

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Actilyse 20 mg

Actilyse 50 mg

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 injekčná liekovka s práškom obsahuje:

20 mg alteplázy (čo zodpovedá 11 600 000 IU) alebo

50 mg alteplázy (čo zodpovedá 29 000 000 IU).

Altepláza je vyrobená technológiou rekombinantnej DNA s použitím línie buniek ovárií čínskeho škrečka. Špecifická aktivita alteplázy interného referenčného materiálu je 580 000 IU/mg. Toto sa potvrdilo porovnaním s ďalším medzinárodným WHO štandardom pre t-PA. Špecifikácie špecifickej aktivity alteplázy sú 522 000 až 696 000 IU/mg.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok.

Prášok je dostupný ako bezfarebný až bledožltý lyofilizovaný koláč. Rekonštituovaný roztok je číry a bezfarebný až bledožltej farby.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### Trombolytická liečba pri akútnom infarkte myokardu

- 90-minútový (intenzívny) dávkovací režim (pozri časť 4.2): pre pacientov, u ktorých sa môže liečba začať do 6 hodín po nástupe symptómov.
- 3-hodinový dávkovací režim (pozri časť 4.2): pre pacientov, u ktorých sa môže liečba začať medzi 6 - 12 hodinami po nástupe symptómov, pod podmienkou, že sa jasne potvrdila diagnóza.

Preukázalo sa, že u pacientov s akútnym infarktom myokardu Actilyse znižuje 30-dňovú mortalitu.

##### Trombolytická liečba pri akútnej masívnej pľúcnej embólii s hemodynamickou nestabilitou

Diagnóza sa má vždy, ak je to možné, potvrdiť objektívnymi metódami, ako je pulmonálna angiografia alebo neinvazívnymi procedúrami, ako je rádiodiagnostika pľúc. Nie sú dôkazy o pozitívnych účinkoch na mortalitu a neskorú morbiditu súvisiacu s pľúcnou embóliou.

##### Fibrinolytická liečba náhlejš ischemickej cievnej mozgovej príhody

Liečba sa musí začať čo najskôr v priebehu 4,5 hodín po nástupe príznakov cievnej mozgovej príhody a po vylúčení intrakraniálneho krvácania použitím vhodných zobrazovacích metód (napr. počítačovou

tomografiou hlavy alebo inou diagnostickou zobrazovacou metódou citlivou na prítomnosť krvácania). Účinnosť liečby závisí od času, preto skoršia liečba zvyšuje pravdepodobnosť priaznivého výsledku liečby.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Actilyse sa má podať čo najskôr po nástupe príznakov. Používajú sa nasledovné dávkovacie schémy.

##### Akútny infarkt myokardu

###### *Dávkovanie*

a) 90-minútový (intenzívny) dávkovací režim u pacientov s akútnym infarktom myokardu, u ktorých sa môže liečba začať do 6 hodín od nástupu príznakov.

U pacientov s telesnou hmotnosťou  $\geq 65$  kg:

	Objem, ktorý sa má podať podľa koncentrácie alteplázy	
	1 mg/ml	2 mg/ml
15 mg ako intravenózný bolus, po ktorom musí bezodkladne nasledovať	15 ml	7,5 ml
50 mg ako intravenózna infúzia s konštantnou rýchlosťou počas prvých 30 minút, po ktorej musí bezodkladne nasledovať	50 ml	25 ml
35 mg ako intravenózna infúzia podávaná s konštantnou rýchlosťou počas 60 minút, až do maximálnej celkovej dávky 100 mg	35 ml	17,5 ml

U pacientov s telesnou hmotnosťou  $< 65$  kg sa má celková dávka upraviť podľa telesnej hmotnosti podľa nasledujúcej tabuľky:

	Objem, ktorý sa má podať podľa koncentrácie alteplázy	
	1 mg/ml	2 mg/ml
15 mg ako intravenózný bolus, po ktorom musí bezodkladne nasledovať	15 ml	7,5 ml
	ml/kg th	ml/kg th
0,75 mg/kg telesnej hmotnosti (th) ako intravenózna infúzia podávaná s konštantnou rýchlosťou počas prvých 30 minút, po ktorej musí bezodkladne nasledovať	0,75 ml/kg th	0,375 ml/kg th
0,5 mg/kg telesnej hmotnosti (th) ako intravenózna infúzia podávaná s konštantnou rýchlosťou počas 60 minút	0,5 ml/kg th	0,25 ml/kg th

b) 3-hodinový dávkovací režim u pacientov s akútnym infarktom myokardu, u ktorých sa môže liečba začať medzi 6 a 12 hodinami od nástupu príznakov.

U pacientov s telesnou hmotnosťou  $> 65$  kg:

	Objem, ktorý sa má podať podľa koncentrácie alteplázy	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg ako intravenózný bolus, po ktorom musí bezodkladne nasledovať	10 ml	5 ml
50 mg v intravenóznej infúzií podávanej s konštantnou rýchlosťou počas prvej hodiny, po ktorej musí bezodkladne nasledovať	50 ml	25 ml
40 mg v intravenóznej infúzií podávanej s konštantnou rýchlosťou počas 2 hodín, až do maximálnej celkovej dávky 100 mg	40 ml	20 ml

U pacientov s telesnou hmotnosťou < 65 kg:

	Objem, ktorý sa má podať podľa koncentrácie alteplázy	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg ako intravenózný bolus, po ktorom musí bezodkladne nasledovať	10 ml	5 ml
intravenózna infúzia podávaná s konštantnou rýchlosťou počas 3 hodín, až do maximálnej celkovej dávky 1,5 mg/kg th	1,5 ml/kg th	0,75 ml/kg th

*Doplnková liečba:* Antitrombotická doplnková liečba sa odporúča podľa súčasných medzinárodných smerníc pre manažment pacientov s infarktomyokardu s eleváciou ST.

#### *Spôsob podávania*

Rekonštituovaný roztok sa má podávať intravenózne a je určený na okamžité použitie. Injekčné liekovky s 2 mg alteplázy nie sú určené na použitie v tejto indikácii. Pokyny pred rekonštitúciou/podávaním, pozri časť 6.6.

#### Akútna masívna pľúcna embólia

##### *Dávkovanie*

*U pacientov s telesnou hmotnosťou  $\geq$  65 kg:*

Celková dávka 100 mg alteplázy sa má podať v priebehu 2 hodín. Na základe dostupných skúseností sa odporúča nasledujúci dávkovací režim:

	Objem, ktorý sa má podať podľa koncentrácie alteplázy	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg intravenózný bolus počas 1 – 2 minút, po ktorom musí bezodkladne nasledovať	10 ml	5 ml
intravenózna infúzia 90 mg podávaná s konštantnou rýchlosťou počas 2 hodín, až do maximálnej celkovej dávky 100 mg	90 ml	45 ml

U pacientov s telesnou hmotnosťou < 65 kg:

	Objem, ktorý sa má podať podľa koncentrácie alteplázy	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg ako intravenózný bolus počas 1-2 minút, po ktorom musí bezodkladne nasledovať	10 ml	5 ml
intravenózna infúzia podávaná s konštantnou rýchlosťou počas 2 hodín, až do maximálnej celkovej dávky 1,5 mg/kg th	1,5 ml/kg th	0,75 ml/kg th

*Doplnková liečba:* Po ukončení liečby Actilyse sa má začať (alebo znovu obnoviť) liečba heparínom, ak sú hodnoty aPTT nižšie ako dvojnásobok hornej hranice normy. Dávkovanie infúzie sa má prispôsobiť tak, aby sa hodnoty aPTT uchovali medzi 50 – 70 sekundami (1,5- až 2,5-násobok referenčnej hodnoty).

#### *Spôsob podávania*

Rekonštituovaný roztok sa má podávať intravenózne a je určený na okamžité použitie. Injekčné liekovky s 2 mg alteplázy nie sú určené na použitie v tejto indikácii. Pokyny pred rekonštitúciou/podávaním, pozri časť 6.6.

#### Náhla ischemická cievna mozgová príhoda

Liečba sa musí vykonať iba pod dohľadom a následným sledovaním lekára, ktorý je zaškolený a má skúsenosti s neurovaskulárnou starostlivosťou, pozri časti 4.3 a 4.4).

Liečba Actilyse sa musí začať čo najskôr v priebehu 4,5 hodiny po nástupe príznakov (pozri časť 4.4). Po 4,5 hodinách od nástupu príznakov cievnej mozgovej príhody je negatívny pomer prínosu a rizika v súvislosti s podávaním Actilyse, a preto sa nemá podávať (pozri časť 5.1).

#### *Dávkovanie*

Odporúčaná celková dávka je 0,9 mg alteplázy/kg telesnej hmotnosti (maximálne 90 mg) počínajúc 10% celkovej dávky ako úvodný intravenózný bolus, po ktorom musí bezodkladne nasledovať zvyšok celkovej dávky v intravenózne infúzii počas 60 minút.

TABUĽKA DÁVKOVANIA PRI NÁHLEJ ISCHEMICKEJ CIEVNEJ MOZGOVEJ PRÍHODE			
Pri použití odporúčanej štandardnej koncentrácie 1 mg/ml sa objemu (ml), ktorý sa má podať, rovná odporúčaná hodnota dávky (mg)			
Hmotnosť (kg)	Celková dávka (mg)	Dávka v boluse (mg)	Dávka v infúzii*
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

\*podávané v koncentrácii 1 mg/ml počas 60 minút v infúzii s konštantnou rýchlosťou.

#### ***Doplnková liečba:***

Bezpečnosť a účinnosť tohto režimu dávkovania so súčasným podávaním heparínu alebo inhibítorov agregácie trombocytov ako je kyselina acetylsalicylová počas prvých 24 hodín od nástupu príznakov nie sú dostatočne preskúmané. Preto sa má počas prvých 24 hodín po liečbe Actilyse vyhnúť podávaniu intravenózneho heparínu alebo inhibítorov agregácie trombocytov, ako je kyselina acetylsalicylová z dôvodu zvýšeného rizika krvácania. Ak sa požaduje heparín na iné indikácie (napr. prevencia hlbokéj žilovej trombózy), dávka pri subkutánnom podávaní nesmie presiahnuť 10 000 IU denne.

#### ***Spôsob podávania***

Rekonštituovaný roztok sa má podávať intravenózne a je určený na okamžité použitie. Injekčné liekovky s 2 mg alteplázy nie sú určené na použitie v tejto indikácii. Pokyny pred rekonštitúciou/podávaním, pozri časť 6.6.

#### **Pediatrická populácia**

Existujú obmedzené skúsenosti s používaním Actilyse u detí a dospelých. Actilyse je kontraindikovaná na liečbu náhlejšie ischemickej cievnej mozgovej príhody u detí a dospelých do 16 rokov (pozri časť 4.3). Dávka u dospelých vo veku 16 – 17 rokov je rovnaká ako u dospelých (pozri časť 4.4, kde sa uvádzajú odporúčania pre zobrazovacie postupy, ktoré sa majú predtým použiť).

### **4.3. Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alteplázu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Kontraindikácie pri akútnom infarkte myokardu, akútnej masívnej pľúcnej embólii a náhlejšie ischemickej cievnej mozgovej príhode:

Actilyse je kontraindikovaná v prípadoch so zvýšeným rizikom krvácania, ako je:

- signifikantná porucha krvácania v súčasnosti alebo v priebehu posledných 6 mesiacov,
- známa hemoragická diatéza,

- pacienti, u ktorých sa aktuálne prejavuje účinok liečby perorálnym antikoagulanciom (napr. sodná soľ warfarínu s INR > 1,3) (pozri časť 4.4),
- zjavné alebo nedávno prekonané závažné alebo nebezpečné krvácanie,
- známe intrakraniálne krvácanie v anamnéze alebo podozrenie na intrakraniálne krvácanie,
- podozrenie na subarachnoidálne krvácanie alebo stav po subarachnoidálnom krvácaní z aneuryzmy,
- akékoľvek poškodenie centrálného nervového systému v anamnéze (t.j. nádor, aneuryzma, intrakraniálny alebo spinálny chirurgický výkon),
- nedávna (menej ako 10 dní) traumatická vonkajšia masáž srdca, pôrod, nedávna punkcia nekompresibilnej krvnej cievy (napr. punkcia v. subclavia alebo v. jugularis),
- závažná neliečená arteriálna hypertenzia,
- bakteriálna endokarditída, perikarditída,
- akútna pankreatitída,
- dokázaná vredová choroba gastrointestinálneho traktu počas posledných 3 mesiacov, ezofageálne varixy, arteriálna aneuryzma, arteriálna/venózna malformácia,
- nádorové ochorenie so zvýšeným rizikom krvácania,
- závažné ochorenie pečene, vrátane zlyhania pečene, cirhózy, portálnej hypertenzie (ezofageálne varixy) a aktívnej hepatitídy,
- veľký chirurgický výkon alebo závažný úraz v posledných 3 mesiacoch.

#### Ďalšie kontraindikácie pri akútnom infarkte myokardu:

- akákoľvek známa hemoragická cievna mozgová príhoda na podklade krvácania v anamnéze alebo cievna mozgová príhoda neznámeho pôvodu,
- známa ischemická cievna mozgová príhoda v anamnéze alebo tranzitórny ischemický atak (TIA) v priebehu posledných 6 mesiacov okrem súčasnej akútnej ischemickej mozgovej príhody vzniknutej v priebehu posledných 4,5 hodín.

#### Ďalšie kontraindikácie pri akútnej masívnej pľúcnej embólii:

- akákoľvek známa hemoragická cievna mozgová príhoda v anamnéze alebo cievna mozgová príhoda neznámeho pôvodu,
- známa ischemická cievna mozgová príhoda v anamnéze alebo tranzitórny ischemický atak (TIA) v priebehu posledných 6 mesiacov okrem súčasnej akútnej ischemickej cievnej mozgovej príhody vzniknutej v priebehu posledných 4,5 hodín.

#### Ďalšie kontraindikácie pri náhlej ischemickej cievnej mozgovej príhode:

- príznaky ischemického ataku sa objavili dlhšie ako 4,5 hodiny pred začatím infúzie alebo ak čas nástupu príznakov je neznámy a môže byť potenciálne dlhší než pred 4,5 hodinami (pozri časť 5.1),
- mierny neurologický deficit alebo príznaky rýchle sa zlepšujúce pred začatím infúzie,
- závažná cievna mozgová príhoda na základe klinického hodnotenia (napr. NIHSS>25) a/alebo na základe vhodných zobrazovacích vyšetrení,
- záchvaty pri nástupe príznakov cievnej mozgovej príhody,
- dokázané intrakraniálne krvácanie (IKK) pri vyšetrení CT,
- príznaky, ktoré budia podozrenie subarachnoidálneho krvácania aj v prípade, že je nález na CT normálny,
- podanie heparínu počas predchádzajúcich 48 hodín a hodnoty tromboplastínového času presahujúce hornú hranicu normálnych hodnôt laboratória,
- pacienti s akoukoľvek predchádzajúcou cievnu mozgovou príhodou v anamnéze a súčasne sa vyskytujúcim diabetom,
- predchádzajúca cievna mozgová príhoda počas posledných 3 mesiacov,
- počet trombocytov pod 100 000/ mm<sup>3</sup>,
- systolický krvný tlak >185 mm Hg alebo diastolický krvný tlak >110 mm Hg alebo agresívny manažment (intravenózna farmakoterapia) potrebná na zníženie tlaku krvi k týmto hodnotám,
- glukóza v krvi < 50 mg/dl alebo > 400 mg/dl (< 2,8 mM alebo > 22,2 mM).

### Použitie u detí a dospelých

Actilyse nie je indikovaná na liečbu náhlej ischemickej cievnej mozgovej príhody u detí mladších ako 16 rokov (pre dospelých vo veku  $\geq$  16 rokov, pozri časť 4.4).

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Sledovateľnosť

Za účelom zlepšiť sledovateľnosť biologických liekov sa má názov lieku a číslo šarže podávaného lieku zrozumiteľne uviesť do záznamov pacienta.

Vhodná sila lieku altepláza sa má zvoliť starostlivo a podľa plánovaného použitia. 2 mg sila alteplázy nie je určená na použitie pri akútnom infarkte myokardu, akútnej masívnej pľúcnej embólii alebo náhlej ischemickej cievnej mozgovej príhode (pre riziko značného poddávkovania). Na použitie v týchto indikáciách je vhodná iba 10 mg, 20 mg alebo 50 mg sila lieku.

Trombolytická/fibrinolytická liečba si vyžaduje adekvátny monitoring. Actilyse sa má používať iba pod dohľadom a následným sledovaním od zaškolených lekárov a lekárov so skúsenosťami v používaní trombolytickej liečby a vybavenia na monitorovanie liečby. Pri podávaní Actilyse sa odporúča mať k dispozícii za každých okolností štandardné resuscitačné vybavenie a farmakoterapiu.

### Precitlivosť

Imunitne sprostredkované reakcie z precitlivosti súvisiace s podávaním Actilyse môžu byť zapríčinené liečivom altepláza alebo ktoroukoľvek z pomocných látok. Po liečbe sa nepozorovala žiadna pretrvávajúca tvorba protilátok proti rekombinantnému ľudskému tkanivu – typu aktivátora molekuly plazminogénu. Neexistujú žiadne systematické skúsenosti s opakovaným podaním lieku Actilyse.

Existuje aj riziko vzniku reakcií z precitlivosti sprostredkovaných neimunologickým mechanizmom.

Angioedém predstavuje najčastejšiu reakciu z precitlivosti hlásenú pre liek Actilyse. Toto riziko môže byť zvýšené pri indikácii akútnej ischemickej cievnej mozgovej príhody a/alebo pri súbežnej liečbe ACE inhibítormi (pozri časť 4.5). Pacienti liečení na ktorúkoľvek schválenú indikáciu sa majú sledovať z hľadiska možného vzniku angioedému počas infúzie a po dobu až do 24 h po infúzii.

Ak sa vyskytne závažná reakcia z precitlivosti (napr. angioedém), infúzia sa má prerušiť a ihneď sa má začať adekvátna liečba. To môže zahŕňať intubáciu.

### Krvácania

Najčastejšou komplikáciou počas liečby Actilyse je krvácanie. Súbežné užívanie iných liečiv ovplyvňujúcich koaguláciu alebo funkciu krvných doštičiek môže prispieť ku krvácaniu. Keďže fibrín sa počas liečby Actilyse lyzuje, môže sa vyskytnúť krvácanie z nedávnych miest vpichu. Preto si trombolytická liečba vyžaduje dôsledné sledovanie všetkých miest možného krvácania (vrátane miest po zavedení katétra, vpichu do žily a tepny technikou „cutdown“ a vpichu po ihle). Počas liečby Actilyse sa má vyhnúť použitiu pevných katétrov, intramuskulárnych injekcií a nie nevyhnutných intervencií u pacienta.

Ak sa vyskytne potenciálne nebezpečné krvácanie, osobitne krvácanie do mozgu, fibrinolytická liečba sa musí prerušiť a okamžite sa musí ukončiť súbežné podávanie heparínu. Vo všeobecnosti však vzhľadom na krátky biologický polčas a minimálny vplyv na systémové koagulačné faktory nie je nevyhnutné nahrádzať faktory krvného zrážania. Väčšinu pacientov s krvácaním možno liečiť prerušením trombolytickej a antikoagulačnej liečby, náhradou objemu a manuálnym tlakom aplikovaným na poškodenú cievu. Ako sa podal heparín v priebehu 4 hodín od nástupu krvácania, má sa zvážiť podanie protamínu. U niekoľkých pacientov, ktorí neodpovedajú na uvedené konzervatívne opatrenia, môže byť indikované uvážlivé použitie transfúzných liekov. Transfúzia kryoprecipitátu, čerstvej zmrazenej plazmy a trombocytov sa má zvážiť podľa klinického a laboratorneho nálezu po každom podaní. Pri infúzii kryoprecipitátu je žiaduce dosiahnuť cieľovú hladinu fibrinogénu 1 g/l. Antifibrinolytiká sú dostupné ako posledná možnosť.

U starších pacientov je zvýšené riziko intrakraniálneho krvácania, preto sa má u týchto pacientov vykonať starostlivé zhodnotenie pomeru rizika k prínosom liečby.

Ako u všetkých trombolytických liekov, je potrebné osobitne starostlivo posúdiť očakávaný terapeutický prínos voči možným rizikám, najmä u pacientov

- s malými nedávnymi traumatizujúcimi výkonmi, ako sú biopsie, punkcia veľkých ciev, intramuskulárne injekcie, masáž srdca pri resuscitácii,
- so stavmi so zvýšeným rizikom krvácania, ktoré nie sú uvedené v časti 4.3.

#### Pacienti, ktorí dostávajú liečbu perorálnym antikoagulanciom:

Použitie Actilyse možno zvážiť, ak dávkovanie alebo čas od posledného užitia antikoagulačnej liečby má za následok reziduálnu účinnosť, ktorá sa pravdepodobne nedá potvrdiť vhodným testom (testami) antikoagulačnej aktivity daného lieku (liekov) a ktorý nepreukazuje žiadnu klinicky významnú aktivitu na koagulačný systém (napr.  $INR \leq 1,3$  pre antagonistov vitamínu K alebo hodnoty ďalšieho vhodného testu (testov) pre iné perorálne antikoagulanciá nepresahujú hodnoty hornej hranice normy).

#### Pediatrická populácia

Skúsenosti s použitím Actilyse u detí a dospelievajúcich sú zatiaľ iba obmedzené. Keď sa zváži použitie Actilyse na liečbu náhlej ischemickej cievnej mozgovej príhody u dôsledne zvolených dospelievajúcich vo veku  $\geq 16$  rokov, prínos sa má individuálne porovnať s rizikami a podľa potreby sa treba porozprávať s pacientom a jeho rodičom/poručníkom. Dospelievajúci vo veku  $\geq 16$  rokov sa majú liečiť podľa pokynov uvedených v informáciách pre dospelú populáciu po vykonaní vhodných zobrazovacích vyšetrení, aby sa vylúčila falošná cievna mozgová príhoda (stroke mimic) a potvrdila oklúzia tepny, ktorá zodpovedá neurologickému deficitu (pozri časť 5.1).

#### Ďalšie špeciálne upozornenia a varovania pri akútnom infarkte myokardu a akútnej masívnej pľúcnej embólii:

Nesmie sa podať dávka presahujúca 100 mg alteplázy, pretože sa spájala s ďalším zvýšením rizika intrakraniálneho krvácania. Preto sa musí osobitná pozornosť venovať tomu, aby sa dodržalo dávkovanie infúzie alteplázy podľa popisu v časti 4.2.

Osobitne starostlivo sa má posúdiť očakávaný terapeutický prínos liečby voči možným rizikám, najmä u pacientov so systolickým krvným tlakom  $> 160$  mm Hg (pozri časť 4.3) a v pokročilom veku, čo môže zvýšiť riziko intracerebrálneho krvácania. Hoci terapeutický prínos je priaznivý aj u starších pacientov, má sa dôsledne zvážiť pomer prínosu a rizika.

#### GPIIb/IIIa antagonistí:

Súčasné používanie GPIIb/IIIa antagonistov zvyšuje riziko krvácania.

#### Ďalšie osobitné upozornenia a varovania pri akútnom infarkte myokardu

##### Arytmie:

Koronárna trombolýza môže spôsobiť arytmiu súvisiacu s reperfúziou.

Reperfúzne arytmie môžu spôsobiť zástavu srdca, čo môže byť život ohrozujúce a môže si to vyžadovať použitie konvenčnej antiarytmickej terapie.

##### Trombembolizmus:

Použitie trombolytík môže zvyšovať riziko trombembolických udalostí u pacientov s trombom v ľavej polovici srdca, napr. s mitrálnou stenózou alebo fibriláciou predsiení.

#### Ďalšie špeciálne upozornenia a varovania pri náhlej ischemickej cievnej mozgovej príhode:

##### Špeciálne upozornenie pri používaní:



Liečba sa musí vykonať iba pod dohľadom a následným sledovaním lekára, ktorý je zaškolený a má skúsenosti s neurovaskulárnou starostlivosťou. Na overenie indikácie liečby možno podľa potreby uvažovať o diagnostických metódach na diaľku (pozri časť 4.1).

Špeciálne upozornenia/stavy so zníženým pomerom prínos/riziko:

Intracerebrálne krvácanie predstavuje hlavnú nežiaducu reakciu pri liečbe náhlejšie ischemickej cievnnej mozgovej príhody (až 15 % pacientov bez nárastu celkovej mortality a bez súvisiaceho nárastu kombinovanej celkovej mortality spolu so závažnou invaliditou, t.j. modified Rankin scale/modifikovaná Rankinova škála [mRS] 5 a 6). V porovnaní s inými indikáciami je u pacientov s náhlou ischemickou cievnou mozgovou príhodou liečených Actilyse významne zvýšené riziko intrakraniálneho krvácania, pretože krvácanie sa vyskytuje najmä v oblasti infarktu. To sa osobitne vzťahuje na nasledovné prípady:

- všetky situácie uvedené v časti 4.3 a vo všeobecnosti všetky situácie sprevádzané vysokým rizikom krvácania,
- s predlžujúcim sa časom liečby od nástupu príznakov sa znižuje čistý klinický prínos, preto sa podanie Actilyse nemá oneskoriť.
- pacienti s predchádzajúcou liečbou kyselinou acetylsalicylovou (ASA) majú vyššie riziko intracerebrálneho krvácania, najmä ak sa liečba Actilyse oneskorí.
- V porovnaní s mladšími pacientmi majú pacienti v pokročilom veku (viac ako 80 rokov) niečo horšie výsledky nezávisle od liečby. Takisto je u nich pravdepodobnejšie, že utrpia viac závažných cievnych mozgových príhod, ktoré sa spájajú s vyšším absolútnym rizikom intracerebrálneho krvácania pri trombolýze v porovnaní s miernejšími cievnyimi mozgovými príhodami pri trombolýze alebo s netrombolyzovanými pacientmi. Hoci dostupné údaje naznačujú, že čistý prínos Actilyse u pacientov starších ako 80 rokov je menší v porovnaní s mladšími pacientmi, Actilyse sa môže použiť u pacientov starších ako 80 rokov na základe individuálneho posúdenia pomeru prínosu a rizík (pozri časť 5.1). Pacienti v pokročilom veku sa majú voliť veľmi opatrne, pričom sa berie do úvahy celkový stav ako aj neurologický stav. Terapeutický prínos sa znižuje u pacientov, ktorí mali v minulosti cievnou mozgovou príhodou (pozri aj časť 4.3) alebo u pacientov so známym nekontrolovaným diabetom, takže pomer prínosu a rizík sa u týchto pacientov pokladá za menej priaznivejší, ale stále pozitívny.
- U pacientov s veľmi ľahkou cievnou mozgovou príhodou riziká prevyšujú očakávaný prínos (pozri časť 4.3).
- U pacientov s veľmi ťažkou cievnou mozgovou príhodou je vyššie riziko intracerebrálneho krvácania a úmrtia a nemajú byť liečení (pozri časť 4.3).
- U pacientov s rozsiahlym infarktómom je vyššie riziko horších výsledkov vrátane závažného krvácania a úmrtia. U týchto pacientov sa má dôsledne zväziť pomer prínosu a rizík.
- U pacientov s cievnou mozgovou príhodou sa pravdepodobnosť dobrých výsledkov zhoršuje s dlhším časom od nástupu príznakov po liečbu, so zvyšujúcim sa vekom, zvyšujúcou sa závažnosťou cievnej mozgovej príhody a zvýšenými hodnotami glykémie pri hospitalizácii, zatiaľ čo pravdepodobnosť závažného telesného postihnutia a úmrtia alebo symptomatického intrakraniálneho krvácania sa zvyšuje nezávisle od liečby.

Liečba sa nesmie začať neskôr ako po 4,5 hodinách od nástupu príznakov z dôvodu nepriaznivého pomeru prínosu/rizika, čo vychádza predovšetkým z nasledovného:

- pozitívne účinky liečby sa s pribúdajúcim časom znižujú
- predovšetkým u pacientov s predchádzajúcou liečbou kyselinou acetylsalicylovou (ASA) sa zvyšuje miera mortality
- zvýšeného rizika symptomatického krvácania

#### Sledovanie krvného tlaku

Sledovanie krvného tlaku (TK) počas liečby a do 24 hodín sa zdá opodstatnené; ak je systolický TK

> 180 mm Hg alebo diastolický TK > 105 mm Hg, odporúča sa intravenózna antihypertenzívna liečba.

#### Ďalšie špeciálne upozornenia:

Reperfúzia ischemickej oblasti môže viesť k edému mozgu v oblasti infarktu.

Z dôvodu zvýšeného rizika krvácania sa prvých 24 hodín po trombolýze alteplázou nemá začať liečba inhibítormi agregácie trombocytov.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Nevykonal sa žiadne formálne interakčné štúdie s Actilyse a liekmi, ktoré sa bežne podávajú pacientom s akútnym infarktom myokardu.

#### Lieky ovplyvňujúce koaguláciu / funkciu trombocytov

Riziko krvácania sa zvyšuje pri podávaní kumarínových derivátov, perorálnych antikoagulancií, inhibítorov agregácie trombocytov, nefrakcionovaného heparínu alebo heparínov s nízkou molekulovou hmotnosťou alebo aktívnych substancií, ktoré ovplyvňujú koaguláciu (pred, počas, alebo v priebehu prvých 24 hodín po liečbe Actilyse) (pozri časť 4.3).

#### ACE inhibítory

Súbežná liečba ACE inhibítormi môže zvyšovať riziko vzniku reakcie z precitlivenosti (pozri časť 4.4). Súčasné používanie GPIIb/IIIa antagonistov zvyšuje riziko krvácania.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Existuje obmedzené množstvo údajov z používania alteplázy u gravidných žien. Neklinické štúdie vykonané s alteplázou v dávkach vyšších ako dávky pre ľudí preukázali nezrelosť plodu a/alebo embryotoxicitu, sekundárne po známej farmakologickej aktivite lieku. Altepláza sa nepovažuje za teratogénnu (pozri časť 5.3).

V prípadoch akútneho život ohrozujúceho ochorenia sa musí vyhodnotiť prínos liečby voči možným rizikám.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa altepláza vylučuje do materského mlieka a neexistujú dostatočné informácie ohľadom vylučovania alteplázy do mlieka laktujúcich zvierat.

Je potrebná zvýšená opatrnosť, ak sa Actilyse použije u dojčiacej ženy a musí sa rozhodnúť o tom, či sa má dojčenie prerušiť počas prvých 24 hodín po podaní Actilyse.

#### Fertilita

Klinické údaje o fertilitate nie sú pre Actilyse k dispozícii. Neklinické štúdie vykonané s alteplázou nepreukázali akýkoľvek nežiaduci účinok na fertilitu (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Nevzťahuje sa.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Najčastejšou nežiaducou reakciou spojenou s Actilyse je krvácanie v rôznych formách, ktoré vedie k poklesu hematokritu a/alebo hodnôt hemoglobínu.

Nežiaduce účinky, uvedené nižšie sú klasifikované podľa frekvencie a triedy orgánového systému. Zoskupené frekvencie sú definované podľa nasledovnej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

S výnimkou intracerebrálneho/intrakraniálneho krvácania ako nežiaduceho účinku pri indikácii cievnej mozgovej príhody a reperfúzných arytmií pri indikácii akútneho infarktu myokardu, nie je žiadny medicínsky dôvod predpokladať, že kvalitatívny a kvantitatívny profil nežiaducej reakcie Actilyse pri indikácii akútnej masívnej pľúcnej embólie a akútnej ischemickej cievnej mozgovej príhody bude rozdielny od profilu pri indikácii akútneho infarktu myokardu.

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie pri akútnom infarkte myokardu, akútnej masívnej pľúcnej embólii a náhlej ischemickej cievnej mozgovej príhode

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduca reakcia</b>
<b>Krvácanie</b>	
veľmi časté	intracerebrálne krvácanie predstavuje najvýznamnejší nežiaduci účinok v liečbe náhlej ischemickej cievnej mozgovej príhody  všetky krvácania vrátane krvácaní uvedených v tejto tabuľke, napr. ICH a ne-ICH
Časté	intracerebrálne krvácanie (ako je krvácanie do mozgu, hematóm mozgu, hemoragická cievna mozgová príhoda, hemoragická transformácia ischemickej cievnej mozgovej príhody, intrakraniálny hematóm, subarachnoidálne krvácanie) pri liečbe akútneho infarktu myokardu a akútnej masívnej pľúcnej embólie  krvácanie z faryngu  krvácanie z gastrointestinálneho traktu (ako je žalúdočné krvácanie, krvácanie zo žalúdočného vredu, krvácanie z konečníka, hemateméza, meléna, krvácanie z úst, krvácanie z ďasien)  ekchymóza  urogenitálne krvácanie (ako je hematúria, krvácanie do močového traktu)  krvácanie v mieste podanie injekcie (krvácanie v mieste vpichu, hematóm v mieste zavedenia katétra, krvácanie v mieste zavedenia katétra)
Menej časté	krvácanie do pľúc (ako je hemoptýza, hemotorax, krvácanie z dýchacích ciest)  epistaxa  krvácanie z ucha
Zriedkavé	očné hemorágie  krvácanie do perikardu  retroperitoneálne krvácanie (ako je retroperitoneálny hematóm)
neznáme***	krvácanie do parenchymatóznych orgánov (ako je krvácanie do pečene)
<b>Poruchy imunitného systému*</b>	

zriedkavé	precitlivenosť (napr. vyrážka, urtikária, bronchospazmus, angioedém, hypotenzia, šok)*
veľmi zriedkavé	závažná anafylaxia
<b>Poruchy nervového systému</b>	
veľmi zriedkavé	príhody týkajúce sa nervového systému (napr. epileptické záchvaty, kŕče, afázia, poruchy reči, delírium, akútne mozgový syndróm, agitácia, zmätenosť, depresia, psychóza) často spojené so súbežnými ischemickými alebo hemoragickými cerebrovaskulárnymi príhodami
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti **</b>	
veľmi časté	rekurentná ischemia/angína pectoris, hypotenzia a srdcové zlyhanie/edém pľúc
časté	kardiogénny šok, zástava srdca a reinfarkt
menej časté	reperfúzne arytmie (ako je arytmia, extrasystoly, AV blokáda prvého stupňa až úplná atrioventrikulárna blokáda, fibrilácia predsieni/flutter, bradykardia, tachykardia, ventrikulárna arytmia, ventrikulárna tachykardia/fibrilácia, elektromechanická disociácia [EMD]) mitrálna regurgitácia, pľúcna embólia, iná systémová embólia/mozgová embólia, ventrikulárny septálny defekt
<b>Poruchy ciev</b>	
zriedkavé	embólia, ktorá môže viesť k zodpovedajúcim následkom v postihnutých orgánoch
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
zriedkavé	nauzea
neznáme ***	vracanie
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	
menej časté	znížený krvný tlak
neznáme ***	zvýšená telesná teplota
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>	
neznáme ***	tuková embólia (embólia spôsobená cholesterolovými kryštálmi), ktorá môže viesť k zodpovedajúcim následkom v postihnutých orgánoch
<b>Chirurgické a liečebné postupy</b>	
neznáme ***	transfúzie krvi (potrebné)

\*Pozri časť 4.4 a 4.5.

#### \*\*Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Tak ako pri iných trombolitikách, príhody uvedené vyššie v príslušnej časti boli hlásené v dôsledku infarktu myokardu a/alebo podania trombolytika. Tieto srdcové príhody môžu byť život ohrozujúce a môžu viesť k úmrtiu.

#### \*\*\*Výpočet frekvencie

Táto nežiaduca reakcia bola zaznamenaná na základe skúseností po uvedení lieku na trh. S 95 % istotou nie je kategória frekvencie výskytu vyššia ako „zriedkavá“, ale môže byť nižšia. Presné stanovenie frekvencie výskytu nie je možné, keďže nežiaduci účinok sa nevyskytol v databáze 8 299 pacientov v klinických štúdiách.

U pacientov, ktorí prekonali cievnu mozgovú príhodu (vrátane intrakraniálneho krvácania) a iné závažné epizódy krvácania, boli hlásené úmrtia a trvalá invalidita.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

### Príznaky

Ak sa prekročí maximálna odporúčaná dávka, zvyšuje sa riziko intrakraniálneho krvácania. Napriek relatívnej špecificite k fibrínu sa po predávkovaní môže vyskytnúť klinicky významné zníženie fibrinogénu a ďalších zložiek koagulácie.

### Liečba

Vo väčšine prípadov je postačujúce očakávať fyziologickú regeneráciu týchto faktorov po ukončení liečby Actilyse. Ak je však následkom závažné krvácanie, odporúča sa infúzia čerstvej mrazenej plazmy, a v prípade potreby možno podať syntetické antifibrinolytiká.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotiká, ATC kód: B01AD02.

#### Mechanizmus účinku

Liečivo Actilyse je altepláza, rekombinantný ľudský tkanivovo-špecifický aktivátor plazminogénu, glykoproteínu, ktorý aktivuje plazminogén priamo na plazmín. Po intravenóznom podaní altepláza zotrúva relatívne inaktívna v obehovom systéme. Väzbou na fibrín sa aktivuje a vyvoláva konverziu plazminogénu na plazmín, čo vedie k rozpusteniu krvnej zrazeniny.

#### Farmakodynamický účinok

Z dôvodu relatívnej fibrinovej špecificity alteplázy vedie dávka 100 mg k miernemu zníženiu hladín cirkulujúceho fibrinogénu na približne 60% po 4 hodinách, čo sa spravidla po 24 hodinách kompenzuje na viac ako 80 %. Po 4 hodinách poklesá plazminogén na približne 20 % a alfa-2-antiplazmín na približne 35 % a po 24 hodinách sa opäť zvýši na viac ako 80 %. Výrazný a predĺžený pokles cirkulujúcej hladiny fibrinogénu sa pozoroval len u niekoľkých pacientov.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

V štúdií (GUSTO) zahŕňajúcej viac ako 40 000 pacientov s akútnym infarktomyokardu viedlo podávanie 100 mg alteplázy počas 90 minút so súbežnou intravenóznou infúziou heparínu po 30 dňoch k zníženiu mortality (6,3 %) v porovnaní s podávaním streptokinázy 1,5 milióna U počas 60 minút spolu so subkutánne alebo intravenózne podávaným heparínom (7,3 %).

Pacienti liečení Actilyse vykazovali 60 a 90 minút po trombolýze vyššiu priechodnosť ciev poškodených infarktomyokardu než pacienti liečení streptokinázou. Po 180 minútach alebo neskôr sa nezaznamenali žiadne rozdiely v priechodnosti ciev.

V porovnaní s pacientmi, ktorí nepodstúpili trombolytickú liečbu je 30-dňová mortalita znížená.

Je znížené uvoľňovanie alpha-hydroxybutyrátdehydrogenázy (HBDH). Globálna funkcia komory ako aj regionálna kinetika steny komory sú v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali trombolytickú liečbu menej poškodené.

### Akútny infarktomyokardu

Placebom kontrolovaná štúdia (LATE) so 100 mg alteplázy počas 3 hodín ukázala zníženie 30-dňovej mortality v porovnaní s pacientmi s placebom, ktorí sa liečili 6-12 hodín po nástupe symptómu. V prípadoch, pri ktorých sú prítomné jasné znaky infarktu myokardu môže byť stále prospešná liečba nasadená do 24 hodín po nástupe symptómu.

#### Akútna masívna pľúcna embólia

U pacientov s masívnou pľúcnou embóliou s hemodynamickou nestabilitou vedie trombolytická liečba Actilyse k rýchlejšej redukcii veľkosti trombu a zníženiu tlaku pľúcnej artérie. Údaje mortality nie sú dostupné.

#### Pacienti s náhlou ischemickou cievnu mozgovou príhodou

V dvoch štúdiách z USA (NINDS A/B) mala významne väčšia časť pacientov priaznivé výsledky s alteplázou v porovnaní s placebom (žiadna alebo minimálna invalidita). Tieto nálezy sa potvrdili v štúdiu ECASS III (pozri odsek nižšie), po dovtedy dvoch európskych štúdiách a dodatočnej štúdiu v USA neúspešných v poskytnutí príslušných dôkazov v dávkovacích schémach, ktoré sa v podstatnej miere nezhodovali so súčasným európskym súhrnom charakteristických vlastností lieku.

Štúdia ECASS III bola placebom kontrolovaná dvojito-zaslepená klinická štúdia vykonaná s pacientmi s náhlou cievnu mozgovou príhodou s časovým oknom od 3 do 4,5 hodiny v Európe. Podávanie lieku v štúdiu ECASS III bolo v súlade s európskym SPC Actilyse v indikácii cievnej mozgovej príhody s výnimkou hornej hranice času liečebného okna, t.j. 4,5 hodiny. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo telesné postihnutie po 90 dňoch rozdelené na prijateľné (modified Rankin scale/modifikovaná Rankinova škála [mRS] 0 až 1) alebo neprijateľné (mRS 2 až 6) výsledky. Randomizovalo sa celkovo 821 pacientov (418 altepláza/403 placebo). Prijateľnejší výsledok dosiahlo viac pacientov s alteplázou (52,4 %) oproti placebo (45,2 %; pomer pravdepodobnosti [OR], 1,34; 95 % CI 1,02 – 1,76; P = 0,038). Výskyt IKK/sIKK (intrakraniálne krvácanie/ symptomatické intrakraniálne krvácanie) bol vyšší pri altepláze než pri placebe (IKK 27,0 % oproti 17,6 %, p = 0,0012; sIKK podľa definície ECASS III 2,4 % oproti 0,2 %, p = 0,008). Mortalita bola nízka a rozdiel v mortalite medzi alteplázou (7,7 %) a placebom (8,4 %; P = 0,681) nebol signifikantný. Výsledky podskupiny štúdie ECASS III potvrdili, že dlhšie OTT sa spája so zvýšeným rizikom mortality a symptomatickým intrakraniálnym krvácaním. Výsledky štúdie ECASS III ukázali pozitívny čistý klinický benefit Actilyse v časovom okne 3 až 4,5 hodiny, zatiaľ čo súhrnné údaje ukazujú, že čistý klinický benefit nie je pri liečbe alteplázou dlhšie priaznivý v časovom okne po 4,5 hodinách.

Bezpečnosť a účinnosť Actilyse pri liečbe náhle ischemickej cievnej mozgovej príhody v časovom okne do 4,5 hodiny (*stroke onset time to start of treatment* (OTT)/čas začatia liečby od nástupu príznakov cievnej mozgovej príhody) sa hodnotili v prebiehajúcom registri (SITS-ISTR: The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke registry). V tejto observačnej štúdiu sa výsledky údajov bezpečnosti 21 566 liečených pacientov s časovým oknom 0 až 3 hodiny porovnávali s údajmi od 2 376 pacientov liečených medzi 3 až 4,5 hodinami po nástupe AIS. Výskyt symptomatického intrakraniálneho krvácania (podľa definície SITS-MOST) sa zistil vyšší pri časovom okne 3 až 4,5 hodiny (2,2 %) v porovnaní s časovým oknom do 3 hodín (1,7 %). Výskyt symptomatickej intrakraniálnej hemorágie (podľa definície SITS-MOST) sa zistil vyšší v časovom okne 3 až 4,5 hodiny (2,2 %) v porovnaní s časovým oknom do 3 hodín (1,7 %). Výskyt mortality po 3 mesiacoch bol podobný v porovnaní s časovým oknom 3 až 4,5 hodiny (12,0 %) a s časovým oknom 0 až 3,0 hodiny (12,3 %) s neupraveným OR 0,97 (95 % CI: 0,84 – 1,13; p = 0,70) a upraveným OR 1,26 (95 % CI: 1,07 – 1,49; p = 0,005). Observačné údaje SITS podporujú výsledky klinickej štúdie že čas začatia liečby od nástupu príznakov cievnej mozgovej príhody (*stroke onset time to start of treatment* – OTT) je dôležitý prediktor výsledného stavu pri liečbe náhle ischemickej cievnej mozgovej príhody alteplázou.

#### *Starší pacienti (> 80 rokov)*

Na vyhodnotenie pomeru prínos/riziko u pacientov vo veku > 80 rokov sa použili meta – analýzy zjednotených individuálnych pacientových údajov 6.756 pacientov vrátane pacientov vo veku > 80 rokov v deviatich randomizovaných štúdiách porovnávajúcich alteplázu s placebom alebo nezaslepených kontrolovaných štúdiách. Miera pravdepodobnosti dobrých výsledkov pri cievnej mozgovej príhode

(mRS 0 - 1 v deň 90/180) sa zvyšovala a spájala sa vo všetkých vekových skupinách s vyšším prínosom skoršej liečby (p-hodnota pre interakciu 0,0203) a bola nezávislá do veku.

Účinok liečby alteplázou bol porovnateľný u pacientov vo veku 80 rokov alebo mladších [priemerné oddialenie liečby 4,1 hodiny: 990/2512 (39%) liečených alteplázou v porovnaní s 853/2515 (34%) s kontrolnou skupinou dosiahlo dobrý výsledný stav cievnej mozgovej príhody v deň 90/180; OR 1,25; 95% CI 1,10 – 1,42] a u pacientov starších ako 80 rokov [priemerné oddialenie liečby 3,7 hodiny: 155/879 (18%) liečených alteplázou v porovnaní s 112/850 (13%) s kontrolnou skupinou dosiahlo dobrý výsledný stav cievnej mozgovej príhody; OR 1,56; 95% CI 1,17 – 2,08].

U pacientov starších ako 80 rokov a liečených alteplázou v čase 3 hodiny alebo kratšie sa dobrý výsledný stav cievnej mozgovej príhody dosiahol u 55/302 (18,2%) v porovnaní s 30/264 (11,4%) s kontrolnou skupinou (OR 1,86; 95% CI 1,11 – 3,13) a u pacientov liečených alteplázou v čase 3 – 4,5 hodiny dosiahlo dobrý výsledný stav cievnej mozgovej príhody 58/342 (17,0%) v porovnaní s 50/364 (13,7%) s kontrolnou skupinou (OR 1,36; 95% CI 0,87 – 2,14).

Parenchymálna hemorágia 2 typu sa do 7 dní vyskytla u 231 (6,8%) z 3.391 pacientov zaradených k liečbe alteplázou v porovnaní so 44 (1,3%) z 3.365 pacientov zaradených do kontrolnej skupiny (OR 5,55; 95% CI 4,01 – 7,70).

Parenchymálna hemorágia 2 typu s fatálnymi dôsledkami sa do 7 dní vyskytla u 91 (2,7%) pacientov zaradených k liečbe alteplázou v porovnaní s 13 (0,4%) pacientmi zaradenými do kontrolnej skupiny (OR 7,14; 95% CI 3,98 – 12,79).

U pacientov starších ako 80 rokov a liečených alteplázou sa fatálna intrakraniálna hemorágia vyskytla do 7 dní u 32/879 (3,6%) pacientov v porovnaní s 4/850 (0,5%) pacientov v kontrolnej skupine (OR 7,95; 95% CI 2,79 – 22,60).

Z celkovo 8.658 pacientov vo veku > 80 rokov a liečených v čase < 4,5 hodiny od nástupu príznakov cievnej mozgovej príhody v štúdiu SIST-ISTR sa údaje 2.157 pacientov liečených v čase > 3 hodín do 4,5 hodiny od nástupu príznakov cievnej mozgovej príhody porovnali s údajmi 6.501 pacientov liečených v čase < 3 hodiny.

Funkčná nezávislosť po 3 mesiacoch (skóre 0-2) bola 36% v porovnaní s 37% (upravená OR 0,79; 95% CI 0,68 – 0,92), mortalita bola 29,0% v porovnaní s 29,6% (upravená OR 1,10; 95% CI 0,95 – 1,28) a sICH (podľa definície SITS-MOST) bola 2,7% v porovnaní s 1,6% (upravená OR 1,62; 95% CI 1,12 – 2,34).

#### *Pediatrická populácia*

**Observačné, nerandomizované a nekomparatívne údaje** o pacientoch s cievnu mozgovou príhodou vo veku 16 -17 rokov s potvrdenou liečbou alteplázou sa získali z medzinárodného nezávislého registra SITS-ISTR (Safe Implementation of Treatments in Stroke - International Stroke Thrombolysis Register/Bezpečné použitie liečby pri cievnej mozgovej príhode – Medzinárodný register trombolýzy pri cievnej mozgovej príhode.). V období od roku 2003 do konca roka 2017 sa v registri SITS zhromaždilo celkovo 25 pediatrických pacientov s potvrdeným použitím alteplázy vo vekovej skupine 16 – 17 rokov. Priemerná dávka alteplázy, ktorá sa použila v tejto vekovej skupine bola 0,9mg/kg (rozpätie: 0,83 – 0,99 mg/kg). 23 z 25 pacientov začalo liečbu do 4,5 h po nástupe príznakov cievnej mozgovej príhody (19 do 3h; 4 do 3 – 4,5 h; 1 do 5 – 5,5 h; 1 prípad nebol zaznamenaný). Hmotnosť bola v rozpätí 56 – 90 kg. Väčšina pacientov utrpela stredne ťažkú alebo stredne ťažkú až ťažkú cievnu mozgovú príhodu s priemerným skóre NIHSS 9,0 bodov (rozpätie 1 – 30) pri meraní východiskových hodnôt.

Hodnoty skóre mRS v deň 90 boli dostupné u 21/25 pacientov. V deň 90 14/21 pacientov malo skóre mRS 0-1 (žiadne príznaky alebo žiadna významná invalidita) a 5 ďalších pacientov malo skóre mRS = 2 (mierne postihnutie). To znamená, že 19/21 (viac ako 90%) pacientov malo podľa mRS priaznivý výsledok v deň 90. Zvyšní 2 pacienti mali nahlásený výsledok do 7 dní buď stredne ťažké postihnutie (mRS=4; n=1) alebo úmrtie (mRS=6) (n=1).

Štyria pacienti nemali zaznamenané skóre mRS v deň 90. Posledné dostupné informácie ukázali, že 2/4 pacienti mali skóre mRS 2 v deň 7 a 2/4 pacientov nahlásili jednoznačné celkové zlepšenie v deň 7.

Údaje o bezpečnosti ohľadom nežiaducich udalostí hemorágie a edému boli v registri takisto dostupné. Z 25 pacientov vo vekovej kategórii 16 -17 rokov nemal žiadny symptomatické intracerebrálne krvácanie (sICH, ICH krvácanie typu PH2). V 5 prípadoch sa po liečbe alteplázou vyvinul cerebrálny edém. 4/5 pacientov s cerebrálnym edémom malo zaznamenané skóre mRS od 0 do 2 v deň 90, alebo zaznamenali celkové zlepšenie v deň 7 po liečbe. Jeden pacient mal skóre mRS=4 (stredne ťažké postihnutie) v deň 90. Žiadny z prípadov nezaznamenal fatálne dôsledky.

Súhrnne bolo nahlásených 25 pacientov vo veku od 16 do 17 rokov z registra SITS s náhlou ischemickou cievnou mozgovou príhodou, ktorí boli liečení alteplázou podľa odporúčaní pre dospelých. Hoci malá veľkosť vzorky neumožňuje štatistickú analýzu, celkové výsledky ukazujú pozitívny trend použitia dávky pre dospelých u týchto pacientov. Údaje nenaznačujú zvýšené riziko symptomatického intracerebrálneho krvácania alebo edému v porovnaní s dospelými.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Altepláza je rýchlo vychytávaná z cirkulujúcej krvi a metabolizovaná hlavne v pečeni (plazmatický klírens 550 – 680 ml/min.). Za fyziologických podmienok, sa rozhodujúci podiel alteplázy v obehu viaže na inhibítor. Prítomnosť iných proteínov vrátane inhibítorov alteplázy nebráni klírensu alteplázy pečenu. Zlúčeniny alteplázy a jej inhibítorov sa vylučujú vo forme voľnej alteplázy. Príslušný plazmatický polčas  $t_{1/2}$  alfa je 4-5 minút. To znamená, že po 20 minútach je v plazme prítomných menej ako 10 % pôvodného množstva. Pre zvýšené množstvo zotrávajúce v hlbokom kompartmente bol nameraný beta-polčas asi 40 minút.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách subchronickej toxicity na potkanoch a opiciach druhu kosmáč sa nezistili žiadne nežiaduce účinky. V testoch mutagenity sa nezistili žiadne známky mutagénneho potenciálu.

Pri gravidných zvieratách sa po intravenózne infúzii farmakologicky účinných dávok nepozorovali teratogénne účinky. Embryotoxicita pri králikoch (úmrtie embrya, retardácia rastu) sa vyvolala pri dávke vyššej než 3 mg/kg/deň. Pri potkanoch sa pri dávkach do 10 mg/kg/deň nepozorovali žiadne vplyvy na peri- a postnatálny vývin alebo parametre fertility.

# 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

## 6.1 Zoznam pomocných látok

### Prášok:

arginín  
zriedená kyselina fosforečná (na úpravu pH)  
polysorbát 80

### Rozpúšťadlo:

voda na injekciu

## 6.2 Inkompatibility

Rekonštituovaný roztok sa môže riediť sterilným fyziologickým roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na minimálnu koncentráciu 0,2 mg alteplázy na ml.

Ďalšie riedenie, použitím vody na injekciu alebo vo všeobecnosti používaných infúzných roztokov cukrov, napr. dextrózy, sa neodporúča z dôvodu zvýšenej tvorby zákalu rekonštituovaného roztoku.



Actilyse sa nesmie miešať s inými liekmi ani v tej istej infúznej liekovke ani v tom istom katétri (ani s heparínom).

### **6.3 Čas použiteľnosti**

#### Neotvorené injekčné liekovky

3 roky

#### Rekonštituovaný roztok

Rekonštituovaný roztok sa preukázal ako stabilný po dobu 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C a 8 hodín pri teplote 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má prípravok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za dobu a podmienky uchovávanía pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne nemá byť dlhšia ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.  
Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

#### Prášok:

20 ml alebo 50 ml sterilné sklenené injekčné liekovky, uzatvorené sterilnými silikonizovanými sivými zátkami s hliníkovo/plastovými vyklápacími viečkami.

#### Rozpúšťadlo:

Pri 20 mg a 50 mg /sile lieku je voda na injekciu naplnená do 20 ml alebo 50 ml injekčných liekoviek, v závislosti od veľkosti injekčných liekoviek s práškom. Injekčné liekovky s vodou na injekciu sú uzatvorené gumenými zátkami a hliníkovo/plastovými vyklápacími viečkami.

#### Prenosové kanyly

(priložené k baleniam so silou lieku 20 mg a 50 mg)

#### Balenia so silou lieku:

20 mg:

1 alebo 2 injekčné liekovky s obsahujúce 933 mg prášku na injekčný/infúzny roztok

1 alebo 2 injekčné liekovky s 20 ml vody na injekciu

1 prenosová kanyla

50 mg:

1 alebo 2 injekčné liekovky obsahujúce 2333 mg prášku na injekčný/infúzny roztok

1 alebo 2 injekčné liekovky s 50 ml vody na injekciu

1 prenosová kanyla

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Na rekonštitúciu roztoku s finálnou koncentráciou 1 mg alteplázy na ml sa má preniesť do injekčnej liekovky s Actilyse práškom celý objem rozpúšťadla. Na tento účel je do balení so silami lieku 20 mg a 50 mg priložená prenosová kanyla.

Na rekonštitúciu roztoku s finálnou koncentráciou 2 mg alteplázy na ml sa má použiť iba polovica priloženého rozpúšťadla (podľa tabuľky nižšie). V takýchto prípadoch sa má vždy na prenos požadovaného množstva rozpúšťadla do injekčnej liekovky obsahujúcej Actilyse prášok použiť injekčná striekačka.

Za aseptických podmienok sa obsah injekčnej liekovky Actilyse ( 20 mg alebo 50 mg) rozpustí vo vode na injekciu podľa nasledujúcej tabuľky, čím sa získa jedna z cieľových koncentrácií, 1 mg alteplázy/ml alebo 2 mg alteplázy/ml:


Actilyse suchý prášok	20 mg	50 mg
(a) Objem sterilizovanej vody na injekciu, ktorý sa pridá k suchému prášku	20 ml	50 ml
Konečná koncentrácia:	1 mg alteplázy/ml	1 mg alteplázy/ml
(b) Objem sterilizovanej vody na injekciu, ktorý sa pridá k suchému prášku	10 ml	25 ml
Konečná koncentrácia:	2 mg alteplázy/ml	2 mg alteplázy/ml

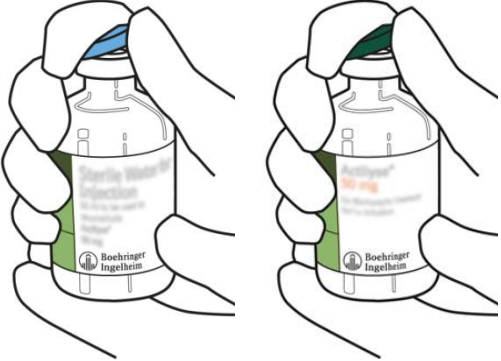

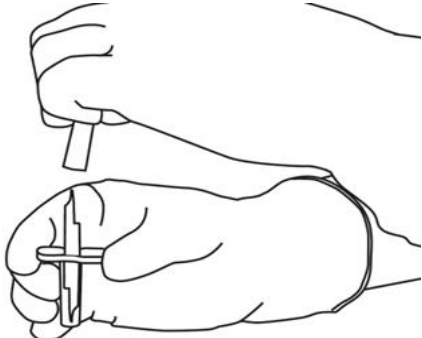

Potom sa má rekonštituovaný roztok podávať intravenózne. Rekonštituovaný roztok 1 mg/ml sa ďalej môže ešte zriediť sterilným fyziologickým roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na injekciu až na minimálnu koncentráciu 0,2 mg/ml, pretože sa nedá vylúčiť výskyt zákalu v rekonštituovanom roztoku. Ďalšie riedenie rekonštituovaného roztoku 1 mg/ml sterilnou vodou na injekciu alebo vo všeobecnosti použitím infúzných roztokov cukrov, napr. dextrózy, sa neodporúča z dôvodu zvyšujúcej sa tvorby zákalu v rekonštituovanom roztoku. Actilyse sa nemá miešať s inými liekmi v tej istej infúznej liekovke (dokonca ani s heparínom).

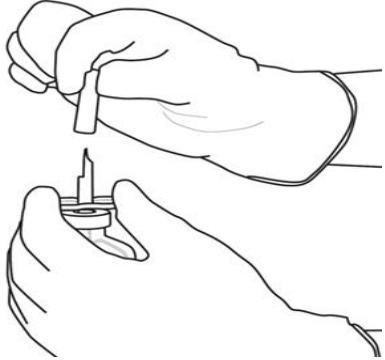
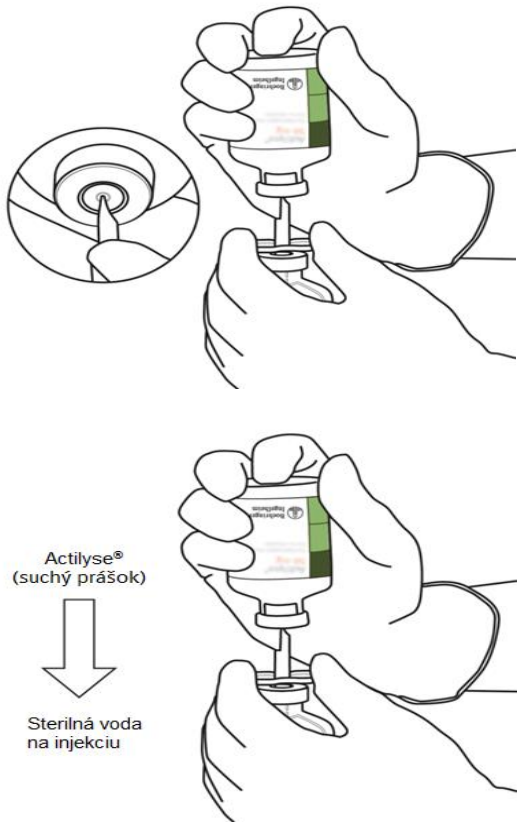
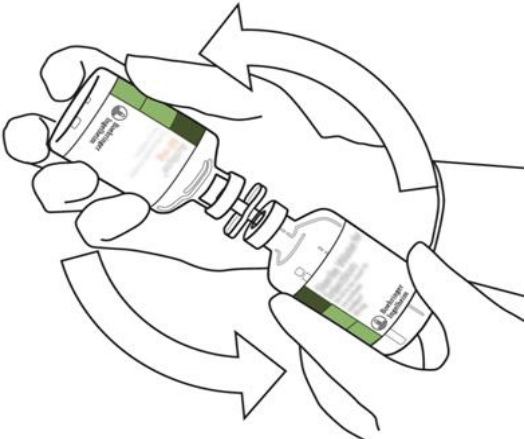
Inkompatibility sa uvádzajú v časti 6.2.



Rekonštituovaný roztok je určený len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s lokálnymi požiadavkami.

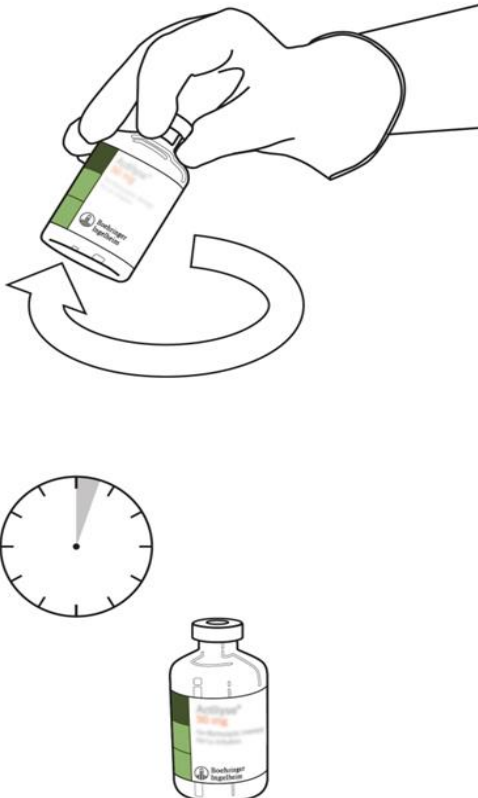
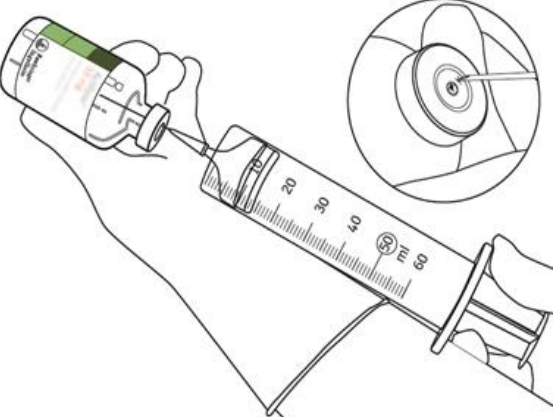
#### Pokyny na rekonštitúciu Actilyse

1	Rekonštitujte bezprostredne pred podaním.	
---	---	--

2	<p>Odstráňte ochranný kryt na dvoch liekovkách, ktoré obsahujú sterilnú vodu a suchý prášok Actilyse tak, že ho vyklopíte pomocou palca.</p>	
3	<p>Utrite gumový povrch každej liekovky alkoholovým tampónom.</p>	
4	<p>Vyjmite prenosovú kanylu* z obalu. Prenosovú kanylu nedezinfikujte ani nesterilizujte; je sterilná. Odstráňte jeden kryt.</p>	
5	<p>Položte liekovku so sterilnou vodou vzpriamene na stabilný podklad. Priamo zhora prepichnete prenosovou kanylou gumovú zátku vertikálne v strede zátky tak, že jemne ale pevne zatlačíte, bez otáčania.</p>	 <p>Sterilná voda na injekciu</p>

6	<p>Držte liekovku so sterilnou vodou a prenosovú kanylu pevne jednou rukou pomocou dvoch postranných krídielok.</p> <p>Zvrchu prenosovej kanyly odstráňte zvyšný kryt.</p>	
7	<p>Držte liekovku so sterilnou vodou a prenosovú kanylu pevne jednou rukou pomocou dvoch postranných krídielok.</p> <p>Držte liekovku so suchým práškom Actilyse vertikálne nad prenosovou kanylou a nasmerujte špic prenosovej kanyly priamo do stredu zátky.</p> <p>Priamo zhora zatlačte liekovku so suchým práškom na prenosovú kanylu, vertikálne a jemne, ale pevne, prepichnete gumovú zátku, bez otáčania.</p>	 <p>Actilyse® (suchý prášok)</p> <p>↓</p> <p>Sterilná voda na injekciu</p>
8	<p>Dve liekovky obráťte a nechajte vodu úplne pretiecť do suchého prášku.</p>	

		 <p>Sterilná voda na injekciu</p> <p>↓</p> <p>Actilyse® (suchý prášok)</p> <p>The diagram illustrates the process of reconstituting Actilyse powder. A hand holds a vial of Actilyse powder (labeled 'Actilyse® (suchý prášok)'). Another hand holds a vial of sterile water for injection (labeled 'Sterilná voda na injekciu'). A downward arrow indicates the addition of the water to the powder vial.</p>
9	Odstráňte prázdnu liekovku s vodou spoločne s prenosovou kanylou. Môžu sa zlikvidovať.	 <p>The diagram shows a hand holding a syringe and another hand holding an empty vial. The syringe is being used to draw liquid from the vial, illustrating the disposal of the empty vial and syringe.</p>

<p>10</p>	<p>Zoberte liekovku s rekonštituovanou Actilyse a jemne ju otáčajte, aby sa rozpustil akýkoľvek zvyšný prášok, ale liekovkou netraste, pretože tým vzniká pena.</p> <p>Ak sú prítomné bubliny, ponechajte roztok niekoľko minút v pokoji stáť, aby zmizli.</p>	 <p>The diagram illustrates the reconstitution process. At the top, a hand is shown gently rotating a vial, with a curved arrow indicating the direction of rotation. Below this, a clock face shows a short interval, representing the time to let the solution settle. At the bottom, the vial is shown standing upright.</p>
<p>11</p>	<p>Rekonštituovaný roztok obsahuje 1mg/ml alteplázy. Má byť priehľadný a bezfarebný až svetlo žltý a nemá obsahovať žiadne čiastočky.</p>	
<p>12</p>	<p>Natiahnite potrebné množstvo iba pomocou ihly a striekačky. Nepoužívajte miesto, ktoré prepichla prenosová kanyla, aby sa predišlo pretekaniu.</p>	 <p>The diagram shows a hand using a syringe to draw liquid from a vial. A circular inset provides a magnified view of the needle tip inserted into the vial's stopper, demonstrating the correct technique to avoid leakage.</p>
<p>13</p>	<p>Okamžite použite. Všetok nepoužitý roztok zlikvidujte.</p>	

(\*ak je prenosová kanyla súčasťou súpravy. Rekonštitúcia sa dá vykonať aj pomocou striekačky a ihly.)

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

Actilyse 20 mg: 16/0104/13-S  
Actilyse 50 mg: 16/0414/92-C/S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 01.júla 1992  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 14.decembra 2004

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2024