

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Actilyse 10, 10 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 10 zawiera 10 mg alteplazy (co odpowiada 5 800 000 j.m.)

1 fiolka rozpuszczalnika zawiera 10 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.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.

Proszek ma postać bezbarwnego do bledożółtego zbrylonego liofilizatu. Produkt po rekonstytucji ma postać przezroczystego i bezbarwnego do bledożółtego roztworu.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Leczenie trombolityczne świeżego zawału mięśnia sercowego

- 90-minutowy (przyspieszony) schemat dawkowania (patrz punkt 4.2): u pacjentów, u których leczenie może być rozpoczęte w okresie do 6 godzin od chwili wystąpienia objawów,
- 3-godzinny schemat dawkowania (patrz punkt 4.2): 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.

##### Leczenie trombolityczne ostrej masywnej zatorowości płucnej z niestabilnością hemodynamiczną

Rozpoznanie, 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.

##### Leczenie trombolityczne w ostrym udarze niedokrwiennym

Leczenie musi być rozpoczęte możliwie najwcześniej w okresie do 4,5 godziny od wystąpienia objawów 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.

##### Świeży zawał mięśnia sercowego

###### *Dawkowanie*

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

U pacjentów o masie ciała  $\geq 65$  kg:

	Stężenie alteplazy	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	<b>ml</b>	<b>ml</b>
15 mg w szybkim dożylnym wstrzyknięciu (bolus) z natychmiastowym podaniem kolejno:	15	7,5
50 mg w postaci dożylnego wlewu w ciągu pierwszych 30 minut, a następnie z natychmiastowym podaniem:	50	25
35 mg w trwającym 60 minut ciągłym dożylnym wlewie do maksymalnej dawki całkowitej 100 mg	35	17,5

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

	Stężenie alteplazy	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	<b>ml</b>	<b>ml</b>
15 mg w szybkim dożylnym wstrzyknięciu (bolus) z natychmiastowym podaniem kolejno:	15	7,5
	<b>ml/kg mc.</b>	<b>ml/kg mc.</b>
0,75 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym w ciągu pierwszych 30 minut (maks. 50 mg), a następnie z natychmiastowym podaniem:	0,75	0,375
0,5 mg/kg masy ciała w trwającym 60 minut ciągłym dożylnym wlewie (do maks. 35 mg)	0,5	0,25

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

U pacjentów o masie ciała  $\geq 65$  kg:

	Stężenie alteplazy	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	<b>ml</b>	<b>ml</b>
10 mg w szybkim dożylnym wstrzyknięciu (bolus) z natychmiastowym podaniem kolejno:	10	5
50 mg w postaci dożylnego wlewu w ciągu pierwszej godziny, a następnie z natychmiastowym podaniem:	50	25
	<b>ml/2 godziny</b>	<b>ml/2 godziny</b>
40 mg w trwającym 2 godziny ciągłym dożylnym wlewie do maksymalnej dawki całkowitej 100 mg	40	20

U pacjentów o masie ciała < 65 kg:

	Stężenie alteplazy	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	ml	ml
10 mg w szybkim dożylnym wstrzyknięciu (bolus) z natychmiastowym podaniem następnie:	10	5
trwającego 3 godziny ciągłego dożylnego wlewu do maksymalnej dawki 1,5 mg/kg masy ciała		

*Leczenie wspomagające:*

Wspomagające leczenie przeciwzakrzepowe jest zalecane zgodnie z aktualnymi wytycznymi dla pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST.

*Sposób podawania*

Roztwór po rekonstytucji należy podawać dożylnie. Roztwór przeznaczony jest do natychmiastowego użycia.

Instrukcja dotycząca postępowania przed rekonstytucją/podaniem, patrz punkt 6.6.

Ostra masywna zatorowość płucna

*Dawkowanie*

U pacjentów o masie ciała  $\geq$  65 kg:

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

	Stężenie alteplazy	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	ml	ml
10 mg w szybkim dożylnym wstrzyknięciu (bolus) w ciągu 1-2 minut z natychmiastowym podaniem następnie:	10	5
90 mg w trwającym 2 godziny ciągłym dożylnym wlewie do maksymalnej dawki całkowitej 100 mg	90	45

U pacjentów o masie ciała < 65 kg:

	Stężenie alteplazy	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	ml	ml
10 mg w szybkim dożylnym wstrzyknięciu (bolus) w ciągu 1-2 minut z natychmiastowym podaniem następnie:	10	5
trwającego 2 godziny ciągłego dożylnego wlewu do maksymalnej dawki 1,5 mg/kg masy ciała		

*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).

*Sposób podawania*

Roztwór po rekonstytucji należy podawać dożylnie. Roztwór przeznaczony jest do natychmiastowego użycia.

Instrukcja dotycząca postępowania przed rekonstytucją/podaniem, patrz punkt 6.6.

Ostry udar niedokrwienny

Leczenie może być prowadzone wyłącznie pod nadzorem lekarzy przeszkolonych i z doświadczeniem w dziedzinie neurologii (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Leczenie musi być rozpoczęte możliwie najwcześniej w okresie do 4,5 godziny od wystąpienia udaru (patrz punkt 4.4). Po okresie 4,5 godziny od wystąpienia objawów udaru stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem Actilyse jest niekorzystny, tym samym produkt leczniczy nie powinien być podawany (patrz punkt 5.1).

#### *Dawkowanie*

Zalecana dawka całkowita wynosi 0,9 mg alteplazy/kg masy ciała (maksymalnie 90 mg) z początkowym podaniem 10% dawki całkowitej w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) i natychmiastowym podaniem następnie pozostałej części dawki całkowitej w dożylnym wlewie w ciągu 60 minut.

Tabela dawkowania w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego			
Masa ciała (kg)	Dawka całkowita (mg)	Dawka w szybkim wstrzyknięciu (bolus) w mg	Dawka we wlewie (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

\*podawana w stężeniu 1 mg/ml w ciągu 60 minut

#### *Leczenie wspomagające:*

Nie przeprowadzono wystarczających badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania powyższego schematu w połączeniu z równoczesnym podawaniem heparyny lub inhibitorów agregacji płytek takich jak kwas acetylosalicylowy w ciągu pierwszej doby od wystąpienia objawów udaru niedokrwiennego.

Należy unikać podawania heparyny dożylnie lub stosowania inhibitorów agregacji płytek takich jak kwas acetylosalicylowy w okresie pierwszych 24 godzin po zastosowaniu Actilyse, ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia.

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.

#### *Sposób podawania*

Roztwór po rekonstytucji należy podawać dożylnie. Roztwór przeznaczony jest do natychmiastowego użycia.

Instrukcja dotycząca postępowania przed rekonstytucją/podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

W przypadku wszystkich wskazań Actilyse nie należy stosować u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną alteplazę lub jakąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

#### Dodatkowe przeciwwskazania w świeżym zawałe mięśnia sercowego, ostrej masywnej zatorowości płucnej oraz ostrym udarze niedokrwiennym:

Produktu leczniczego Actilyse nie należy stosować w przypadkach, gdy istnieje duże ryzyko krwawień, np.:

- istotne zaburzenia krzepliwości występujące obecnie lub w ciągu ostatnich 6 miesięcy
- stwierdzona skaza krwotoczna,
- skuteczne leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (np. warfaryną sodową z INR > 1,3) (patrz punkt 4.4 podpunkt „Krwawienia”),
- 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),
- 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.

#### Dodatkowe przeciwwskazania w świeżym zawałe 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

#### Dodatkowe przeciwwskazania w ostrej masywnej zatorowości płucnej:

- 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

#### 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 i mógł wystąpić wcześniej niż 4,5 godziny przed rozpoczęciem podawania (patrz punkt 5.1),
- 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/mm<sup>3</sup>,
- 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 (< 2,8 mmol/l lub > 22,2 mmol/l).
- dzieci w wieku poniżej 16 lat (dzieci w wieku ≥ 16 lat, patrz punkt 4.4).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Leczenie trombolityczne/fibrynolityczne wymaga odpowiedniego monitorowania. Actilyse może być stosowana wyłącznie pod nadzorem lekarzy przeszkolonych i doświadczonych w leczeniu trombolitycznym oraz z użyciem odpowiedniego sprzętu do monitorowania. Zaleca się, by w czasie podawania Actilyse dostępna była standardowa aparatura i farmakoterapia stosowana do resuscytacji.

##### Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości o podłożu immunologicznym związane ze stosowaniem tego produktu leczniczego mogą być powodowane przez substancję czynną alteplazę lub dowolną z substancji pomocniczych. Nie obserwowano, aby po leczeniu dochodziło do długotrwałego wytwarzania przeciwciał przeciwko cząsteczce rekombinowanego ludzkiego tkankowego aktywatora plazminogenu. Nie ma systematycznych doświadczeń z ponownym podawaniem produktu Actilyse. Występuje również ryzyko reakcji nadwrażliwości o mechanizmie nieimmunologicznym.

Obrzęk naczynioruchowy jest najczęstszą reakcją nadwrażliwości notowaną po zastosowaniu produktu leczniczego Actilyse. Ryzyko jego wystąpienia może być zwiększone podczas leczenia ostrego udaru niedokrwiennego i (lub) jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE (patrz punkt 4.5). Pacjentów leczonych z powodu któregośkolwiek z zatwierdzonych wskazań, należy, podczas podawania infuzji dożylniej oraz do 24 godzin po jej zakończeniu obserwować, czy nie występują objawy obrzęku naczynioruchowego.

Jeśli wystąpi ciężka reakcja nadwrażliwości (np. obrzęk naczynioruchowy), należy przerwać podawanie infuzji dożylniej i niezwłocznie rozpocząć właściwe leczenie. Może ono obejmować intubację.

## Krwawienia

Jednoczesne stosowanie innych substancji czynnych wpływających na krzepnięcie lub czynność płytek krwi może przyczynić się do krwawienia. Jeśli wystąpi zagrażające życiu krwawienie, szczególnie krwawienie do mózgu, leczenie fibrynolityczne 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 przeciwfibrynolityczne.

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 szczególności 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.

Przy podawaniu Actilyse nie należy stosować sztywnych cewników.

### Pacjenci otrzymujący leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi:

Można rozważyć zastosowanie Actilyse, jeżeli badania odpowiednie dla danego leku(ów) przeciwzakrzepowego(ch) wskazują na brak istotnej klinicznie aktywności przeciwzakrzepowej (np. INR  $\leq$  1,3 dla antagonistów witaminy K lub właściwe badania dla innych leków przeciwzakrzepowych wskazujące na wynik poniżej górnej normy).

### Dzieci i młodzież

Dotychczas uzyskano jedynie ograniczone doświadczenia ze stosowaniem Actilyse u dzieci i młodzieży. U dzieci w wieku  $\geq$  16 lat należy wnikliwie ocenić indywidualny stosunek korzyści do ryzyka. Dzieci w wieku  $\geq$  16 lat powinny być leczone zgodnie z wytycznymi dla osób dorosłych po potwierdzeniu zakrzepowo-zatorowego tętniczego udaru niedokrwiennego (wykluczenie choroby imitującej udar).

### Dodatkowe specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności w świeżym zawale mięśnia sercowego i ostrej masywnej zatorowości płucnej:

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.

Tak jak w przypadku wszystkich leków trombolitycznych, należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka, szczególnie u pacjentów z ciśnieniem skurczowym powyżej 160 mmHg (patrz punkt 4.3).

### Antagoniści receptora glikoproteinowego IIb/IIIa:

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

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

### Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie może być prowadzone wyłącznie pod nadzorem lekarzy przeszkolonych i z doświadczeniem w dziedzinie neurologii. W celu potwierdzenia prawidłowości wskazania należy rozważyć zastosowanie odpowiednich technik diagnostycznych (patrz punkt 4.1).

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

##### Krwawienie

Krwawienie śródmózgowe stanowi jedno z częstszych zdarzeń niepożądanych (do około 15% pacjentów), jednakże nie stwierdzono wzrostu całkowitej chorobowości lub śmiertelności. U pacjentów z ostrym udarem niedokrwinnym leczonych Actilyse istnieje istotnie 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,
- leczenie nie może być rozpoczynane później niż 4,5 godziny po wystąpieniu objawów, ponieważ późne rozpoczęcie leczenia jest związane z mniejszą korzyścią kliniczną w analizie łącznej i może być związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwawienia do mózgu oraz zgonu w porównaniu do pacjentów, u których rozpoczęto leczenie wcześniej,
- u pacjentów uprzednio leczonych kwasem acetylosalicylowym może wystąpić większe ryzyko krwawienia do mózgu, szczególnie gdy rozpoczęcie leczenia Actilyse jest opóźnione.
- w porównaniu z młodszymi pacjentami, u pacjentów w zaawansowanym wieku (powyżej 80 lat) wynik terapii może być w pewnym stopniu gorszy niezależnie od leczenia, a ryzyko krwawienia śródczaszkowego podczas leczenia trombolitycznego może być wyższe. Ogólnie stosunek korzyści do ryzyka u pacjentów w zaawansowanym wieku pozostaje pozytywny. Leczenie trombolityczne u pacjentów z ostrym udarem niedokrwinnym powinno być oceniane na podstawie indywidualnego stosunku korzyści do ryzyka.

##### Monitorowanie ciśnienia tętniczego

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 tętniczego drogą dożylną, jeśli ciśnienie skurczowe jest wyższe od 180 mmHg, a rozkurczowe wyższe niż 105 mmHg.

##### Szczególne grupy pacjentów ze zmniejszonym stosunkiem korzyści do ryzyka

Korzyść terapeutyczna jest mniejsza w przypadku leczenia pacjentów z przebyłym udarem (patrz punkt 4.3) lub z niekontrolowaną cukrzycą, tak więc stosunek korzyści do ryzyka u tych pacjentów jest mniejszy, ale ciągle zadowalający.

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 opóźnieniem rozpoczęcia leczenia, 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 objawowych krwawień śródczaszkowych.

##### Inne specjalne ostrzeżenia:

##### Obrzęk mózgu

Reperfuzja obszaru niedokrwinnego może spowodować obrzęk mózgu w strefie dotkniętej martwicą.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono osobnych badań dotyczących interakcji Actilyse i leków często stosowanych u pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego.



#### Leki wpływające na krzepliwość/czynność płytek krwi

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 i należy unikać ich stosowania w ciągu 24 pierwszych godzin po leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego (patrz punkt 4.3).

#### Inhibitory ACE

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE może zwiększać ryzyko reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.4).

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

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania alteplazy u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach z użyciem alteplazy w dawkach wyższych niż stosowane u ludzi wskazywały na opóźnienie rozwoju płodu i (lub) embriotoksyczność, wtórne wobec znanego działania farmakologicznego produktu. Alteplaza nie wykazywała działania teratogennego (patrz punkt 5.3).

W przypadkach zagrażających życiu należy uważnie rozważyć korzyści i potencjalne ryzyko wynikające ze stosowania produktu leczniczego.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy alteplaza przenika do mleka ludzkiego.

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego Actilyse kobietom karmiącym piersią i podjąć decyzję, czy należy przerwać karmienie piersią przez pierwsze 24 godziny po podaniu produktu leczniczego Actilyse.

#### Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu Actilyse na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie dotyczy.

### **4.8 Działania niepożądane**

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

Działania niepożądane wymienione poniżej podano zgodnie z częstością ich występowania oraz klasyfikacją układowo-narządową. Częstość występowania działań niepożądanych została podana zgodnie z następującą klasyfikacją:

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).

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

Tabela 1 Działania niepożądane w leczeniu świeżego zawału mięśnia sercowego, ostrej masywnej zatorowości płucnej i ostrego udaru niedokrwinnego

<b>Klasyfikacja układów–narządów wg MedDRA</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
<b>Krwawienia</b>	
Bardzo często	krwawienia do mózgu stanowią najczęstsze z działań niepożądanych w leczeniu ostrego udaru niedokrwinnego (do 15 % pacjentów bez wzrostu całkowitej śmiertelności i bez istotnego wzrostu łącznie całkowitej śmiertelności i ciężkiej niepełnosprawności np. wynik w zmodyfikowanej skali Rankin’a mRS 5 lub 6)  krwawienia z uszkodzonych naczyń krwionośnych (np. krwiaki)
Często	krwawienia śródmózgowe (takie jak krwawienia do mózgu, krwiaki mózgu, udar krwotoczny, ukrwotoczenie udaru, krwiaki śródczaszkowe, krwawienia podpajęczynówkowe) w leczeniu trombolitycznym świeżego zawału mięśnia sercowego oraz ostrej zatorowości płucnej  krwawienia do krtani  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)  krwawienia w miejscu podania (krwawienia z miejsc po wkłuciach, krwiaki w miejscu cewnikowania, krwawienia w miejscu cewnikowania)
Niezbyt często	krwioplucie  krwawienia z nosa  krwawienia do ucha
Rzadko	krwawienia do oka  krwawienia z płuc  krwawienia w obrębie osierdzia  krwawienia do przestrzeni pozaotrzewnowej (takie jak krwiak pozaotrzewnowy)
Częstość nieznana***	krwawienia z narządów mięsnych (takie jak krwawienia w obrębie wątroby)
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Rzadko	reakcje nadwrażliwości (np. wysypka, pokrzywka, skurcz oskrzeli, obrzęk naczyń ruchomy, niedociśnienie tętnicze, wstrząs)*

Bardzo rzadko	ciężkie reakcje anafilaktyczne
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo rzadko	incydenty związane z układem nerwowym (np. napady padaczkowe, drgawki, afazja, zaburzenia mowy, majaczenie, ostry zespół mózgowy, pobudzenie, splątanie, depresja, psychoza) często występujące jednocześnie z krwotocznymi lub niedokrwiennymi incydentami naczyniowo-mózgowymi
<b>Zaburzenia serca**</b>	
Bardzo często	nawracające niedokrwienie / bóle dławicowe, niedociśnienie tętnicze i niewydolność serca / obrzęk płuc
Często	wstrząs kardiogeny, zatrzymanie krążenia i ponowny zawał mięśnia sercowego
Niezbyt często	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))  zwrotna fala mitralna, zatorowość płucna, zatory w innych narządach / zatory mózgowie, ubytek przegrody międzykomorowej
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Rzadko	zatorowość, która może prowadzić do zaburzeń w określonych narządach
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Rzadko	nudności
Częstość nieznana***	wymioty
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Niezbyt często	obniżone ciśnienie krwi
Częstość nieznana***	podwyższona temperatura ciała
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	
Częstość nieznana***	zator tłuszczowy (zator cholesterolowy), który może prowadzić do zaburzeń w określonych narządach
<b>Procedury medyczne i chirurgiczne</b>	
Częstość nieznana***	transfuzja krwi (konieczność)

\*Patrz punkty 4.4 i 4.5.

#### Zaburzenia serca\*\*

Tak jak w przypadku innych leków trombolitycznych, zdarzenia opisane powyżej w odpowiedniej sekcji były raportowane jako następstwa zawału mięśnia sercowego i (lub) leczenia trombolitycznego. Takie zdarzenia mogą zagrażać życiu i doprowadzić do zgonu.

#### Ocena częstości zdarzeń\*\*\*

To działanie niepożądane było obserwowane w okresie po dopuszczeniu do obrotu. Z 95 % prawdopodobieństwem, częstość nie jest wyższa niż „rzadko”, lecz może być niższa. Dokładna ocena częstości nie jest możliwa, ponieważ działanie niepożądane nie wystąpiło w badaniach klinicznych obejmujących 8299 pacjentów.

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49-21-301, faks: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

##### Objawy

Jeżeli przekroczono maksymalną zalecaną dawkę wzrasta ryzyko krwawienia śródczaszkowego. Po przedawkowaniu Actilyse zmniejsza się jej specyficzność w stosunku do włókniaka. Może wystąpić znaczące zmniejszenie stężenia fibrynogenu i innych czynników krzepnięcia krwi.

##### Leczenie

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

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwzakrzepowy, kod ATC: B01AD02

##### Mechanizm działania

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 włókniakiem, zapoczątkowując przemianę plazminogenu w plazminę, powodującą rozpuszczenie skrzepliny.

##### Działanie farmakodynamiczne

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-antypłazminy 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 nielicznych pacjentów.

##### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniu obejmującym ponad 40 000 pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego (GUSTO) 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%). 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.

Śmiertelność 30-dniowa była niższa niż w przypadku pacjentów nieotrzymujących terapii trombolitycznej.

Uwalnianie dehydrogenazy alfa-hydroksymaślanowej (HBDH) było zmniejszone. Ogólna czynność komórek, jak również odcinkowa kureczliwość ściany komory były mniej zaburzone w porównaniu do pacjentów, którzy nie otrzymywali leczenia trombolitycznego.

### Badania dotyczące świeżego zawału mięśnia sercowego

Kontrolowane placebo badanie z użyciem 100 mg alteplazy podawanej w ciągu 3 godzin (LATE) wskazywało na zmniejszenie śmiertelności 30-dniowej w porównaniu do grupy placebo u pacjentów otrzymujących leczenie w ciągu 6-12 godzin po wystąpieniu objawów. W przypadkach wystąpienia wyraźnych objawów zawału mięśnia sercowego, rozpoczęcie leczenia w ciągu 24 godzin od wystąpienia objawów może nadal być korzystne.

### Ostra masywna zatorowość płucna

U pacjentów z masową zatorowością płucną i niestabilnością hemodynamiczną leczenie trombolityczne z użyciem Actilyse prowadziło do szybkiego zmniejszenia wielkości zakrzepów i zmniejszenia ciśnienia w tętnicy płucnej. Dane na temat śmiertelności nie są dostępne.

### Pacjenci z ostrym udarem niedokrwiennym

W dwóch prowadzonych w USA badaniach (NINDS A/B) znacząco większy odsetek pacjentów uzyskał korzystny wynik leczenia w grupie alteplazy względem grupy placebo (brak lub niewielka niesprawność). Te obserwacje zostały potwierdzone w badaniu ECASS III (patrz akapit poniżej), po tym jak dwa Europejskie badania oraz dodatkowe badanie prowadzone w USA nie dostarczyły odpowiedniego dowodu w warunkach niezgodnych z aktualnie zatwierdzonymi drukami informacyjnymi produktu w EU.

Badanie ECASS III było kontrolowanym placebo, podwójnie zaślepionym badaniem przeprowadzonym w Europie z udziałem pacjentów z ostrym udarem w oknie czasowym od 3 do 4,5 godziny. Dawkowanie i sposób podawania w badaniu ECASS III były zgodne z Europejskim ChPL dla Actilyse we wskazaniu leczenia udaru, z wyjątkiem górnej granicy okna terapeutycznego np. 4,5 godziny. Pierwszorzędnym punktem końcowym była niesprawność w 90 dniu oceniana w skali dychotomicznej jako korzystny (wynik w zmodyfikowanej skali Rankin'a mRS 0 do 1) lub niekorzystny (mRS 2 do 6) wynik leczenia. Łącznie randomizacji poddano 821 pacjentów (418 do grupy alteplazy i 403 do grupy placebo). Więcej pacjentów osiągnęło korzystny wynik leczenia w grupie, której podawano alteplazę (52,4%) niż w grupie, w której podawano placebo (45,2%; iloraz szans [OR] 1,34; 95 % CI 1,02-1,76; p=0,038). Zapadalność dla wszystkich krwawień do mózgu/objawowych krwawień do mózgu (ICH/SICH) była wyższa w przypadku grupy, w której stosowano alteplazę niż w grupie placebo (jakiegokolwiek ICH 27,0% vs 17,6%, p=0,0012; SICH wg definicji ECASS III 2,4% vs 0,2 %, p = 0.008). Śmiertelność była niska i nie różniła się istotnie pomiędzy grupą, w której stosowano alteplazę (7,7%) i placebo (8,4%; p=0,681). Analiza podgrup w badaniu ECASS III potwierdza, że późniejsze rozpoczęcie leczenia (*stroke onset time to start of treatment* OTT) jest związane ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności i objawowego krwawienia śródczaszkowego. Wyniki badania ECASS III wskazują na pozytywny wynik analizy łącznej korzyści klinicznych dla Actilyse w przedziale od 3 do 4,5 godziny, podczas gdy dane zbiorcze wskazują, że analiza łączna korzyści klinicznych nie jest już korzystna dla alteplazy w przedziale po 4,5 godziny.

Bezpieczeństwo i skuteczność Actilyse w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego z rozpoczęciem leczenia w czasie do 4,5 godzin od wystąpienia objawów oceniano na podstawie rejestru SITS-ISTR (The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke registry). W tym badaniu obserwacyjnym dane bezpieczeństwa dla 21 566 leczonych pacjentów z rozpoczęciem terapii w przedziale 0 do 3 godzin porównano z danymi 2 376 pacjentów z rozpoczęciem terapii w przedziale 3 do 4,5 godziny po wystąpieniu udaru niedokrwiennego. Zapadalność dla objawowego krwawienia śródczaszkowego (zgodnie z definicją NINDS) była nieznacznie wyższa w grupie, w której rozpoczęto leczenie w okresie od 3 do 4,5 godziny (7,4%) niż w grupie, w której leczenie rozpoczęto do 3 godzin (7,1%; skorygowany iloraz szans 95%CI: 1,18 (0,99-1,41, p=0,06). Śmiertelność po 3 miesiącach była podobna w grupie, w której rozpoczęto leczenie w okresie 3 do 4,5 godziny (12,0%) i w grupie, w której rozpoczęto leczenie w okresie 0 do 3 godzin (12,3%), nieskorygowany iloraz szans (OR) 0,97 (95% CI: 0,84-1,13, p=0,70), skorygowany iloraz szans 1,26 (95% CI: 1,07-1,49, p=0,005). Wyniki badania obserwacyjnego SITS potwierdzają obserwacje z badań klinicznych dla czasu rozpoczęcia leczenia (*stroke onset time to start of treatment* OTT) jako ważnego czynnika dla rokowania w przypadku leczenia ostrego udaru z użyciem alteplazy.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

W celu oceny stosunku korzyści do ryzyka stosowania alteplazy u pacjentów w wieku > 80 lat wykorzystano metaanalizy skorygowanych danych indywidualnych 6 756 pacjentów, w tym osób w wieku > 80 lat w dziewięciu randomizowanych badaniach porównujących alteplazę z placebo lub niezaślepioną kontrolą.

Efekt leczenia alteplazą był podobny u pacjentów w wieku 80 lat i młodszych [średnie opóźnienie wdrożenia leczenia 4,1 godziny: 990/2 512 (39%) pacjentów leczonych alteplazą w porównaniu z 853/2 515 (34%) w grupie kontrolnej osiągnęło zadowalający wynik leczenia udaru w dniu 90/180; iloraz szans (OR) 1,25; 95% CI 1,10-1,42], oraz pacjentów w wieku powyżej 80 lat [średnie opóźnienie wdrożenia leczenia 3,7 godziny: 155/879 (18%) pacjentów leczonych alteplazą w porównaniu z 112/850 (13%) w grupie kontrolnej osiągnęło zadowalający wynik leczenia udaru; iloraz szans (OR) 1,56; 95% CI 1,17-2,08].

U pacjentów w wieku powyżej 80 lat leczonych alteplazą w czasie równym lub krótszym niż 3 godziny, zadowalający wynik leczenia udaru uzyskano u 55/302 (18,2%) pacjentów, w porównaniu z 30/264 (11,4%) w grupie kontrolnej (iloraz szans OR 1,86; 95% CI 1,1-3,13), a u leczonych alteplazą w czasie od 3 godzin do 4,5 godziny uzyskano zadowalający wynik leczenia udaru u 58/342 (17,0%) pacjentów w porównaniu z 50/364 (13,7%) w grupie kontrolnej (iloraz szans OR 1,36; 95% CI 0,87-2,14).

Na podstawie tej samej bazy danych przeprowadzono dodatkową metaanalizę, która obejmowała kohortę pacjentów, którzy spełniali kryteria określone w zatwierdzonej Europejskiej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), ale bez ograniczeń wiekowych. Wyniki wykazały, że prawdopodobieństwo zadowalającego wyniku leczenia udaru (mRS 0-1 w dniu 90/180) było wyższe dla leczenia rozpoczętego do 4,5 godziny od wystąpienia udaru, z większą korzyścią w przypadku wcześniejszego wdrożenia leczenia (wartość p dla interakcji 0,0203) i było niezależne od wieku (wartość p = 0,7383).

Krwotok miąższowy typu 2 w ciągu 7 dni wystąpił u 231/3 391 (6,8%) pacjentów w grupie alteplazy w porównaniu do 44/3 365 (1,3%) pacjentów w grupie kontrolnej (iloraz szans OR 5,55; 95% CI 4,01-7,70). Krwotok miąższowy typu 2 ze skutkiem śmiertelnym w ciągu 7 dni wystąpił u 91 (2,7%) pacjentów w grupie alteplazy w porównaniu do 13 (0,4%) pacjentów w grupie kontrolnej (iloraz szans OR 7,14; 95% CI 3,98-12,79).

U pacjentów w wieku powyżej 80 lat leczonych alteplazą krwotok śródczaszkowy ze skutkiem śmiertelnym wystąpił w ciągu 7 dni u 32/879 (3,6%) pacjentów w porównaniu z 4/850 (0,5%) w grupie kontrolnej (iloraz szans OR 7,95; 95% CI 2,79-22,60).

Pacjenci z ostrym udarem niedokrwiennym w wieku > 80 lat są bardziej narażeni na złe wyniki leczenia ze względu na wiek i wyższą wyjściową punktację w skali NIHSS. Leczenie alteplazą u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym w wieku > 80 lat zwiększa częstość występowania zadowalającego wyniku leczenia udaru (wynik 0-1 w skali mRS) po 90/180 dniach, bez wzrostu śmiertelności 90-dniowej w porównaniu z nieleczonymi pacjentami w wieku powyżej 80 lat z ostrym udarem niedokrwiennym. Ryzyko wystąpienia objawowego krwawienia śródczaszkowego (ang. *symptomatic intracranial haemorrhage* SICH) u pacjentów w wieku powyżej 80 lat z ostrym udarem niedokrwiennym leczonych alteplazą jest podobnie zwiększone jak u młodszych pacjentów.

Spośród łącznie 8 658 pacjentów w wieku > 80 lat w badaniu SITS-ISTR leczonych w czasie < 4,5 godziny od wystąpienia udaru, dane 2 157 pacjentów leczonych w czasie > 3 do 4,5 godziny od wystąpienia udaru mózgu porównano z danymi 6 501 pacjentów leczonych w czasie < 3 godzin. Trzymiesięczna samodzielność funkcjonowania (0-2 w skali mRS) wyniosła 36% w porównaniu z 37% (skorygowany iloraz szans OR 0,79; 95% CI 0,68-0,92), śmiertelność wyniosła 29,0% w porównaniu z 29,6% (skorygowany iloraz szans OR 1,10; 95% CI 0,95-1,28), a odsetek SICH (zgodnie z definicją SITS-MOST) wynosił 2,7% w porównaniu z 1,6% (skorygowany iloraz szans OR 1,62; 95% CI 1,12-2,34).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Alteplaza jest szybko wychwytywana z krążącej krwi i metabolizowana głównie w wątrobie (klirens osoczowy 550-680 ml/minutę). W warunkach fizjologicznych większa część alteplazy w krążeniu jest związana z inhibitorem. Obecność innych białek, w tym inhibitorów alteplazy, nie zmniejsza wątrobowego klirensu alteplazy. Kompleksy alteplazy i jej inhibitora są eliminowane jako wolna alteplaza. 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  $\beta$  wynosił około 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 mutageny.

Po podaniu dożylnym we wlewie dawek terapeutycznych, u ciężarnych zwierząt nie zaobserwowano działania teratogennego. U królików działanie embriotoksyczne (zwiększenie śmiertelności zarodków, zahamowanie wzrostu) wywoływały dawki powyżej 3 mg/kg mc./dobę. U szczurów po podaniu dawek do 10 mg/kg mc./dobę nie obserwowano wpływu na rozwój około i poporodowy.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Proszek:

L-arginina,  
Kwas fosforowy (do korekty pH)  
Polisorbat 80

#### Rozpuszczalnik:

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Roztwór (proszek po rozpuszczeniu) może być dalej rozcieńczany sterylnym roztworem soli fizjologicznej (0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań) maksymalnie do stężenia 0,2 mg alteplazy w 1 ml, ponieważ nie można wykluczyć powstania zmętnienia.

Jednakże nie należy go dalej rozcieńczać wodą do wstrzykiwań ani roztworami węglowodanów do wlewów, np. roztworami glukozy, ze względu na wzrost zmętnienia.

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

### **6.3 Okres ważności**

#### Fiolki przed otwarciem

2 lata dla Actilyse 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.

3 lata dla Actilyse 20 mg i 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.

#### Roztwór po rekonstytucji

Wykazano stabilność przygotowanego roztworu przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C oraz do 8 godzin w temperaturze poniżej 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy użyć niezwłocznie po przygotowaniu. Jeżeli produkt nie został użyty natychmiast, czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem pozostają w odpowiedzialności stosującego produkt, ale nie powinny przekraczać 24 godzin w lodówce, w temperaturze od 2°C do 8°C.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 fiolka zawierająca 10 mg alteplazy

1 fiolka z rozpuszczalnikiem - woda do wstrzykiwań 10 ml

Fiolki ze szkła typu I z korkiem z gumy bromobutylovej w tekturowym pudełku.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

W celu uzyskania końcowego stężenia 1 mg alteplazy w 1 ml należy przenieść całą objętość dołączonego rozpuszczalnika do fiolki z proszkiem. Do tego celu do produktów leczniczych o mocy 20 mg i 50 mg dołączono kaniulę do transferu rozpuszczalnika. W przypadku produktu leczniczego o mocy 10 mg należy użyć strzykawki.

W celu uzyskania końcowego stężenia 2 mg alteplazy w 1 ml należy przenieść jedynie połowę objętości rozpuszczalnika (jak w tabeli poniżej). W tym celu należy użyć strzykawki, by przenieść odpowiednią ilość rozpuszczalnika do fiolki z proszkiem.

Stosując zasady aseptyki, należy rozpuścić proszek (10 mg alteplazy) w wodzie do wstrzykiwań zgodnie z poniższym schematem tak, aby uzyskać stężenie 1 mg alteplazy w 1 ml lub 2 mg alteplazy w 1 ml:

Actilyse proszek	10 mg
(a) Objętość wody do wstrzykiwań dodanej do proszku	10 ml
Stężenie końcowe:	1 mg alteplazy/ml
Stężenie końcowe:	2 mg alteplazy/ml

Przygotowany roztwór należy podać dożylnie. Przygotowany roztwór 1mg/ml można dalej rozcieńczać jałowym roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, do minimalnego stężenia 0,2 mg/ml, ponieważ nie można wykluczyć zmnętnienia. Nie zaleca się dalszego rozcieńczania przygotowanego roztworu 1 mg/ml jałową wodą do wstrzykiwań lub stosowania roztworów węglowodanów do infuzji, np. glukozy, ze względu na wzrost zmnętnienia. Produktu Actilyse nie należy mieszać z innymi lekami w tej samej fiolce do infuzji (dotyczy to również heparyny).



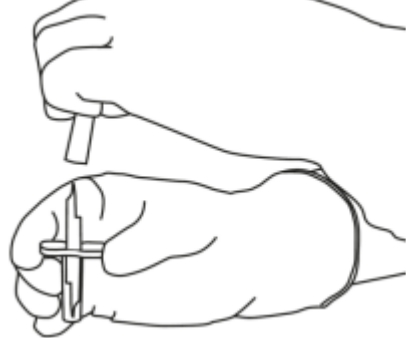
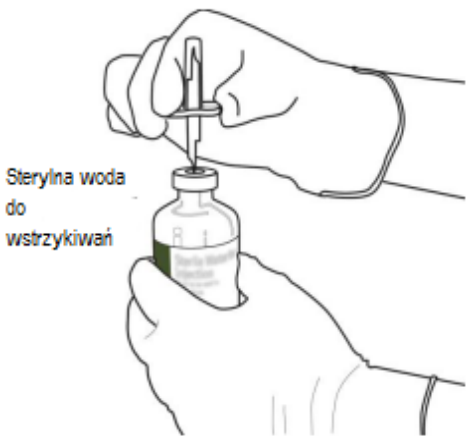
Niezgodności - patrz punkt 6.2.


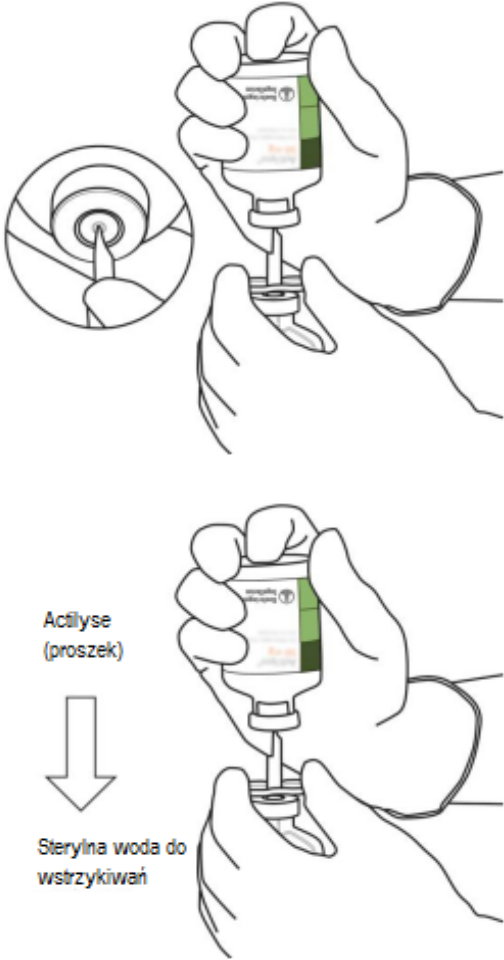
Przygotowany roztwór służy do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.




### Instrukcja rekonstytucji Actilyse


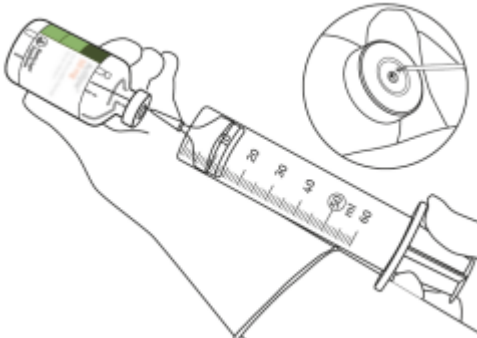
1	Rekonstytucję należy wykonać bezpośrednio przed podaniem.	
---	---	--



2	<p>Zdejmij poprzez podważenie kciukiem ochronne wieczko na dwóch fiolkach zawierających wodę do wstrzykiwań i Actilyse proszek.</p>	
3	<p>Przetrzyj gumowy korek każdej z fiolek chusteczką z alkoholem.</p>	
4	<p>Wyjmij kaniulę* z opakowania. Nie dezynfekuj i nie sterylizuj kaniuli; jest sterylna. Zdejmij jeden kapturek.</p>	
5	<p>Postaw fiolkę z wodą do wstrzykiwań pionowo na stabilnej powierzchni. Z użyciem kaniuli przekłuj pionowo z góry na środku gumowy korek poprzez delikatne, ale mocne naciśnięcie, bez obracania.</p>	

<p>6</p>	<p>Przytrzymaj jedną ręką fiolkę z wodą do wstrzykiwań i kaniulą używając dwustronnych skrzydełek.</p> <p>Zdejmij kapturek pozostający na szczycie kaniuli.</p>	
<p>7</p>	<p>Przytrzymaj jedną ręką fiolkę z wodą do wstrzykiwań i kaniulą używając dwustronnych skrzydełek.</p> <p>Przytrzymując fiolkę z proszkiem w pozycji pionowej nad kaniulą umieść końcówkę kaniuli na środku korka korka.</p> <p>Wciśnij z góry fiolkę z proszkiem na kaniulę, przekuwając gumowy korek pionowo i łagodnie, lecz mocno i bez obracania.</p>	 <p>Actilyse (proszek)</p> <p>↓</p> <p>Sterylna woda do wstrzykiwań</p>

8	<p>Odwróć obie fiołki i pozwól wodzie przepłynąć w całości do fiołki z proszkiem.</p>	 <p>Sterylna woda do wstrzykiwań</p> <p>Actilyse (proszek)</p>
9	<p>Wyjmij pustą fiołkę wraz z kaniulą. Elementy te można usunąć.</p>	
10	<p>Chwyć fiołkę z Actilyse po rekonstytucji i poruszaj delikatnie ruchem wirowym, by rozpuścić pozostałości proszku, ale nie wstrząsaj, ponieważ może to spowodować powstanie piany.</p>	

<p>Jeżeli pojawią się bąbelki postaw roztwór i pozostaw bez ingerencji na kilka minut, by zniknęły.</p>	
<p>11</p>	<p>Zrekonstruowany roztwór zawiera 1 mg/ml Actilyse. Powinien być klarowny, o barwie od bezbarwnej do bladożółtej i nie powinien zawierać żadnych cząstek.</p>
<p>12</p> <p>Pobierz odpowiednią ilość używając wyłącznie igły i strzykawki. By uniknąć przecieków nie korzystaj z miejsca wkłucia pozostawionego przez kaniulę.</p>	
<p>13</p>	<p>Użyj natychmiast. Usuń niewykorzystane resztki roztworu.</p>

(\* jeżeli kaniula jest dołączona do zestawu. Rekonstrukcja może być również wykonana z użyciem igły i strzykawki.)

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Boehringer Ingelheim International GmbH  
 Binger Strasse 173  
 D-55216 Ingelheim/Rhein  
 Niemcy

## 8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/6884

## 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 listopada 1996  
 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 maja 2015

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO