godina na temelju individualne ocjene omjera rizika i koristi (vidjeti dio 5.1.). Bolesnike starije od 80 godina treba pažljivo odabrati uzimajući u obzir i opće zdravstveno stanje i neurološki status

Posebne skupine sa smanjenim omjerom koristi i rizika

Omjer koristi i rizika primjene lijeka Actilyse treba pažljivo razmotriti kod bolesnika s AIMU-om sa sljedećim stanjima:

- terapijska korist manja je u bolesnika koji su prethodno imali moždani udar ili u onih s poznatim nekontroliranim dijabetesom, stoga se omjer koristi i rizika smatra manje povoljnim, ali još uvijek pozitivnim u ovih bolesnika (osim onih skupina bolesnika s preboljenim moždanim udarom kod kojih je primjena Actilyse kontraindicirana – vidjeti dio 4.3.)
- u bolesnika s vrlo blagim moždanim udarom rizici nadilaze očekivanu korist (vidjeti dio 4.3.)
- bolesnici s vrlo teškim moždanim udarom imaju veći rizik intracerebralnog krvarenja i smrti te se ne smiju liječiti alteplazom (vidjeti dio 4.3.)
- bolesnici s opsežnim infarktima imaju povećan rizik lošeg ishoda, uključujući teško krvarenje i smrt. U spomenutih bolesnika potrebno je pomno razmotriti omjer koristi i rizika
- u bolesnika s moždanim udarom vjerojatnost dobrog ishoda se smanjuje s dužinom vremena koje je proteklo od pojave simptoma do početka liječenja, starijom dobi, težinom moždanog udara i višim vrijednostima glukoze u krvi prilikom prijema, dok se vjerojatnost teške nesposobnosti i smrti i simptomatskih intrakranijalnih krvarenja povećava, nezavisno od liječenja.
- napadaj na početku moždanog udara (trombolitička terapija u ovih bolesnika treba se razmatrati samo kada ne postoji sumnja na lažni moždani udar ili značajnu traumu glave)
- u bolesnika koji inicijalno imaju glukozu u krvi $< 2,8 \text{ mmol/l}$ ($< 50 \text{ mg/dL}$), tromboliza se može razmotriti nakon korekcije na normalne vrijednosti glukoze u krvi, ako dijagnoza AIMU-a i dalje postoji (vidjeti dio 4.3).

Praćenje krvnog tlaka

Praćenje krvnog tlaka nužno je tijekom primjene terapije i tijekom prva 24 sata od primjene alteplaze; intravenska antihipertenzivna terapija preporučuje se ako je sistolički tlak $>180 \text{ mmHg}$ ili ako je dijastolički tlak $>105 \text{ mmHg}$.

Ostala posebna upozorenja:

Reperfuzija ishemičnog područja može inducirati cerebralni edem u predjelu infarkta.

Zbog povećanog rizika od krvarenja, liječenje inhibitorima agregacije trombocita ne smije početi tijekom prva 24 sata nakon trombolize alteplazom.

Actilyse sadrži polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži 1,0 mg, 2,0 mg ili 5,0 mg polisorbata 80 u svakoj bočici od 10 mg, 20 mg ili 50 mg. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nema formalnih studija interakcija alteplaze i lijekova koji se uobičajeno primjenjuju u bolesnika s akutnim infarktomiokarda, akutnom masivnom plućnom embolijom ili s akutnim ishemijskim moždanim udarom.

Lijekovi koji utječu na koagulaciju/funkciju trombocita

Lijekovi koji utječu na koagulaciju ili oni koji mijenjaju funkciju trombocita mogu povećati rizik od krvarenja (kada se primjenjuju prije, tijekom ili nakon terapije alteplazom). Te je lijekove potrebno izbjegavati tijekom prva 24 sata nakon primjene lijeka Actilyse za liječenje akutnog ishemijskog moždanog udara. Za prethodno liječenje ovim tvarima, vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4.

ACE inhibitori

Istodobna primjena s ACE inhibitorima može povećati rizik od pojave reakcije preosjetljivosti (vidjeti dio 4.4.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni alteplaze tijekom trudnoće su ograničeni. Neklinička ispitivanja s alteplazom u dozama višim nego u ljudi pokazala su fetalnu nezrelost i/ili embriotoksičnost, kao sekundarni nalazi poznatoj farmakološkoj aktivnosti lijeka. Alteplaza se ne smatra teratogenom (vidjeti dio 5.3.). U slučajevima akutne, po život opasne bolesti, korist se mora ocijeniti u odnosu na potencijalni rizik.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se alteplaza u majčino mlijeko i nema dovoljno podataka o izlučivanju alteplaze u mlijeko životinja.

Potreban je oprez kada se Actilyse primjenjuje kod dojilja i mora se donijeti odluka treba li prekinuti dojenje tijekom prva 24 sata nakon primjene Actilyse.

Plodnost

Podaci o utjecaju na plodnost u ljudi nisu dostupni za Actilyse. Neklinička ispitivanja s alteplazom nisu pokazala štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima

Nije značajno.

4.8. Nuspojave

Najčešća nuspojava povezana s lijekom Actilyse je krvarenje u različitim oblicima koje rezultira padom vrijednosti hematokrita i/ili hemoglobina.

Nuspojave navedene u nastavku teksta klasificirane su po učestalosti i organskim sustavima. Učestalost se definira sukladno sljedećem: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka).

Osim intracerebralnog/intrakranijalnog krvarenja kao nuspojave u indikaciji moždanog udara kao i aritmija tijekom reperfuzije u indikaciji akutnog infarkta miokarda, ne postoji medicinski razlog za pretpostavku da je kvalitativni i kvantitativni profil nuspojave lijeka Actilyse primijenjenog u akutnoj masivnoj plućnoj emboliji i akutnom ishemijskom moždanom udaru različit od profila u akutnom infarktu miokarda.

Tablica 1. Nuspojave kod akutnog infarkta miokarda, akutne masivne plućne embolije i akutnog ishemijskog moždanog udara

Organski sustav	Nuspojava
Krvarenja	
vrlo često	intracerebralno krvarenje predstavlja značajnu nuspojavu u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara
	krvarenje (nespecificirano, uključujući intrakranijalno krvarenje i ne-intrakranijalno krvarenje)
	krvarenje iz oštećenih krvnih žila (kao što je hematoma)

često	intracerebralno krvarenje (kao što je cerebralno krvarenje, cerebralni hematom, hemoragijski moždani udar, hemoragijska transformacija moždanog udara), intrakranijalni hematom i subarahnoidalno krvarenje tijekom liječenja akutnog infarkta miokarda i akutne masivne plućne embolije faringealno krvarenje gastrointestinalno krvarenje (kao što je želučano krvarenje, krvarenje ulkusa želuca, krvarenje iz rektuma, hematemeza, melena, krvarenje u usnoj šupljini, krvarenje iz desni) ekhimioza urogenitalno krvarenje (kao što su hematurija, krvarenje u mokraćnom sustavu) krvarenje na mjestu injekcije (krvarenje na mjestu punkcije, hematom na mjestu uvođenja katetera, krvarenje na mjestu uvođenja katetera)
manje često	krvarenje u plućima (kao što su hemoptiza, hematotoraks, krvarenje u dišnom sustavu) epistaksa krvarenje u uhu
rijetko	krvarenje u oku perikardijalno krvarenje retroperitonealno krvarenje (kao što je retroperitonealni hematom)
nepoznato***	krvarenje u parenhimatoznim organima (kao što je krvarenje u jetri)
Poremećaji imunološkog sustava	
rijetko	reakcije preosjetljivosti (npr. osip, urtikarija, bronhospazam, angioedem, hipotenzija, šok) *
vrlo rijetko	teška anafilaksija
Poremećaji živčanog sustava	
vrlo rijetko	dogadjaji povezani sa živčanim sustavom (npr. epileptični napadaj, konvulzije, afazija, poremećaj govora, delirij, akutni moždani sindrom, agitacija, konfuzija, depresija, psihoza) često u vezi s istodobnim ishemijskim ili hemoragijskim cerebrovaskularnim događajima
Srčani poremećaji**	
vrlo često	ponovljena ishemija / angina pectoris, hipotenzija i zatajenje srca / plućni edem
često	kardiogeni šok, zastoj srca i reinfarkt
manje često	reperfuzijske aritmije (kao što je aritmija, ekstrasistole, AV blok prvog stupnja do potpunog atrioventrikularnog bloka, fibrilacija / undulacija atrijske, bradikardija, tahikardija, ventrikularna aritmija, ventrikularna tahikardija / fibrilacija, elektromehanička disocijacija [EMD]) mitralna regurgitacija, plućna embolija, druga sistemska embolija / cerebralna embolija, ventrikularni septalni defekt
Krvožilni poremećaji	
rijetko	embolija koja može dovesti do pratećih posljedica u pogođenim organima

Poremećaji probavnog sustava	
rijetko	mučnina
nepoznato***	povraćanje
Pretrage	
manje često	sniženi krvni tlak
nepoznato***	povišena tjelesna temperatura
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	
nepoznato***	masna embolija (embolija kristalima kolesterola) koja može dovesti do pratećih posljedica u pogođenim organima
Kirurški zahvati i medicinski postupci	
nepoznato***	transfuzija krvi (neophodna)

*Vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.

**Srčani poremećaji

Kao uz druge trombolitike, prijavljeni su događaji prethodno opisani u relevantnom dijelu kao posljedica infarkta miokarda i/ili primjene trombolitika. Kardijalni događaji mogu biti opasni po život te mogu dovesti do smrti.

***Izračunavanje učestalosti

Ova nuspojava je primijećena u postmarketinškom iskustvu. Uz 95 % sigurnosti, kategorija učestalosti nije veća od "rijetko", ali može biti niža. Precizna procjena učestalosti nije moguća s obzirom da nuspojava lijeka nije prijavljena u bazi podataka kliničkog ispitivanja na 8 299 bolesnika.

Smrt i trajni invaliditet su prijavljeni u bolesnika koji su imali moždani udar (uključujući intrakranijalno krvarenje) i druge epizode teškog krvarenja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Ako se maksimalna preporučena doza premaši, povećava se rizik od intrakranijalnog krvarenja. Unatoč relativnoj specifičnosti alteplaze za fibrin, nakon predoziranja može doći do klinički značajnog smanjenja fibrinogena i drugih koagulacijskih čimbenika.

Liječenje

U većini slučajeva dovoljno je pričekati fiziološku regeneraciju ovih faktora nakon završetka terapije lijekom Actilyse. Međutim, ako je rezultat teško krvarenje, preporučuje se infuzija svježe smrznute plazme, a prema potrebi, mogu se primijeniti sintetički antifibrinolitici.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antitrombotici, enzimi, ATK oznaka: B01AD 02

Mehanizam djelovanja

Djelatna tvar lijeka Actilyse je alteplaza, rekombinantni humani tkivni aktivator plazminogena, glikoprotein, koji aktivira plazminogen izravno u plazmin. Kada se primjenjuje intravenski, alteplaza ostaje relativno neaktivna u cirkulaciji. Jednom kada se veže na fibrin, aktivira se inducirajući konverziju plazminogena u plazmin, što dovodi do otapanja ugruška fibrina.

Farmakodinamički učinci

Zbog relativne specifičnosti za fibrin, alteplaza pri dozi od 100 mg samo umjereno smanjuje vrijednosti fibrinogena u cirkulaciji do oko 60% vrijednosti za 4 sata, što se općenito vraća na više od 80% nakon 24 sata. Plazminogen u alfa-2-antiplazmin se smanjuju na oko 20% i 35% nakon 4 sata te se ponovno povisuju na više od 80% nakon 24 sata. Izraženo i produljeno sniženje vrijednosti fibrinogena u cirkulaciji primijećeno je samo u malog broja bolesnika.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U ispitivanju koje je uključilo više od 40 000 bolesnika s akutnim infarktom miokarda (GUSTO), primjena 100 mg alteplaze tijekom 90 minuta, uz istovremenu intravensku infuziju heparina, rezultirala je nižom stopom smrtnosti u prvih 30 dana (6,3%) u usporedbi s primjenom streptokinaze, 1,5 milijuna IU tijekom 60 minuta, uz supkutani ili intravenski heparin (7,3%). Bolesnici liječeni lijekom Actilyse pokazali su višu stopu prohodnosti žila povezanih s infarktom nakon 60 i 90 minuta od trombolize nego bolesnici liječenih streptokinazom. Nisu primijećene razlike u prohodnosti nakon 180 minuta ili dulje.

Smrtnost u prvih 30 dana smanjena je u usporedbi s bolesnicima koji nisu bili podvrgnuti trombolitičkoj terapiji.

Oslobađanje alfa-hidroksibutirat-dehidrogenaze (HBDH) je smanjeno. Ukupna ventrikularna funkcija kao i regionalno pokretanje stijenki je manje oštećeno u usporedbi s bolesnicima koji nisu na trombolitičkoj terapiji.

Akutni infarkt miokarda

Placebom kontrolirano ispitivanje sa 100 mg alteplaze tijekom 3 sata (LATE) pokazalo je smanjenje 30-dnevne smrtnosti u usporedbi s placebom za bolesnike liječene unutar 6 - 12 sati od nastupa simptoma. U slučajevima u kojima su prisutni jasni znakovi infarkta miokarda, liječenje započeto do 24 sata nakon nastupa simptoma još uvijek može biti korisno.

Akutna masivna plućna embolija

U bolesnika s akutnom masivnom plućnom embolijom s hemodinamičnom nestabilnošću, trombolitičko liječenje lijekom Actilyse dovodi do brze redukcije veličine tromba kao i redukcije tlaka plućne arterije. Podaci o smrtnosti nisu dostupni.

Bolesnici s akutnim ishemijskim moždanim udarom

U dvama ispitivanjima provedenima u SAD-u (NINDS A/B), značajno veći udio bolesnika, u usporedbi s placebom, imao je povoljan ishod (odsustvo ili minimalna nesposobnost) uz alteplazu. Ovi rezultati potvrđeni su u ispitivanju ECASS III (vidi odlomak u nastavku), nakon što dva europska ispitivanja i jedno u SAD-u, provedena u međuvremenu, nisu dokazala odgovarajuću terapijsku korist u uvjetima koji u osnovi nisu sukladni onim navedenim u trenutno važećem Sažetku opisa svojstava lijeka i Uputi o lijeku u Europskoj Uniji.

ECASS III je dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje, provedeno u Europi, na bolesnicima s akutnim moždanim udarom u kojih je Actilyse primijenjen unutar 3-4,5 sata nakon nastupa simptoma. Primjena liječenja u ECASS III bila je u skladu s europskim Sažetkom opisa svojstava lijeka za Actilyse u ovoj indikaciji moždanog udara, osim što je vrijeme moguće primjene lijeka produljeno do 4,5 sati po nastupu simptoma. Primarni ishod bila je nesposobnost nakon 90 dana, dihotomiziran kao povoljan (modificirana Rankinova ljestvica [mRS] 0 do 1) ili nepovoljan (mRS 2 do 6) ishod. Randomizirano je ukupno 821 bolesnika (418 za alteplazu / 403 za placebo). Više je

bolesnika postiglo povoljan ishod uz alteplazu (52,4%) u odnosu na placebo (45,2%; OR 1,34; 95% CI 1,02 – 1,76; P=0,038). Incidencija svakog intrakranijalnog krvarenja (ICH) / simptomatskog intrakranijalnog krvarenja (SICH) bila je viša uz alteplazu u odnosu na placebo (svaka ishemija 27,0 % vs. 17,6 %, p = 0,0012; SICH prema definiciji ECASS III 2,4 % vs. 0,2 %, p 0 0,008). Smrtnost je bila niska i neznatno različita između alteplaze (7,7%) i placeba (8,4%; P=0,81). Rezultati po podskupinama u ECASS III potvrdili su da je dulje vrijeme od nastupa simptoma do primjene lijeka povezano s povećanim rizikom smrtnosti i simptomatskog intrakranijalnog krvarenja. Rezultati iz ECASS III pokazuju pozitivan klinički neto učinak za Actilyse ako se primjeni unutar 3-4,5 sata od nastupa simptoma, te da više nema povoljnog kliničkog učinka ako se lijek upotrijebi nakon 4,5 sati po nastupu simptoma.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Actilyse u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara do 4,5 sata od *vremena nastupa simptoma moždanog udara do početka liječenja* (OTT, od engl. *onset time to start of treatment*) ocjenjuju se i u tekućoj opservacijskoj europskoj studiji (SITS-ISTR: Registar sigurne primjene trombolize u moždanom udaru). Podaci za 21 566 bolesnika liječenih u razdoblju do 3 sata uspoređivani su s podacima za 2 376 bolesnika liječenih u razdoblju 3 do 4,5 sata od nastupa akutnog ishemijskog moždanog udara. Incidencija simptomatskog intrakranijalnog krvarenja (prema SITS-MOST definiciji) bila je veća za vremenski okvir 3 do 4,5 sata (2,2%) nego za vremenski okvir liječenja do 3 sata (1,7%). Stope smrtnosti nakon 3 mjeseca bile su slične (okvir 3 - 4,5 sati: 12,0% spram vremenski okvir do 3 sata: 12,3%) s OR 0,97 (95% CI: 0,84-1,13, p=0,70) i prilagođenim omjerom šanse 1,26 (95% CI: 1,07-1,49, p=0,005). SITS opservacijski podaci sukladni su rezultatima iz kliničkih studija i naglašavaju *vrijeme od nastupa moždanog udara do početka liječenja* (OTT) kao važan prediktor ishoda liječenja akutnog ishemijskog moždanog udara alteplazom.

Starije osobe (>80 godina)

Za procjenu omjera koristi i rizika primjene alteplaze u bolesnika > 80 godina korištene su meta-analize na 6.756 bolesnika, prilagođene prema podacima o pojedinačnim bolesnicima, uključujući i one u dobi od > 80 godina, a uspoređivale su alteplazu s placebo ili otvorenom kontrolom u devet randomiziranih ispitivanja. Vjerojatnost dobrog ishoda moždanog udara (mRS 0-1 u 90/180 dana) bila je povećana i povezana s većom koristi, za sve dobne skupine kada je liječenje započeto ranije (p-vrijednost za interakciju od 0,0203), neovisno o dobi.

Učinak liječenja alteplazom bio je sličan kod bolesnika u dobi od 80 godina ili mlađih liječenih alteplazom [prosječno vrijeme kasnijeg početka liječenja 4,1 sati: 990/2512 (39%) liječenih naspram 853/2515 (34%) kojima je dodijeljeno kontrolno liječenje i koji su postigli dobar ishod moždanog udara na dan 90/180; OR 1,25, 95% CI 1,10-1,42], dok je kod starijih od 80 godina [prosječni kasniji početak liječenja 3,7 sati: 155/879 (18%) liječenih alteplazom postiglo dobar ishod moždanog udara naspram 112/850 (13%) kojima je dodijeljeno kontrolno liječenje; OR 1,56, 95% CI 1,17-2,08].

U bolesnika starijih od 80 godina liječenih alteplazom manje ili jednako 3 sata postignut je dobar ishod moždanog udara u 55/302 (18,2%) naspram 30/264 (11,4%) kojima je dodijeljeno kontrolno liječenje (OR 1,86, 95% CI 1,11-3,13) i kod onih liječenih alteplazom 3 sata-4,5 sati 58/342 (17,0%) postignut je dobar ishod moždanog udara u odnosu na 50/364 (13,7%) kojima je dodijeljeno kontrolno liječenje (OR 1,36, 95% CI 0,87-2,14).

Od 3391 bolesnika koji su dobivali alteplazu, kod 231 (6,8%) bolesnika pojavila su se parenhimska krvarenja tip 2 unutar 7 dana, u odnosu na 44 (1,3%) od 3.365 bolesnika kojima je dodijeljeno kontrolno liječenje (OR 5,55, 95% CI 4,01-7,70). Unutar 7 dana dogodila se u 91 (2,7%) bolesnika koji su dobivali alteplazu fatalna parenhimska krvarenja tip 2 u odnosu na 13 (0,4%) kojima je dodijeljeno kontrolno liječenje (OR 7,14, 95% CI 3,98-12,79).

U bolesnika starijih od 80 godina liječenih alteplazom, unutar 7 dana, zabilježena su fatalna intrakranijalna krvarenja u 32/879 (3,6%) naspram 4/850 (0,5%) kojima je dodijeljeno kontrolno liječenje (OR 7,95, 95% CI 2,79-22,60).

Od ukupno 8 658 bolesnika > 80 godina liječenih <4,5 sati od nastupa moždanog udara u SITS-ISTR-u, podaci 2157 bolesnika liječenih 3 do 4,5 sati nakon nastupa moždanog udara uspoređeni su s onima od 6501 bolesnika liječenih <3 sata.

Tromjesečna funkcionalna neovisnost (mRS 0 - 2) bila je 36% u odnosu na 37% (prilagođen OR 0.79, 95% CI 0.68- 0.92), mortalitet je bio 29.0%, u odnosu na 29.6% (prilagođen OR 1.10, 95% CI 0.95-1.28), a sICH (prema SITS-MOST definiciji) je bio 2,7% u odnosu na 1,6% (prilagođen OR 1,62, 95% CI 1,12-2,34).

Pedijatrijska populacija

Opservacijski ne-randomizirani i ne-komparativni podaci o bolesnicima od 16 do 17 godina starosti s potvrđenim akutnim ishemijskim moždanim udarom liječenjem alteplazom dobiveni su iz SITS-ISTR-a (Safe Implementation of Treatments in Stroke - International Stroke Thrombolysis Register, nezavisni, međunarodni registar). U razdoblju od 2003. do kraja 2017. godine u SITS registru prikupljeno je ukupno 25 pedijatrijskih bolesnika s potvrđenim korištenjem alteplase u dobnoj skupini od 16 do 17 godina. Medijan doze alteplaze korištene u ovoj dobnoj skupini bio je 0,9 mg/kg (raspon: 0,83 - 0,99mg/kg). U 23 od 25 bolesnika započelo se liječenje unutar 4.5h nakon početka simptoma moždanog udara (19 za 3h, 4 za 3 - 4.5h, 1 za 5 - 5.5h, u 1 slučaju je nepoznato). Tjelesna težina se kretala od 56 do 90 kg. Većina bolesnika je imala umjeren ili umjeren do teški moždani udar s medijanom NIHSS od 9,0 (raspon od 1 do 30) kao početnom vrijednošću.

Dana 90. mRS rezultati su bili dostupni za 21/25 bolesnika. U 90. danu, 14/21 bolesnika imalo je rezultat mRS od 0-1 (bez simptoma ili bez značajne onesposobljenosti), a 5 bolesnika imalo je mRS = 2 (slaba onesposobljenost). To znači da 19/21 (više od 90%) bolesnika ima povoljan ishod na dan 90. prema mRS. Za preostala 2 bolesnika bio je prijavljen ishod umjereno teške onesposobljenosti (mRS = 4, n = 1) ili smrti (mRS = 6) u roku od 7 dana (n = 1).

Za četiri bolesnika nema rezultata na dan 90. mRS. Posljednje raspoložive informacije pokazale su da je 2/4 bolesnika imalo mRS od 2 na 7. dan, a 2/4 bolesnika zabilježilo je jasan globalni napredak 7. dana.

Sigurnosni podaci o štetnim događajima krvarenja i edema također su bili dostupni u registru. Od 25 bolesnika u dobnoj skupini od 16 do 17 godina, nitko nije imao simptomatsko intracerebralno krvarenje (sICH, ICH krvarenje tip PH2). U 5 slučajeva razvio se moždani edem nakon liječenja alteplazom. 4/5 bolesnika s cerebralnim edemom imali su ili mRS između 0 i 2 zabilježen na dan 90 ili su pokazali globalno poboljšanje na dan 7 nakon liječenja. Jedan pacijent imao je mRS 4 (umjereno teška onesposobljenost) koji je zabilježen na dan 90. Nijedan od slučajeva nije imao smrtni ishod.

Zaključno, bilo je 25 izvješća iz SITS registra o bolesnicima u dobi od 16 do 17 godina s akutnim ishemijskim moždanim udarom koji su liječeni alteplazom prema preporukama za liječenje odraslih alteplazom. Premda malena veličina uzorka onemogućuje statističku analizu, cjelokupni rezultati pokazuju pozitivan trend s odgovarajućom dozom za odrasle koja se upotrebljavala kod tih bolesnika. Čini se da podaci ne pokazuju povećani rizik od simptomatskog intracerebralnog krvarenja ili edema u odnosu na odrasle.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Klirens alteplaze iz krvi je vrlo brz, a alteplaza se metabolizira uglavnom putem jetre (plazma klirens 550 - 680 ml/min). U fiziološkim uvjetima, glavni udio alteplaze u cirkulaciji vezan je za inhibitore. Jetreni klirens alteplaze nije ometan prisutnošću drugih proteina uključujući inhibitore alteplaze. Kompleksi alteplaze i njenog inhibitora eliminiraju se kao slobodna alteplaza.. Poluvijek procesa u prvoj fazi iznosi 4 - 5 minuta, što znači da je 20 minuta nakon primjene manje od 10% početne vrijednosti prisutno u plazmi. Zbog rezidualne količine koja se zadržava u dubokom tkivnom odjeljku, poluvijek procesa u drugoj fazi iznosi 40 minuta.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima supkronične toksičnosti na štakorima i marmoset majmunima nisu uočene neočekivane nuspojave. Testovi mutagenosti ne ukazuju da alteplaza ima mutageni potencijal.

Nisu primijećeni teratogeni učinci u gravidnih životinja nakon intravenske infuzije farmakološki učinkovitih doza. Embriotoksičnost u kunića (smrtnost embrija, zaostatak u rastu) inducirana je s više od 3 mg/kg/dan. Nisu primijećeni učinci na parametre peri- i postnatalnog razvoja ili fertiliteta u štakora uz doze do 10 mg/kg/dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Prašak:

arginin
fosfatna kiselina (E 338) (za prilagodbu pH)
polisorbat 80 (E 433)

Otapalo:

voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Rekonstituirana otopina može se razrijediti sterilnom otopinom za injekciju natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) do minimalne koncentracije od 0,2 mg alteplaze po ml.

Ne preporučuje se daljnje razrjeđivanje, primjena vode za injekcije za razrjeđivanje ili općenito primjena otopina za infuziju ugljikohidrata, npr. dekstroze zbog pojačanog zamućivanja rekonstituirane otopine.

Actilyse se ne smije miješati s drugim lijekovima niti u istoj bočici, niti u istom kateteru (čak ni s heparinom).

6.3. Rok valjanosti

Zatvorene bočice

2 godine za Actilyse 10 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju
3 godine za Actilyse 20 mg i 50 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju.

Rekonstituirana otopina

Dokazana je stabilnost rekonstituirane otopine tijekom 24 sata na 2 °C – 8 °C, te za 8 sati na 25 °C.

S mikrobiološkog gledišta, lijek je potrebno primijeniti odmah nakon rekonstitucije. Ako se smjesta ne primijeni, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe su odgovornost korisnika, a obično nisu dulje od 24 sata na 2 do 8°C.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak za otopinu:

Sterilizirane staklene bočice od 10 ml, 20 ml ili 50 ml, zatvorene sterilnim silikoniziranim sivim butilnim čepovima s aluminijskim/plastičnim "flip-off" kapicama.

Otapalo:

Pakiranja od 10 mg, 20 mg i 50 mg sadrže i vodu za injekcije u bočicama od 10 ml, 20 ml ili 50 ml, ovisno o veličini bočice s praškom. Bočice s vodom za injekcije zatvorene su gumenim čepovima i aluminijskim/plastičnim "flip-off" kapicama.

Transferne kanile (samo uz u veličine pakiranja od 20 mg i 50 mg)

Veličine pakiranja:

10 mg:

1 bočica s 467 mg praška za otopinu za injekciju/infuziju

1 bočica s 10 ml vode za injekcije

20 mg:

1 bočica s 933 mg praška za otopinu za injekciju/infuziju

1 bočica s 20 ml vode za injekcije

1 transferna kanila

50 mg:

1 bočica s 2333 mg praška za otopinu za injekciju/infuziju

1 bočica s 50 ml vode za injekcije

1 transferna kanila

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Za rekonstituciju do konačne koncentracije od 1 mg/ml alteplaze, cjelokupan volumen priloženog otapala treba prebaciti u bočicu koja sadrži Actilyse prašak. Za ovu namjenu u pakiranje od 20 mg i 50 mg je uključena transferna kanila za uporabu. Za pakiranje od 10 mg upotrebljava se štrcaljka.

Za rekonstituciju do konačne koncentracije od 2 mg/ml alteplaze, primjenjuje se samo polovina priloženog otapala (kako je prikazano u tablici u nastavku). U ovakvim slučajevima za prijenos otapala u bočicu s Actilyse praškom uvijek se rabi štrcaljka.

U aseptičkim uvjetima, sadržaj injekcijske bočice s lijekom Actilyse (10 mg ili 20 mg ili 50 mg) se otapa s vodom prema sljedećoj tablici za dobivanje ili konačne koncentracije od 1 mg alteplaze/ml ili 2 mg alteplaze/ml:

Suha tvar u lijeku Actilyse	10 mg	20 mg	50 mg
(a) Volumen sterilizirane vode za injekcije koji se dodaje suhoj tvari	10 ml	20 ml	50 ml
Konačna koncentracija:	1 mg alteplaze/ml	1 mg alteplaze/ml	1 mg alteplaze/ml
(b) Volumen sterilizirane vode za injekcije koji se dodaje suhoj tvari	5 ml	10 ml	25 ml
Konačna koncentracija:	2 mg alteplaze/ml	2 mg alteplaze/ml	2 mg alteplaze/ml

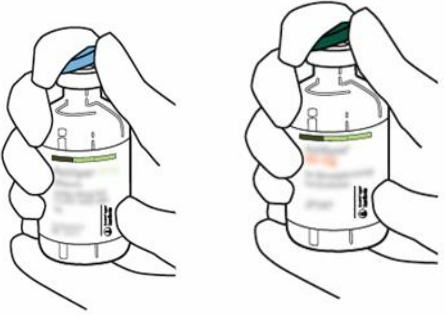
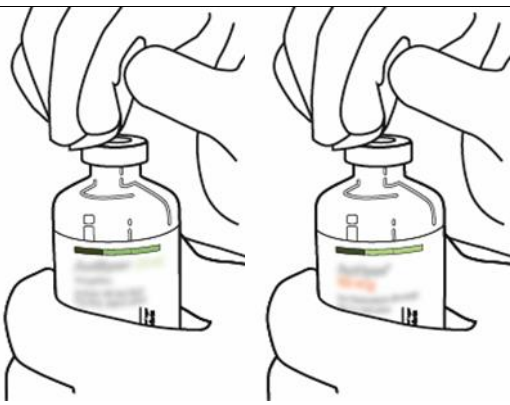
Zatim se rekonstituirana otopina primjenjuje intravenskim putem. 1 mg/ml rekonstituirane otopine se može dalje razrjeđivati sa sterilnom otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju, do minimalne koncentracije od 0,2 mg/ml jer nije isključena moguća pojava zamućenosti rekonstituirane otopine. Daljnje razrjeđivanje 1 mg/ml rekonstituirane otopine steriliziranom vodom za injekcije ili, općenito, primjena infuzijskih otopina ugljikohidrata, npr. dekstroze, se ne preporučuje zbog povećanog stvaranja zamućenosti rekonstituirane otopine. Actilyse se ne smije miješati s drugim lijekovima u istoj infuzijskoj bočici (čak niti s heparinom).

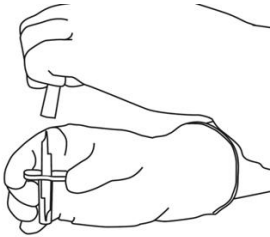
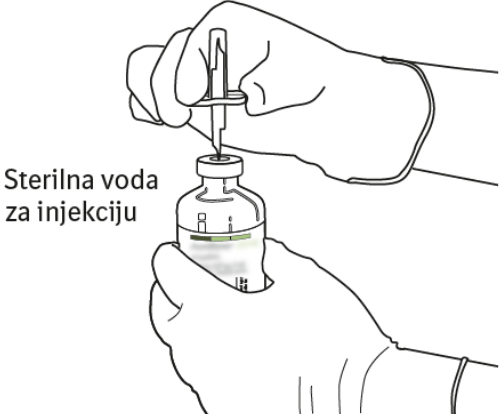
Za inkompatibilnosti, vidjeti dio 6.2.

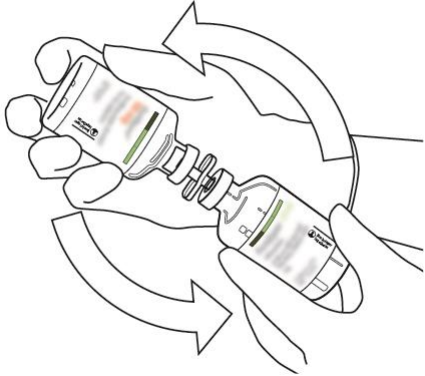
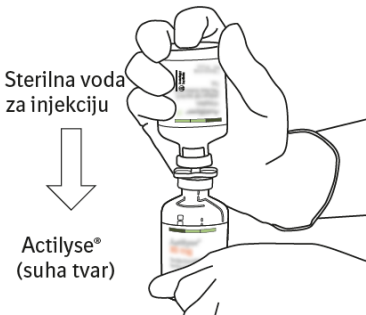
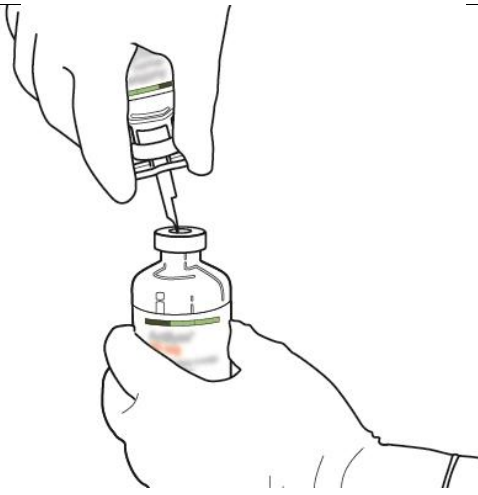
Rekonstituirani lijek je bistra i bezbojna do blijedožuta otopina. Prije primjene otopina se mora vizualno provjeriti na prisutnost čestica i promjenu boje.

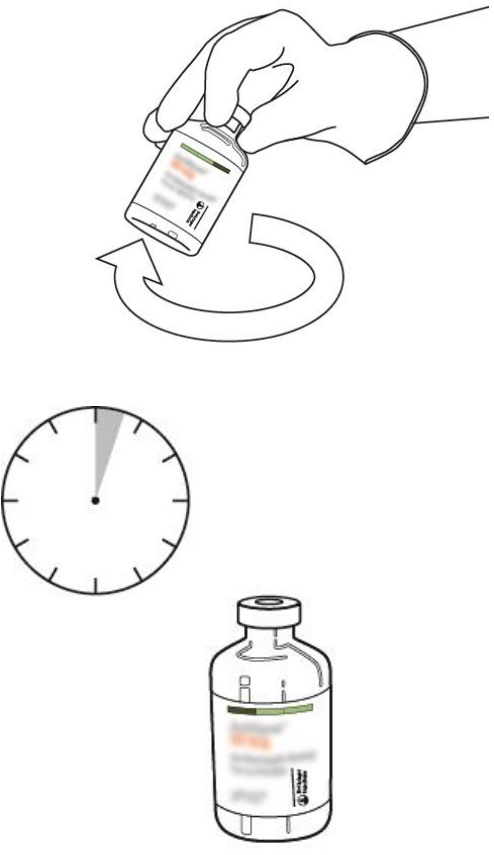
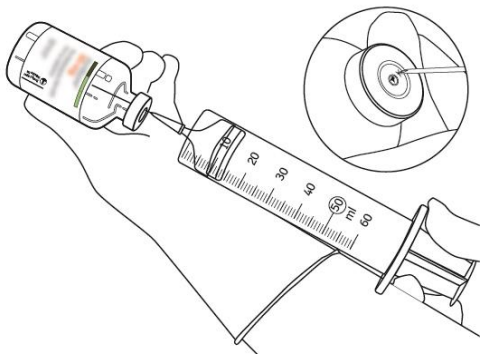
Rekonstituirana otopina namijenjena je samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Upute za rekonstituciju lijeka Actilyse, jačine 20 i 50 mg

1	Rekonstituirajte neposredno prije primjene.	
2	Uklonite zaštitnu kapicu na dvije bočice sa sterilnom vodom i Actilyse suhom tvari tako da ih otvorite odgurujući kapicu palcem.	
3	Obrišite gumeni vrh svake bočice tupferom natopljenim alkoholom.	

4	Izvadite transfernu kanilu* iz njezina omotača. Ne dezinficirajte ili sterilizirajte transfernu kanilu; ona je sterilna. Skinite jednu kapicu.	
5	Položite bočicu sa sterilnom vodom uspravno na stabilnu površinu. Direktno odozgora probijte gumeni zatvarač u okomitom smjeru u sredinu zatvarača s transferom kanilom, lagano, ali čvrsto, bez okretanja.	
6	Držite bočicu sa sterilnom vodom i transfernom kanilom čvrsto u jednoj ruci koristeći produžetak s obje strane. Skinite preostalu kapicu na vrhu transferne kanile.	
7	Držite bočicu sa sterilnom vodom i transfernom kanilom čvrsto u jednoj ruci koristeći produžetak s obje strane. Držite bočicu s Actilyse suhom tvari vertikalno iznad transferne kanile i položite vrh transferne kanile ravno u sredinu zatvarača.	

	Okrenite bočicu sa suhom tvari prema dolje na transfernu kanilu i direktno odozgora probijte gumeni zatvarač okomito te lagano, ali čvrsto, bez okretanja.	
8	Okrenite dvije bočice tako da voda može u potpunosti iscuriti u suhu tvar.	  Sterilna voda za injekciju Actilyse® (suha tvar)
9	Uklonite praznu bočicu od vode zajedno s transfernom kanilom. One se mogu odložiti i zbrinuti.	

10	Uzmite bočicu s rekonstituiranim lijekom Actilyse i nježno zavrtite kako bi se rastopio sav preostali prašak, ali ne tresite jer može doći do formiranja pjene. Ako ima mjehurića, odložite otopinu i ne dirajte ju nekoliko minuta kako bi oni nestali.	
11	Rekonstituirana otopina se sastoji od 1mg/ml lijeka alteplase. Mora biti prozirna i bezbojna do blijedožuta, te ne smije sadržavati čestice.	
12	Uzmite potrebnu količinu koristeći isključivo iglu i štrcaljku. Ne koristite mjesto proboda od transferne kanile kako biste izbjegli curenje.	
13	Primijeniti odmah. Odložite svu neiskorištenu otopinu.	

(*ako je transferna kanila uključena u opremu. Rekonstitucija se također može izvršiti sa štrcaljkom i iglom.)

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Radnička cesta 75
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Actilyse 10 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju i infuziju: HR-H-382320263

Actilyse 20 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju i infuziju: HR-H-676368257

Actilyse 50 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju i infuziju: HR-H-191255719

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. svibnja 2013. (10 mg i 20 mg); 30. ožujka 1998. (50 mg)

Datum posljednje obnove odobrenja: 08. studenog 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

19. svibnja 2026.