

1. A GYÓGYSZER NEVE

Actilyse por és oldószer oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy port tartalmazó injekciós üveg tartalma:

20,0 mg altepláz (megfelel 11 600 000 NE-nek) vagy
50,0 mg altepláz (megfelel 29 000 000 NE-nek).

Az alteplázt kínai aranyhőrszög ováriumsejtek felhasználásával, rekombináns DNS technikával állítják elő. Az *in-house* altepláz referencia anyag specifikus aktivitása 580 000 NE/mg, melyet a nemzetközi WHO t-PA standarddal történő összehasonlítással igazoltak. Az altepláz specifikus aktivitásának specifikációja 522 000 és 696 000 NE/mg értékek közé esik.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz.

Por: színtelen vagy halványsárga liofilizátum.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Thrombolyticus kezelés akut myocardialis infarctusban

- 90 perces (akcelerált) adagolási protokoll (lásd még 4.2 pont): azokban a betegekben, akikben a kezelés a tünetek jelentkezését követő 6 órán belül elkezdhető;
- 3 órás adagolási protokoll (lásd még 4.2 pont): azokban a betegekben, akikben a kezelés a tünetek jelentkezését követően 6-12 órával kezdhető meg, feltéve hogy a diagnózis egyértelmű.

Kimutatták, hogy az Actilyse csökkenti a 30 napos mortalitást akut myocardialis infarctusban szenvedő betegekben.

Thrombolyticus kezelés haemodinamikai instabilitással járó akut, masszív tüdőembóliában

A diagnózist lehetőség szerint objektív vizsgálatokkal, például pulmonális angiográfiával, illetve nem-invazív vizsgálatokkal, például tüdőszcintigráfiával kell igazolni.
Nincs olyan adat, mely bizonyítaná, hogy a gyógyszer pozitívan befolyásolná a tüdőembólia okozta mortalitást és késői morbiditást.

Fibrinolyticus kezelés akut ischaemiás stroke-ban

A kezelést a lehető legkorábban, a stroke tüneteinek jelentkezését követően 4,5 órán belül, az intracranialis vérzés megfelelő technikával (pl. koponya CT vagy más, a vérzés jelenlétére szenzitív diagnosztikus vizsgálat) történt kizárását követően el kell kezdeni. A kezelés hatása időfüggő; ezért a minél korábbi kezelés növeli a kedvező kimenetel esélyét.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Actilyse adását a tünetek jelentkezését követően a lehető leghamarabb el kell kezdeni. Az adagolás meghatározásakor az alábbi ajánlás követendő:

Az Actilyse port tartalmazó injekciós üveg (50 mg illetve 20 mg altepláz) tartalmát aseptikus körülmények között kell injekcióhoz való vízben (oldószer-üveg) feloldani az alábbi táblázatban leírtak szerint attól függően, hogy 1 mg altepláz/ml vagy 2 mg altepláz/ml koncentráció elérése a cél:

Actilyse injekciós üveg	20 mg	50 mg
	A porhoz adandó injekcióhoz való víz mennyisége	
Végső koncentráció	20	50
(a) 1 mg altepláz/ml (ml)		
(b) 2 mg altepláz/ml (ml)	10	25

A fentiek szerint elkészített oldatot *intravénásan* kell alkalmazni. Az oldatot steril, fiziológiás (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal 0,2 mg/ml minimális koncentrációra lehet tovább hígítani. Nem javasolt az elkészített oldat további hígítása steril injekcióhoz való vízzel vagy szénhidrát-tartalmú, pl. dextróz infúzióval.

Az Actilyse nem keverhető egyéb gyógyszerrel sem azonos infúziós palackban, sem azonos vénás katéteren át (még heparinnal sem).

További – az elkészítésre és használatra vonatkozó – gyakorlati útmutatás a 6.2 és a 6.6 pontban található.

Gyermekek

A gyermekek és serdülők kezelésével kapcsolatos tapasztalat korlátozott. Az Actilyse gyermekek és serdülők kezelésére akut stroke esetén ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Myocardialis infarctus

a) 90 perces (akcelerált) adagolási protokoll azokban a betegekben, akikben a kezelés a tünetek jelentkezését követő 6 órán belül elkezdhető:

	Az altepláz oldat koncentrációja	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	ml	ml
15 mg intravénás bólusban	15	7,5
50 mg infúzióban 30 perc alatt	50	25
ezt követően 35 mg infúzióban 60 perc alatt, 100 mg-os maximális összdózisig	35	17,5

Azoknál a betegeknek, akiknek a testsúlya 65 kg alatt van, a teljes dózist a következők szerint kell módosítani:

	Az altepláz-oldat koncentrációja	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	ml	ml
15 mg intravénás bólusban	15	7,5
	ml/ttkg	ml/ttkg
és 0,75 mg/ttkg 30 perc alatt (maximum 50 mg)	0,75	0,375
ezt követően 0,5 mg/ttkg infúzióban 60 perc alatt (maximum 35 mg)	0,5	0,25

b) 3 órás adagolási protokoll azokban a betegekben, akikben a kezelés a tünetek jelentkezését követően 6-12 órával kezdhető meg:

	Az altepláz-oldat koncentrációja	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	ml	ml
10 mg intravénás bólusban	10	5
50 mg intravénás infúzióban az első órában	50	25
	ml/30 perc	ml/30 perc
ezt követően 10 mg infúzióban 30 perc alatt, a maximális 100 mg-os összdózisig 3 órán át	10	5

A 65 kg-nál kisebb testtömegű betegekben az összdózis a 1,5 mg/ttkg-ot nem haladhatja meg.

Az elfogadott maximális dózis 100 mg altepláz.

Kiegészítő kezelés:

Antithromboticus kiegészítő terápia javasolt az ST-elevációval társult myocardialis infarctuson átesett betegek kezelésére vonatkozó érvényes nemzetközi ajánlások szerint; az acetilszalicilsav adását a tünetek jelentkezését követően a lehető leghamarabb el kell kezdeni, és élethosszig folytatni kell, hacsak nem ellenjavallt.

Tüdőembólia

A 100 mg-os összdózist 2 óra alatt kell beadni. A legtöbb tapasztalat a következő adagolási sémával van:

	Az altepláz oldat koncentrációja	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	ml	ml
10 mg intravénás bólusban 1-2 perc alatt	10	5
majd folytatás 90 mg intravénás infúzióban 2 óra alatt	90	45

Az összdózis a 1,5 mg/ttkg-ot nem haladhatja meg a 65 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek.

Kiegészítő kezelés:

Az Actilyse-kezelést követően heparin-kezelést kell kezdeni (vagy újraindítani), ha az aPTI értéke kevesebb, mint a normál felső határának kétszerese. Az infúziót úgy kell beállítani, hogy az aPTI értéke 50-70 másodperc között (a kiindulási érték 1,5-2,5-szerese) legyen.

Akut ischaemiás stroke

A kezelést kizárólag a neurovascularis ellátásban képzett és jártas szakorvos felügyelete mellett lehet végezni (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A javasolt dózis 0,9 mg/ttkg altepláz (maximum 90 mg) intravénás infúzióban 60 perc alatt úgy, hogy az összdózis 10%-át kezdeti intravénás bólusban kell beadni.

Az Actilyse-kezelést minél hamarabb, a tünetek jelentkezését követő 4,5 órán belül kell elkezdni. A stroke tüneteinek jelentkezését követő 4,5 órán túl a gyógyszer alkalmazása során negatív előny/kockázat arányt találtak, ezért 4,5 órán túl nem alkalmazható (lásd 5.1 pont).

Kiegészítő kezelés:

A tünetek jelentkezését követő első 24 órában a kezeléssel egyidejűleg adott heparin és acetilszalicilsav biztonságosságát és hatását nem vizsgálták megfelelően. Ezért az

acetilszalícilsav vagy intravénás heparin adását az Actilyse-kezelést követő első 24 órában kerülni kell. Ha más indikáció miatt heparin adása szükséges (pl. mélyvénás thrombosis megelőzésére), a dózis a napi subcutan adott 10 000 NE-t nem haladhatja meg.

4.3 Ellenjavallatok

Általánosságban semmilyen indikációban nem adható Actilyse az altepláz hatóanyaggal, a (gyártási folyamatból nyomokban visszamaradó) gentamicinnel vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt egyéb összetevőjével szembeni ismert túlérzékenység esetén.

További ellenjavallatok akut myocardialis infarctusban, akut tüdőembóliában és akut ischaemiás stroke-ban:

Az Actilyse nem alkalmazható fokozott vérzésveszéllyel járó állapotokban, mint pl.:

- jelentős vérékenység aktuálisan vagy az elmúlt 6 hónapban,
- ismert haemorrhagiás diathesis,
- effektív orális antikoaguláns kezelést, pl. warfarin-nátriumot kapó betegek (lásd 4.4 pont),
- manifeszt vagy nemrégiben lezajlott súlyos vagy veszélyes vérzés,
- ismert vagy feltételezhető intracranialis vérzés az anamnézisben,
- subarachnoideális vérzés gyanúja vagy aneurysma miatt fellépő subarachnoideális vérzést követő állapot,
- bármilyen központi idegrendszeri károsodás az anamnézisben (pl. neoplasma, aneurysma, intracranialis vagy spinális műtét),
- traumával járó külső szívmasszázs, szülés, nem komprimálható erek punkciója (pl. vena subclavia vagy jugularis punkció), az elmúlt 10 napban
- súlyos, nem kezelt hypertensio,
- bacterialis endocarditis, pericarditis,
- akut pancreatitis,
- dokumentált ulceratív gastrointestinalis betegség az elmúlt 3 hónapban, oesophagealis varixok, arteria aneurysma, arteriás/vénás malformatiók,
- fokozott vérzésveszéllyel járó neoplasmák,
- súlyos májbetegség (májelégtelenség, cirrhosis, portalis hypertensio (oesophagus varixok), aktív hepatitis),
- nagy műtét vagy jelentős trauma az elmúlt 3 hónapban.

Akut myocardialis infarctus esetén a fentiekén kívül további ellenjavallat még:

- Haemorrhagiás stroke vagy ismeretlen eredetű stroke az anamnézisben,
- Transiens ischaemiás roham (TIA) vagy ischaemiás stroke az elmúlt 6 hónapban, kivéve, ha az akut ischaemiás stroke az elmúlt 3 órában kezdődött.

Akut tüdőembólia esetén a fentiekén kívül további ellenjavallat még:

- Haemorrhagiás stroke vagy ismeretlen eredetű stroke az anamnézisben,
- Transiens ischaemiás roham (TIA) vagy ischaemiás stroke az elmúlt 6 hónapban, kivéve, ha az akut ischaemiás stroke az elmúlt 3 órában kezdődött.

Akut ischaemiás stroke esetén a fentiekén kívül ellenjavallat még:

- ha az ischaemiás roham tünetei az infúzió megkezdése előtt több mint 4,5 órával kezdődtek, vagy ha a tünetek kezdetének ideje nem ismert, és az feltehetően 4,5 óránál több (lásd 5.1 pont),
- ha a minor neurológiai eltérések vagy tünetek gyorsan javulnak az infúzió elkezdése előtt,
- ha a stroke-ot súlyosnak ítélik a klinikai (pl. NIHSS > 25) és/vagy a megfelelő képalkotó vizsgálat alapján,
- epilepsziás görcs a stroke jelentkezésekor,

- CT-vel igazolt intracranialis vérzés (ICH),
- subarachnoidalis vérzésre utaló tünetek (akár normál CT eredmények mellett is),
- a stroke kezdetét megelőző 48 órában heparin adása és a normál érték felső határa feletti aktivált parciális thromboplastinidő,
- korábbi stroke és diabetes mellitus kombinációja az anamnézisben,
- korábbi stroke az elmúlt 3 hónapban,
- $100\,000/\text{mm}^3$ alatti thrombocytaszám,
- 185 Hgmm feletti szisztolés vagy 110 Hgmm feletti diasztolés vérnyomás, vagy ha agresszív kezelés (intravénás gyógyszerelés) szükséges a vérnyomás ezen értékek alá történő csökkentéséhez,
- 50 mg/dl (2,8 mmol/l) alatti vagy 400 mg/dl (22,2 mmol/l) feletti vércukor-érték.

Gyermekek, serdülők kezelése

Az Actilyse nem javallt az akut stroke kezelésére gyermekeknél és 18 év alatti fiataloknál.

Alkalmazás időseknél

Az Actilyse nem javallt az akut stroke kezelésére 80 év feletti betegeknek.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések myocardialis infarctusban, akut tüdőembóliában és akut ischaemiás stroke-ban:

A thrombolyticus/fibrinolyticus kezelés megfelelő monitorozást igényel. Az Actilyse-t kizárólag a thrombolyticus kezelésben jártas orvos alkalmazhatja, ha a kezelés monitorozásához szükséges eszközök rendelkezésre állnak. Az Actilyse alkalmazása kizárólag akkor javasolt, ha a standard resuscitációs eszközök és gyógyszerek minden esetben rendelkezésre állnak.

Túlérzékenység

A kezelést követően nem figyeltek meg tartósan a rekombináns humán szöveti-típusú plazminogén molekula elleni antitestek képződését. Nincs tapasztalat az Actilyse szisztémás ismételt adásával. Az Actilyse adásával kapcsolatos anaphylactoid reakciók jelentkezése ritka, és azt a hatóanyaggal, az alteplázzal, a (gyártási folyamatból nyomokban visszamaradó) gentamicinnel vagy a segédanyagokkal szembeni túlérzékenység is okozhatja. Az Actilyse port tartalmazó injekciós üveg dugója természetes gumit (latex-származék) tartalmaz, ami allergiás reakciókat okozhat.

Anaphylactoid reakció fellépése esetén az infúziót le kell állítani és a megfelelő kezelést meg kell kezdeni.

Az intracranialis haemorrhagia kockázata idős betegekben fokozott mértékű, ezért ezen betegcsoport esetében a előny/kockázat mérlegelése fokozott óvatosságot igényel.

Az Actilyse gyermekekben és serdülőkben történő alkalmazására vonatkozóan egyelőre csak korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre.

Mint minden thrombolyticum esetén, az Actilyse-kezelés alkalmazása előtt is különös gonddal kell mérlegelni a potenciális veszélyt a várható terápiás előnnyel szemben a következő állapotokban:

- Kiseb sérülések a közelmúltban, pl. biopszia, nagy erek punkciója, a közelmúltban adott intramuscularis injekció, szívmasszázs resuscitatio során.
- Azok az állapotok, amelyek fokozott vérzésveszéllyel járnak, és az ellenjavallatokban (4.3 pont) nem kerültek említésre.

A merev katéterek használatát lehetőleg kerülni kell.

Orális antikoaguláns kezelésben részesülő betegek:

Az Actilyse alkalmazása mérlegelhető, ha az antikoaguláns kezelés dózisa vagy a legutolsó adag alkalmazása óta eltelt idő alapján reziduális hatás nem valószínű, és ezt a készítmény(ek) antikoaguláns aktivitásának mérésére szolgáló vizsgálat(ok) megerősítetté(k) (pl. $INR \leq 1,3$ K-vitamin-antagonisták esetén, vagy az egyéb orális antikoagulánsok hatásának mérésére használt releváns vizsgálat(ok) eredménye a normál érték felső határát nem haladja meg).

Akut myocardialis infarctus kezelése esetén a következő további speciális figyelmeztetéseket és elővigyázatossági szabályokat kell figyelembe venni:

Az altepláz dózisa nem haladhatja meg a 100 mg-ot, mert ez az intracranialis vérzés fokozott kockázatával járhat.

Ennek megfelelően fokozott figyelmet kell fordítani arra, hogy az altepláz infúzió beadása a 4.2 pontban leírt adagolás szerint történjen.

A várható terápiás előnnyel szemben gondosan kell mérlegelni a várható potenciális veszélyt, különösen a 160 Hgmm feletti szisztolés vérnyomással rendelkező betegek esetében.

Glikoprotein IIb/IIIa-antagonisták:

A GP IIb/IIIa-antagonisták egyidejű alkalmazása növeli a vérzésveszélyt.

Akut tüdőembólia kezelése esetén a következő további speciális figyelmeztetéseket és elővigyázatossági szabályokat kell figyelembe venni:

Ugyanazok, mint az akut myocardialis infarctus esetén (lásd fentebb).

Akut ischaemiás stroke kezelése esetén a következő további speciális figyelmeztetéseket és elővigyázatossági szabályokat kell figyelembe venni:

Speciális elővigyázatossági szabályok:

A kezelés kizárólag neurovascularis ellátásban képzett és gyakorlott orvos felügyelete mellett végezhető.

Speciális figyelmeztetések kevésbé kedvező előny/kockázat arány esetén:

Egyéb indikációkkal összehasonlítva, az akut ischaemiás stroke miatt Actilyse-zel kezelt betegekben jelentősen nagyobb az intracranialis vérzés veszélye. A vérzés elsősorban az infarctus területén jelentkezik. Ez különösen a következő esetekre vonatkozik:

- minden, a 4.3 pontban felsorolt állapot, és általában minden olyan állapot, melyben a vérzés veszélye nagy,
- az agyi erek kis, tünetmentes aneurysmái,
- a stroke tüneteitől a kezelésig eltelt hosszabb idő esetén az teljes klinikai haszon csökken és az ICH (intracranialis haemorrhagia) és a halál nagyobb kockázatával járhat a korai kezelésben részesült betegekkel összehasonlítva. Ezért az Actilyse adásával nem szabad késlekedni.
- előzetesen acetilszalicilsavval (ASA) kezelt betegeknél az intracerebralis vérzés veszélye nagyobb lehet, különösen, ha az Actilyse-kezelés késik.

A vérnyomás-monitorozás szükségessége igazoltnak látszik a kezelés alatt és az azt követő 24 órán keresztül; intravénás vérnyomáscsökkentő kezelés is javasolt 180 Hgmm feletti szisztolés, illetve 105 Hgmm feletti diasztolés vérnyomás esetén.

A terápiás előny csökken azokban a betegekben, akiknek korábban már volt stroke-juk, vagy akiknek kezeletlen diabetesük van. Ezeknél a betegeknél a terápiás előny/kockázat aránya kevésbé kedvező, de még mindig pozitív.

Nagyon enyhe stroke esetén a kockázat meghaladja a várható előnyt (lásd 4.3 pont).

Igen súlyos stroke esetén nagyobb az intracerebralis vérzés és a halál kockázata, ezért ezeknél a betegeknél nem szabad Actilyse-kezelést alkalmazni (lásd 4.3 pont).

Kiterjedt infarctus esetén nagyobb a veszélye a rossz kimenetelnek, közöttük a súlyos vérzésnek vagy halálnak. Ezeknél a betegeknél a terápiás előny/kockázat arányt gondosan kell mérlegelni.

A stroke-ban szenvedő betegeknél a kedvező kimenetel valószínűsége csökken az életkor előrehaladtával, a stroke súlyosságának fokozódásával, és a felvételkor mért emelkedett vércukorszinttel, míg a súlyos rokkantság vagy halál, illetve jelentős intracranialis vérzés valószínűsége nő, a kezeléstől függetlenül. A klinikailag és/vagy megfelelő képalkotó vizsgálat alapján súlyos stroke-ban szenvedő, 80 év feletti betegek, illetve azok a betegek, akiknek a vércukor értéke felvételkor 50 mg/dl-nél (2,8 mmol/l) kevesebb vagy 400 mg/dl-nél (22,2 mmol/l) több, nem kezelhetők Actilyse-zel (lásd 4.3 pont).

Az ECASS III-vizsgálat rendelkezésre álló adatai és összesített elemzése azt mutatják, hogy időseknél az életkor növekedésével az teljes klinikai haszon kisebb a fiatalabb betegeknél összehasonlítva, mivel úgy tűnik, hogy az Actilyse-kezelés által nyújtott haszon csökken, a mortalitás kockázata pedig nő az életkor növekedésével.

Egyéb különleges figyelmeztetések:

Az ischaemiás terület reperfüziója agyi oedemát okozhat az infarctus területén.

A fokozott vérzésveszély miatt a thrombocyta-aggregáció-gátló szerekkel történő kezelést az altepláz-zal történt thrombolysist követő 24 órán belül nem szabad elkezdni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Nem végeztek interakciós vizsgálatokat az Actilyse és egyéb, akut myocardialis infarctusban szenvedő betegeknél gyakran alkalmazott gyógyszerek között.

Kumarin-származékok, orális antikoagulánsok, thrombocyta-aggregációt gátló gyógyszerek nem-frakcionált heparin vagy alacsony molekulásúlyú heparin (LMWH) vagy egyéb koagulációt gátló szer alkalmazása fokozhatja a vérzés kockázatát (az Actilyse-kezelés előtt, alatt és az azt követő 24 órán belül) (lásd 4.3 pont).

ACE-inhibitorok egyidejű adása fokozhatja az anaphylactoid reakció veszélyét. Az anaphylactoid reakció viszonylag nagyobb arányban fordult elő az egyidejűleg ACE-gátlót is szedő betegek között. A GP IIb/IIIa-antagonisták egyidejű alkalmazása növeli a vérzésveszélyt.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség:

Az Actilyse terhesség és szoptatás alatt történő alkalmazásával csak igen korlátozott tapasztalat van. Állatkísérletek reprodukció toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Akut, életet veszélyeztető betegség esetén a terápiás előnyt kell mérlegelni a lehetséges kockázattal szemben.

Szoptatás:

Nem ismert, hogy az altepláz kiválasztódik-e az anyatejbe.

Termékenység:

Nem állnak rendelkezésre humán vizsgálati adatok.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem értelmezhető.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A mellékhatásokat a MedDRA szerinti gyakorisági kategóriák és szervrendszerek alapján csoportosították. A gyakorisági kategóriák a következők:

Nagyon gyakori: $\geq 1/10$

Gyakori: $\geq 1/100 - < 1/10$

Nem gyakori: $\geq 1/1000 - < 1/100$

Ritka: $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$

Nagyon ritka: $< 1/10\ 000$

Nem ismert: a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

A stroke kezelése esetén észlelt intracranialis vérzéstől, valamint myocardialis infarctus indikációban észlelt reperfüziós arrythmiáktól, mint mellékhatásoktól eltekintve, orvosilag nem indokolt feltételezni, hogy az Actilyse kvalitatív és kvantitatív mellékhatás-profilja tüdőembólia, akut ischaemiás stroke indikációkban különbözne a myocardialis infarctus kezelése során tapasztaltakétól.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Vérzés

Az Actilyse-kezeléssel összefüggő leggyakoribb mellékhatás a vérzés, ami a haematocrit- és/vagy haemoglobin-értékek csökkenését eredményezi.

- Nagyon gyakori: Vérzés károsodott erekből (pl. haematoma),
Vérzés az injekció beadás helyén (vérzés punkciós pontokból, haematoma vagy vérzés katéterezésnél)
- Gyakori: Intracranialis vérzés az *akut ischaemiás stroke kezelése során* (pl. cerebralis vérzés, cerebralis haematoma, haemorrhagiás stroke, a stroke haemorrhagiás transzformációja, subarachnoidealis vérzés). Az akut ischaemiás stroke kezelésekor a szimptomás intracerebralis vérzés a leggyakoribb mellékhatás (érintheti akár a betegek 10%-át is az általános mortalitás vagy morbiditás növekedése nélkül).
Légzőrendszeri vérzés (pl. pharyngeális vérzés, orrvérzés, haemoptysis)
Gastrointestinalis vérzés (pl. gyomorvérzés, gyomorfekéllyel kapcsolatos vérzés, rectális haemorrhagia, haematemesis, melaena, szájüregi vérzés, gingiva vérzés)
Ecchymosis
Urogenitalis vérzés (pl. haematuria, húgyúti vérzés)
Vértranszfúzió (szükség esetén)
- Nem gyakori: Intracranialis vérzés az akut myocardialis infarctus és akut tüdőembólia kezelésekor (pl. cerebralis vérzés ill. haematoma, haemorrhagiás stroke, a stroke haemorrhagiás transzformációja, subarachnoidealis vérzés)
Fülvérzés
Hemopericardium
Retroperitonealis vérzés (retroperitonealis haematoma)
- Ritka: A parenchymás szervek vérzése (pl. máj-, tüdővérzés)
- Nagyon ritka: A szem bevérvése

Halált és tartós rokkantságot jelentettek azon betegek esetében, akik stroke-ban (az intracranialis vérzést is beleértve) és más súlyos vérzéses kórállapotban szenvedtek.

Potenciálisan súlyos vérzés – különösen cerebralis vérzés – esetén a fibrinolyticus kezelést le kell állítani. Általában azonban nem szükséges pótolni az alvadási faktorokat a rövid felezési idő és a szisztémás koagulációs faktorokra gyakorolt minimális hatás miatt. A legtöbb vérzéses szövődmény a thrombolyticus és antikoaguláns terápia megszakításával, folyadékpótlással és az érintett érszakasz kompressziójával megoldható. Protamin adása is megfontolandó, amennyiben heparint adtak a vérzés jelentkezése előtt 4 órán belül. Annál a néhány betegnél, akik erre a konzervatív kezelésre nem reagálnak, megfontolandó a vérkészítmények adása. Cryoprecipitátum, friss fagyasztott plazma és thrombocyt-transzfúzió jöhet számításba, és mindegyik adása után a klinikai és laboratóriumi

paramétereket ismételtén értékelni kell. A cryoprecipitátum infúziójával a fibrinogén elérendő szintje 1 g/l. Legvégső esetben antifibrinolyticus szerek adását is meg lehet fontolni.

Immunrendszeri betegségek és tünetek:

Nem gyakori: Túlérzékenységi reakciók, anaphylactoid reakciók (pl. allergiás reakciók, beleértve: bőrkiütés, urticaria, bronchospasmus, angioedema, alacsony vérnyomás, shock vagy bármely egyéb, allergiás reakciókkal összefüggő tünet)

Nagyon ritka: Súlyos anaphylaxiás reakció

Ritkán az Actilyse-zel szembeni átmeneti, alacsony titerű antitestképződést figyeltek meg, de ennek a klinikai jelentősége nem ismert.

Idegrendszeri betegségek és tünetek:

Nagyon ritka: Idegrendszeri rendellenességek (pl. epilepsziás roham, convulsiók, aphasia, beszédzavar, delirium, akut agyi szindróma, agitáltság, confusio, depresszió, psychosis), gyakran összefüggésben a fennálló ischaemiás és vérzéses cerebrovascularis eseményekkel

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:

Hasonlóan a többi thrombolyticus szerhez, myocardialis infarctus és/vagy thrombolyticum alkalmazás következményeként az alábbi esetek fellépését figyelték meg:

Nagyon gyakori: Ismétlődő ischaemia/angina, hypotensio és szívelégtelenség/tüdőödéma, reperfüziós ritmuszavarok (pl. arrhythmia, extrasystole, az I. fokútól a teljesig terjedő bármilyen fokú AV-blokk, pitvarfibrillatio/-lebegés, bradycardia, tachycardia, kamrai arrhythmia, ventricularis tachycardia/fibrillatio, elektromechanikus disszociáció [EMD])

Gyakori: Szívmegállás, cardiogen shock és reinfarctus

Nem gyakori: Mitralis regurgitatio, tüdőembólia, egyéb szisztémás embolia/cerebralis embolia, kamrai septumdefectus

Ezek a cardialis nemkívánatos események életet veszélyeztetők lehetnek és halált is okozhatnak.

Érbetegségek és tünetek:

Nem gyakori: Embolizáció (thromboticus embolizáció), ami az érintett szervekben szövődményeket okozhat

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:

Gyakori: Hányinger, hányás

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:

Nagyon gyakori: Vérnyomáseszkkenés

Gyakori: Hőmérsékletemelkedés

Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények:

Ritka: Zsírembólia (koleszterinkristály-embolizáció), ami az érintett szervekben szövődményeket okozhat

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül*.

4.9 Túlادagolás

A viszonylagos fibrinspecifitása ellenére, túladagolás esetén a fibrinogén és egyéb véralvadási faktorok klinikailag jelentős csökkenése alakulhat ki. A legtöbb esetben az Actilyse-kezelés leállítását követően elégséges, ha kivárik ezen faktorok fiziológiás regenerációját. Súlyos vérzés fellépése esetén azonban friss fagyasztott plazma adása vagy friss vér, valamint szükség esetén szintetikus antifibrinolyticum adása javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antithromboticus gyógyszerek, ATC: B01A D02

Az Actilyse hatóanyaga az altepláz, egy rekombináns humán szöveti típusú plazminogén aktivátor, egy glikoprotein, amely a plazminogént közvetlenül plazminná alakítja. Intravénásan adva az altepláz viszonylag inaktív marad a keringésben. Az altepláz a fibrinhez kötődve aktiválódik; a következményes plazminogén-plazmin átalakulás hatására a fibrinalvadék feloldódik.

Viszonylagos fibrinspecifitásának köszönhetően az altepláz 100 mg-os dózisa 4 óra múlva a keringő fibrinogén szintjét mérsékelten, körülbelül 60%-ra csökkenti, ami 24 óra után általában 80% fölé emelkedik. A plazminogén- és az alfa₂-antiplazmínszint 4 óra múlva 20%, illetve 35%-ra csökken, és 24 óra múlva ismét 80% fölé emelkedik. A keringő fibrinogén szintjének jelentős és tartós csökkenése csak néhány betegnél észlelhető.

Egy vizsgálatban (GUSTO), ahol több mint 40 000, akut myocardialis infarctusban szenvedő betegnek adtak 100 mg alteplázt 90 perc alatt, intravénás heparin infúzióval egyidejűleg, alacsonyabb (6,3%) 30 napos mortalitást észleltek, mint 60 perc alatt adott 1,5 millió NE streptokináz, és subcutan vagy intravénásan adott heparin esetén (7,3%). Az Actilyse-zal kezelt betegeknek az infarctussal összefüggő erek nagyobb mértékű rekanalizációját észlelték a thrombolysist követően 60 és 90 perccel, mint a streptokinázzal kezelt betegeknek. A rekanalizációs arányban 180 percen túl nem volt különbség.

A 30 napos mortalitás alacsonyabb, mint a thrombolyticus terápiában nem részesülő betegeknek.

Az alfa-hidroxi-butirát-dehidrogenáz (HBDH) felszabadulása csökkent. A globális kamrafunkció valamint a regionális falmozgás kevésbé károsodott a thrombolyticus kezelést nem kapott betegekhez képest.

Myocardialis infarctus:

Egy placebo-kontrollos vizsgálatban (LATE) 100 mg alteplázt adtak 3 órán túl, és a 30 napos mortalitás csökkenését tapasztalták placebóval szemben, ha a kezelést a tünetek jelentkezését követően 6-12 órával kezdték. Azokban az esetekben, amelyekben a myocardialis infarctus egyértelmű jelei észlelhetők, a tünetek jelentkezését követő 24 órán belül elkezdett kezelés is hatékony lehet.

Tüdőembólia:

Haemodinamikai instabilitással járó akut masszív tüdőembólia esetén az Actilyse thrombolyticus kezelés gyorsan csökkenti a thrombus méretét és az arteria pulmonalis nyomását. Mortalitási adatok nem ismertek.

Akut stroke:

Két, USA-ban végzett vizsgálatban (NINDS A/B) a placebóval összehasonlítva a betegek szignifikánsan nagyobb részének volt kedvező kimenetelű a betegsége (rokkantság nem volt, vagy csak minimális). Ezeket az eredményeket az ECASS III-vizsgálat (ld. lent) megerősítette, miután időközben két európai és egy további USA-beli vizsgálat nem erősítette meg a vonatkozó bizonyítékokat olyan elrendezésekben, amelyek nem felelnek meg a jelenlegi EU alkalmazási előírásnak.

Az ECASS III-vizsgálat egy placebo-kontrollos, kettős-vak vizsgálat, amelyet akut stroke-ban szenvedő betegeken végeztek 3-4,5 órás időablakkal Európában. Az ECASS III-vizsgálatban az alkalmazott kezelés megfelelt az Actilyse stroke indikációra vonatkozó, érvényben lévő európai alkalmazási előírásának, azzal a különbséggel, hogy a kezelési ablak felső határa 4,5 óra volt. Az elsődleges végpont a 90-napos rokkantság volt, amit kedvező (módosított Rankin skála [mRS] 0-1) vagy kedvezőtlen (mRS 2-6) kimenetelre osztottak. Összesen 821 beteget (418 altepláz/403 placebo) randomizáltak. Több beteg kimenetele volt kedvező az altepláz esetén (52,4%) mint placebóval (45,2%; esélyhányados [OR] 1,34; 95% CI: 1,02-1,76; $p=0,038$). A szimptomás intracranialis vérzés incidenciája nagyobb volt altepláz esetén, mint placebóval (27,0% vs. 17,6%, $p=0,0012$; A mortalitás alacsony volt és nem különbözött szignifikáns mértékben az altepláz- (7,7%) és a placebo-csoportban (8,4%; $p=0,681$). Az ECASS III alcsoport-elemzés eredményei megerősítették, hogy a hosszabb OTT (*stroke onset time to start of treatment*) fokozza a mortalitás és a szimptomás intracranialis vérzés kockázatát. Az ECASS III eredményei pozitív össz-klinikai előnyt mutattak az Actilyse-zel 3-4,5 órás időablakkal, míg az összesített adatok azt mutatták, hogy az össz-klinikai előny már nem kedvező az altepláz esetében a 4,5 órás időablakon túl.

Az Actilyse biztonságosságát és hatásosságát akut ischaemiás stroke kezelésében 4,5 órás, a stroke kialakulásától a kezelésig eltelt idővel (*stroke onset time to start of treatment* OTT)) egy folyamatban lévő regiszter (SITS-ISTR: The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke registry) segítségével értékelték. Ebben a megfigyeléses vizsgálatban 21 566 kezelt beteg 0-3 órás időablakos kezelésének biztonságossági kimeneteli adatait hasonlították össze 2376, 3-4,5 órás időablakkal kezelt beteg adataival. A SITS-MOST definíció szerinti szimptomás intracranialis vérzés incidenciája nagyobb volt a 3-4,5 órás időablak esetén (2,2%), mint a legfeljebb 3 órás időablakkal (1,7%). A 3-hónapos mortalitási arány hasonló volt a 3-4,5 órás időablak (12,0%) és a 0-3 órás időablak esetén (12,3%) a módosíthatlan esélyhányados (odds ratio – OR) 0,97 (95% CI: 0,84-1,13, $p=0,70$), a módosított pedig 1,26 volt (95% CI: 1,07-1,49, $p=0,005$). A SITS megfigyeléses adatok alátámasztják, hogy a *stroke onset time to start of treatment* (OTT) a klinikai vizsgálat bizonyítékai alapján a kimenetel fontos előrejelzője akut ischaemiás stroke altepláz-kezelését követően.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az altepláz gyorsan eltűnik a keringő vérből és főleg a májban metabolizálódik (a plazmaclearance 550-680 ml/min). Felezési ideje a plazmában, a $T_{1/2}$ -alfa 4-5 perc. Ez azt jelenti, hogy 20 perc után a kezdeti érték kevesebb, mint 10%-a van jelen a plazmában. A mély kompartmentben maradó reziduális mennyiség béta-felezési ideje körülbelül 40 perc.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és selyemmajmokon végzett subkrónikus toxicitási vizsgálatokban váratlan mellékhatást nem észleltek. A mutagenitási vizsgálatokban mutagén potenciálra utaló adatot nem találtak.

Vemhes állatoknál teratogén hatást nem tapasztaltak a farmakológiailag hatékony dózis intravénás infúzióját követően. Nyulaknál embriotoxicitást (embryo-halálózást, növekedési elmaradást) 3 mg/ttkg/nap dózisok felett észleltek. Patkányoknál 10 mg/ttkg/nap dózissal a peri- vagy postnatalis fejlődésre illetve a fertilitási képességre kifejtett hatást nem észleltek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por oldathoz:

L-Arginin

Foszforsav (a pH beállítására)

Poliszorbát 80.

Oldószer:

Injekcióhoz való víz.

Az elkészített oldat pH-ja: $7,3 \pm 0,5$.

6.2 Inkompatibilitások

Az elkészített oldat tovább hígítható steril fiziológiás sóoldattal (0,9%), a minimális 0,2 mg altepláz/ml koncentrációig.

Az oldat azonban nem hígítható tovább injekcióhoz való vízzel vagy szénhidrát-tartalmú, pl. glükóz infúzióval, mert fokozhatja az elkészített oldatban a zavaros képződmények létrejöttét.

Az Actilyse nem keverhető egyéb gyógyszerekkel, és nem adható be ugyanazon infúziós palackban, vagy azonos katéteren át (még heparinnal sem).

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

A készítményt feloldás után azonnal ajánlatos használni. Az elkészített injekció vagy infúzió $2^{\circ}\text{C}-8^{\circ}\text{C}$ között 24 óráig, 25°C -on pedig legfeljebb 8 órán át stabil.

6.4 Különleges tárolási előírások

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

20 mg-os és 50 mg-os kiszerelés: Legfeljebb 25°C -on tárolandó.

Az elkészített injekció tárolási előírását lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszereléseCsomagolás:Por oldathoz:

20 ml-es vagy 50 ml-es steril, szilikonos, szürke, butil-típusú gumidugóval és alumínium/műanyag flip-off kupakkal lezárt steril injekciós üveg.

Oldószer:

A 20 mg-os vagy 50 mg-os kiszerelés esetén injekcióhoz való víz 20 ml-es vagy 50 ml-es injekciós üvegben található, a porampulla méretétől függően. Az injekciós üvegek gumidugóval és alumínium/műanyag flip-off kupakkal vannak lezárva.

Kiszerelések:

20 mg:

1 db 933 mg oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz való port tartalmazó injekciós üveg

1 db 20 ml injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg

50 mg:

1 db 2333 mg oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz való port tartalmazó injekciós üveg

1 db 50 ml injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az 1 mg altepláz/ml végső koncentráció elkészítéséhez az oldószer teljes mennyiségét az Actylise por üvegének tartalmához kell adni.

A 2 mg altepláz/ml végső koncentráció elkészítéséhez az oldószer mennyiségének a felét kell felhasználni. Ebben az esetben az elkészítéskor mindig injekciós fecskendőn át kell a megfelelő mennyiségű oldószert az Actylise por üvegébe juttatni.

Az elkészítéshez szükséges oldószermennyiség és a kívánt oldatkoncentráció közti összefüggést tartalmazó táblázatokat lásd a 4.2 pontban.

A készítmény megfelelő mennyiségű porból és oldószerből történő feloldása során a keveréket óvatosan kell mozgatni a teljes feloldódásig. A habképződés elkerülése érdekében kerülni kell az erőteljes rázást.

A beadásra szánt készítmény tiszta, a színtelentől halványsárgáig terjedő színű oldat. Alkalmazás előtt vizuálisan meg kell vizsgálni annak színét és szemcséktől való mentességét.

Az elkészített oldat egyszeri alkalmazásra szánt készítmény. A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

Megjegyzés ✖ (egy kereszt)

Osztályozás: II./3 csoport

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. Törvény 3. §-ának ga) pontja szerinti rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer (I).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

OGYI-T-5740/01 (50 mg)
OGYI-T-5740/02 (20 mg)

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1997. július 29.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009. november 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2014. március 25.