

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

#### **ACTILYSE**

Prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok

### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

1 lahvička s práškem obsahuje:

Alteplasum 10 mg (odpovídá 5 800 000 IU) nebo

Alteplasum 20 mg (odpovídá 11 600 000 IU) nebo

Alteplasum 50 mg (odpovídá 29 000 000 IU).

Alteplasa je vyráběna rekombinantní DNA technikou za použití ovariálních buněk čínského křečka. Specifická aktivita alteplasy jako referenčního materiálu je 580 000 IU/mg. Toto bylo potvrzeno srovnáním s dalším mezinárodním WHO standardem pro t-PA. Specifikace udává specifickou aktivitu alteplasy 522 000 – 696 000 IU/mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok

Popis přípravku: bílý až bledě žlutý lyofilizát a čiré bezbarvé rozpouštědlo.

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

##### Trombolytická léčba akutního infarktu myokardu

- 90 minutový (zrychlený) dávkovací režim (viz bod 4.2) u pacientů, kde lze léčbu zahájit do 6 hodin od začátku vzniku příznaků,
- 3 hodiny trvající dávkovací režim (viz bod 4.2) u pacientů, kde lze léčbu zahájit mezi 6-12 hodinami od začátku vzniku příznaků za předpokladu, že je diagnóza zjevně potvrzena.

Bylo prokázáno, že Actilyse snižuje 30 denní mortalitu u pacientů po akutním infarktu myokardu.

##### Trombolytická léčba akutní masivní plicní embolie doprovázené hemodynamickou nestabilitou

Pokud to stav dovoluje, je vždy vhodné diagnózu ověřit objektivními metodami, t.j. angiografií nebo neinvazivními metodami, např. plicní scintigrafií. Nebyl prokázán pozitivní vliv na mortalitu či pozdní morbiditu způsobenou plicní embolií.

##### Fibrinolytická léčba akutních ischemických cévních mozkových příhod

Léčba musí být zahájena co nejdříve během 4,5 hodiny od vzniku příznaků mozkové příhody a po vyloučení intrakraniálního krvácení vhodnou zobrazovací technikou (například počítačovou tomografií hlavy nebo jinou diagnostickou zobrazovací technikou citlivou na přítomnost krvácení). Efekt léčby je závislý na čase; z tohoto důvodu časnější léčba zvyšuje pravděpodobnost příznivého výsledku léčby.

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Přípravek Actilyse by měl být podán co nejdříve od vzniku příznaků. Je třeba dodržovat následující pokyny pro dávkování.

Za aseptických podmínek se obsah lahvičky Actilyse (10 mg nebo 20 mg nebo 50 mg) rozpustí ve vodě na injekci dle následující tabulky tak, aby bylo dosaženo výsledné koncentrace 1 mg alteplasy na 1 ml nebo 2 mg alteplasy na 1 ml:

| Lahvička Actilyse          | 10 mg                                                                   | 20 mg | 50 mg |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------|-------|
|                            | Množství vody na injekci, které je nutno doplnit k suchému prášku (ml): |       |       |
| Výsledná koncentrace:      |                                                                         |       |       |
| (a) 1 mg alteplasy/ml (ml) | 10                                                                      | 20    | 50    |
| (b) 2 mg alteplasy/ml (ml) | 5                                                                       | 10    | 25    |

Připravený roztok by měl být poté podáván intravenózně. Připravený roztok lze dále naředit fyziologickým roztokem (sterilním roztokem chloridu sodného pro injekci o koncentraci 9 mg/ml = 0,9%) až na minimální koncentraci 0,2 mg/ml. Nedoporučuje se připravený roztok ředit sterilní vodou na injekci nebo obecně používáním infúzních roztoků cukrů, například glukosy. Actilyse se nesmí mísit s jinými léky ve stejné infúzní láhvi a nesmí být s jinými léky podávána stejným katetrem (ani s heparinem). Další praktické informace k přípravě roztoku a jeho uchovávání jsou uvedeny v bodech 6.2 a 6.6.

Zkušenosti u dětí a mladistvých jsou omezené. Podávání přípravku Actilyse je kontraindikováno u akutních cévních mozkových příhod u dětí a mladistvých (viz bod 4.3).

#### Infarkt myokardu

- a) 90 minutový (zrychlený) dávkovací režim pro pacienty s infarktem myokardu, u nichž lze léčbu zahájit do 6 hodin od vzniku prvních příznaků:

|                                                                | Koncentrace alteplasy |         |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------|---------|
|                                                                | 1 mg/ml               | 2 mg/ml |
|                                                                | ml                    | ml      |
| 15 mg jako intravenózní bolus                                  | 15                    | 7,5     |
| 50 mg v infuzi během 30 minut                                  | 50                    | 25      |
| následná infuze 35 mg během 60 minut do maximální dávky 100 mg | 35                    | 17,5    |

U osob s tělesnou hmotností (t.h.) do 65 kg musí být dávka upravena dle následující tabulky:

|                                                                    | Koncentrace alteplasy |            |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------|
|                                                                    | 1 mg/ml               | 2 mg/ml    |
|                                                                    | ml                    | ml         |
| 15 mg jako intravenózní bolus                                      | 15                    | 7,5        |
|                                                                    | ml/kg t.h.            | ml/kg t.h. |
| 0,75 mg/kg t. h. v infuzi během 30 minut (maximálně 50 mg)         | 0,75 ml               | 0,375      |
| následná infuze 0,5 mg/kg t. h. během 60ti minut (maximálně 35 mg) | 0,5 ml                | 0,25 ml    |

- b) dávkovací režim trvající 3 hodiny pro pacienty, u nichž lze léčbu zahájit za 6–12 hodin od vzniku příznaků:

|                                                                                                 | Koncentrace alteplasy |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------|
|                                                                                                 | 1 mg/ml               | 2 mg/ml   |
|                                                                                                 | ml                    | ml        |
| 10 mg jako intravenózní bolus                                                                   | 10                    | 5         |
| 50 mg v infuzi během první hodiny                                                               | 50                    | 25        |
|                                                                                                 | ml/30 min             | ml/30 min |
| následná infuze 10 mg během dalších 30 minut až do celkové maximální dávky 100 mg během 3 hodin | 10                    | 5         |

U osob s tělesnou hmotností do 65 kg nesmí celková dávka přesáhnout 1,5 mg/kg.

Maximální dávka alteplasy je 100 mg.

*Pomocná terapie:* Pomocná antitrombotická terapie je doporučena podle současných mezinárodních směrnic u pacientů s infarktem myokardu s elevacemi S-T; podávání kyseliny acetylsalicylové je třeba zahájit co nejdříve po nástupu příznaků a pokračovat v něm celoživotně, pokud není kontraindikováno.

#### Plicní embolie

Celková dávka 100 mg by měla být podána během 2 hodin. Nejlepší výsledky jsou dosahovány při následujícím režimu dávkování:

|                                                  | Koncentrace alteplasy |         |
|--------------------------------------------------|-----------------------|---------|
|                                                  | 1 mg/ml               | 2 mg/ml |
|                                                  | ml                    | ml      |
| 10 mg jako intravenózní bolus během 1 - 2 minut  | 10                    | 5       |
| následně 90 mg v nitrožilní infuzi během 2 hodin | 90                    | 45      |

U osob s tělesnou hmotností do 65 kg nesmí celková dávka přesáhnout 1,5 mg/kg.

*Pomocná terapie:* Podávání heparinu je zahajováno (nebo opakovaně zahajováno), dosáhnou-li hodnoty aPTT po aplikaci přípravku Actilyse méně než dvojnásobku horní hranice normálu. Infuze musí být upravena podle výsledků aPTT mezi 50 - 70 sekundami (1,5 - 2,5 násobek výchozí hranice).

#### Akutní ischemická cévní mozková příhoda (dále CMP)

Léčba musí být prováděna pouze pod dohledem lékaře, který byl vyškolen a má zkušenosti v neurovaskulární péči, viz body 4.3 a 4.4.

Doporučená dávka je 0,9 mg alteplasy/kg tělesné hmotnosti (max. 90 mg) podaná v intravenózní infuzi během 60 minut, přičemž 10% celkového množství je podáno jako iniciální intravenózní bolus.

Léčbu přípravkem Actilyse je nutno zahájit co nejdříve během 4,5 hodiny od vzniku příznaků. Po 4,5 hodinách od vzniku příznaků cévní mozkové příhody je poměr přínosu a rizika spojený s podáváním přípravku Actilyse negativní a z tohoto důvodu nesmí být přípravek podáván (viz bod 5.1).

*Pomocná terapie:* Bezpečnost a účinnost tohoto režimu se současným podáním heparinu a kyseliny acetylsalicylové během prvních 24 hodin po vzniku prvních příznaků nebyla dostatečně hodnocena. V průběhu prvních 24 hodin po skončení léčby přípravkem Actilyse nesmí být podána kyselina acetylsalicylová nebo intravenózně heparin. Pokud je podání heparinu nutné v jiné indikaci (např. jako prevence hluboké žilní trombózy), nesmí jeho dávka, podávaná subkutánně, překročit 10 000 IU/den.

#### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Další kontraindikace u akutního infarktu myokardu, akutní plicní embolie a akutní ischemické CMP:

Přípravek Actilyse je kontraindikován v případech vysokého rizika krvácení jako je:

- významná porucha krvácení v současnosti či posledních 6 měsících
- známá hemoragická diatéza
- pacienti užívající perorální antikoagulační přípravky, např. warfarin sodný
- manifestní nebo nedávné silné nebo nebezpečné krvácení
- v minulosti prodělané intrakraniální krvácení nebo při podezření na něj
- podezření na subarachnoidální krvácení nebo stavy po subarachnoidálním krvácení z aneurysmatu
- postižení CNS v anamnéze (např. tumor, aneurysma, chirurgický intrakraniální nebo spinální výkon)
- nedávná (méně než 10 dnů) traumatická zevní srdeční masáž, porod, punkce velkých, manuálně nekomprimovatelných cév (např. punkce v. subclavia a v. jugularis)
- těžká nekontrolovaná arteriální hypertenze
- bakteriální endokarditida, perikarditida
- akutní pankreatitida
- prokázaná gastroduodenální vředová choroba v posledních 3 měsících, jícnové varixy, tepenná aneurysmata, tepenné/žilní malformace
- nádor se zvýšeným rizikem krvácení
- závažné jaterní onemocnění včetně jaterního selhání, cirhózy, portální hypertenze (jícnové varixy) a aktivní hepatitidy
- velký chirurgický výkon nebo významné trauma v posledních 3 měsících.

Další kontraindikace u akutního infarktu myokardu:

- známá anamnéza jakékoliv cévní mozkové příhody na podkladě krvácení nebo cévní mozkové příhody neznámého původu
- známá anamnéza ischemické cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky (TIA) v předchozích 6 měsících, vyjma současné akutní ischemické cévní mozkové příhody v průběhu posledních 3 hodin.

Další kontraindikace u akutní plicní embolie:

- známá anamnéza jakékoliv cévní mozkové příhody na podkladě krvácení nebo cévní mozkové příhody neznámého původu
- známá anamnéza ischemické cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky (TIA) v předchozích 6 měsících, vyjma současné akutní ischemické cévní mozkové příhody v průběhu posledních 3 hodin.

Další kontraindikace u akutní ischemické CMP:

- příznaky ischemické ataky, které započaly před více než 4,5 hodinami před začátkem infuze nebo jestliže není doba nástupu příznaků známa a mohla by být potenciálně před více než 4,5 hodinami (viz bod 5.1).
- neurologický deficit menšího rozsahu nebo rychle se zlepšující příznaky před začátkem infuze
- závažná CMP vyhodnocená klinicky (např. NIHSS>25) a/nebo pomocí příslušné zobrazovací techniky

- epileptický záchvat na počátku CMP
- prokázané intrakraniální krvácení na CT snímku
- příznaky naznačující subarachnoidální krvácení, dokonce i v případě, že CT snímek je v normě
- podávání heparinu během předchozích 48 hodin a tromboplastinový čas převyšující horní hranici normálních laboratorních hodnot
- pacienti s předchozí CMP v anamnéze a současně se vyskytující diabetes
- nedávná CMP během posledních 3 měsíců
- počet krevních destiček pod 100 000/mm<sup>3</sup>
- systolický krevní tlak (TK)>185 nebo diastolický TK >110 mm Hg nebo účinná léčba (intravenózní farmakoterapie) nezbytná k redukci krevního tlaku (TK) k těmto hodnotám
- krevní glukóza < 50 nebo > 400 mg/100 ml.

#### Podávání dětem a dospívajícím

Přípravek Actilyse není indikován pro léčbu CMP u dětí a dospívajících do 18 let.

#### Podávání starším pacientům

Přípravek Actilyse není indikován pro léčbu CMP u dospělých nad 80 let věku.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Zvláštní upozornění a opatření u akutního infarktu myokardu, akutní plicní embolie a akutní ischemické CMP:

Trombolytická/fibrinolytická léčba vyžaduje patřičnou monitoraci. Přípravek Actilyse by měl být podáván pouze lékaři, kteří byli vyškoleni a mají zkušenosti s trombolytickou léčbou a s vybavením potřebným k monitoraci. Je doporučeno, aby při podávání Actilyse bylo vždy k dispozici standardní resuscitační vybavení a léky.

Nebezpečí nitrolebního krvácení je zvýšeno u starších osob, tudíž je nutno u těchto pacientů pečlivě zhodnotit terapeutický prospěch ve srovnání s možným rizikem.

Není dostatek zkušeností s podáváním přípravku Actilyse u dětí a dospívajících.

Obdobně jako při podávání jiných trombolytik vyžaduje očekávaný terapeutický prospěch ve srovnání s možným rizikem pečlivé zhodnocení zejména v případech:

- nedávná menší traumata jako biopsie, punkce větších cév, nitrosvalové injekce, srdeční masáže při resuscitaci
- okolnosti vedoucí ke zvýšenému riziku krvácení, které nejsou uvedeny v bodě 4.3.

Je třeba se vyhnout použití rigidních katétrů.

#### Další zvláštní upozornění a opatření u akutního infarktu myokardu:

Nesmí se podávat dávky převyšující 100 mg alteplasy, protože mohou být spojeny se zvýšeným výskytem intrakraniálního krvácení.

Proto musí být věnována zvláštní péče k zajištění, aby byla dávka alteplasy podána v infuzi tak, jak je předepsáno v bodě 4.2.

S opakovaným podáním přípravku jsou omezené zkušenosti. Nepředpokládá se, že Actilyse vyvolává anafylaktické reakce. Pokud by však došlo k výskytu anafylaktoidní reakce, musí být infuze přerušena a zahájena odpovídající léčba.

Očekávaný terapeutický prospěch musí být zvážen ve srovnání s možným rizikem, zvláště v případech pacientů se systolickým krevním tlakem > 160 mm Hg.

Antagonisté GPIIb/IIIa:

Současné podávání antagonistů GPIIb/IIIa zvyšuje riziko krvácení.

#### Další zvláštní upozornění a opatření u akutní plicní embolie:

Stejná jako u akutního infarktu myokardu (viz výše)

#### Další zvláštní upozornění a opatření u akutní ischemické CMP:

Zvláštní upozornění pro použití:

Léčba musí být prováděna pouze pod dohledem lékaře, který byl vyškolen a má zkušenosti v neurovaskulární péči.

Zvláštní upozornění / podmínky v případech se sníženým poměrem přínos/riziko:

Ve srovnání s ostatními indikacemi mají pacienti s CMP léčení přípravkem Actilyse značně zvýšené riziko intrakraniálního krvácení, protože krvácení se vyskytuje převážně v infarzované oblasti. Toto platí zejména v následujících případech:

- všechny situace, které jsou zmíněny v bodě 4.3 a obecně všechny stavy s vysokým rizikem krvácení
- malá, asymptomatická aneurysmata mozkových cév
- při pozdějším času zahájení léčby od vzniku příznaků cévní mozkové příhody se čistý klinický přínos snižuje a může být spojen s vyšším rizikem intrakraniálního krvácení a úmrtí ve srovnání s pacienty léčenými časněji. Proto se nesmí podávání přípravku Actilyse odkládat.
- u pacientů předem léčených kyselinou acetylsalicylovou může existovat vyšší riziko intrakraniálního krvácení, zvláště pokud je v léčbě přípravkem Actilyse časová prodleva.

Monitorování krevního tlaku (TK) během léčebné aplikace a až 24 hodin dále poté se zdá být oprávněné; intravenózní antihypertenzní léčba je také doporučena pro systolický TK>180 mm Hg nebo diastolický TK>105 mm Hg.

Terapeutický přínos je snížen u pacientů s předchozí CMP nebo se známým nekontrolovaným diabetem, tudíž poměr mezi terapeutickým přínosem a možným rizikem je méně příznivý, avšak přesto je pro tyto pacienty pozitivní.

U pacientů s velmi mírnou CMP riziko převažuje očekávaný přínos (viz bod 4.3).

Pacienti s velmi těžkou CMP mají vyšší riziko intrakraniálního krvácení a smrti a neměli by být léčeni (viz bod 4.3).

U pacientů s rozsáhlým infarktem je vyšší riziko nepřesvědčivého výsledku včetně těžkého krvácení a smrti. U takových pacientů by měl být pečlivě zvážen poměr mezi přínosem a možným rizikem.

U pacientů s CMP pravděpodobnost dobrých výsledků klesá se zvyšujícím se věkem, vyšší tíží CMP a zvýšenou hladinou krevní glukózy, zatímco pravděpodobnost těžké invalidity a smrti nebo závažného intrakraniálního krvácení se zvyšuje nezávisle na léčbě. Pacienti starší než 80 let, pacienti se závažnou CMP (podle klinického obrazu a/nebo stanovením vhodnými zobrazovacími metodami) a pacienti s výchozí hladinou krevní glukózy <50 mg/100 ml nebo >400 mg/100 ml by neměli být přípravkem Actilyse léčeni (viz bod 4.3).

Údaje získané ze studie ECASS III a složené analýzy svědčí o tom, že čistý klinický přínos se snižuje u starších pacientů s narůstajícím věkem v porovnání s mladšími pacienty, a to stejně, jako se jeví s narůstajícím věkem přínos léčby přípravkem Actilyse nižší a riziko mortality vyšší.

Další zvláštní upozornění:

Reperfuze ischemické oblasti může vyvolat otok mozku v infarzované zóně.

Pro zvýšené riziko krvácení by léčba inhibitory agregace krevních destiček neměla být zahájena během prvních 24 hodin následujících po trombolytické léčbě s alteplasou.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné formální studie interakcí mezi přípravkem Actilyse a běžně podávanými léčivými přípravky u pacientů s akutním infarktem myokardu.

Riziko krvácení může být zvýšeno při současném podávání kumarinových derivátů, perorálních antikoagulancií, inhibitorů agregace krevních destiček, nefrakcionovaného heparinu nebo nízkomolekulárního heparinu a léčivých látek ovlivňujících krevní srážlivost (před nebo během prvních 24 hodin po léčbě přípravkem Actilyse) (viz bod 4.3).

Současná léčba ACE inhibitory může zvyšovat riziko vzniku anafylaktoidních reakcí, v případech popisujících tyto reakce je relativně větší podíl pacientů současně užívajících ACE inhibitory.

Současné podávání antagonistů GPIIb/IIIa zvyšuje riziko krvácení.

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

Jsou jen velmi omezené zkušenosti s podáváním alteplasy v období těhotenství a kojení. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). V případě akutního život ohrožujícího onemocnění je nutné před podáním přípravku zvážit prospěchu a eventuálního rizika. Není známo, zda je alteplasa vylučována do mateřského mléka.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Není relevantní.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky uvedené níže jsou rozdělené podle frekvence výskytu a tříd orgánových systémů. Skupiny četnosti jsou definovány za použití následujícího pravidla: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

S výjimkou intrakraniálního krvácení jako nežádoucího účinku při indikaci CMP a reperfuzní arytmie při indikaci infarkt myokardu není žádný medicínský důvod předpokládat, že kvalitativní a kvantitativní profil nežádoucích účinků přípravku Actilyse při indikaci plicní embolie a CMP bude rozdílný od profilu při indikaci infarkt myokardu.

| <b>Krvácení</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nejčastějším nežádoucím účinkem při podávání přípravku Actilyse je krvácení vedoucí ke snížení hodnot hematokritu a/nebo hemoglobinu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| velmi časté                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | krvácení z poškozených krevních cév (jako je hematom)<br>krvácení v místě injekce (krvácení v místě vpichu, hematom v místě katetru, krvácení v místě katetru)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| časté                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | intrakraniální krvácení (jako je krvácení do mozku, hematom mozku, krvácivá cévní mozková příhoda, hemoragická transformace ischemické cévní mozkové příhody, intrakraniální hematom, subarachnoidální krvácení) při léčbě akutní ischemické cévní mozkové příhody. Symptomatické intracerebrální krvácení představuje hlavní nežádoucí účinek při léčbě akutní ischemické cévní mozkové příhody (až u 10% pacientů bez jakéhokoli kombinovaného významného zvýšení celkové mortality a závažné invalidity, tj. s mRS 5 až 6).<br>krvácení v respiračním traktu (jako je krvácení v hltanu, epistaxe, hemoptýza)<br>gastrointestinální krvácení (jako je krvácení žaludeční, krvácení ze žaludečního vředu, krvácení z konečníku, hemateméza, meléna, krvácení z úst, krvácení z dásní)<br>ekchymózy<br>urogenitální krvácení (jako je hematurie, krvácení z močových cest)<br>transfúze krve (nezbytná) |
| méně časté                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | intrakraniální krvácení (jako je krvácení do mozku, hematom mozku, krvácivá cévní mozková příhoda, hemoragická transformace ischemické cévní mozkové příhody, intrakraniální hematom, subarachnoidální krvácení) při léčbě akutního infarktu myokardu a akutní plicní embolie<br>ušní krvácení<br>hemoperikard<br>retroperitoneální krvácení (jako je retroperitoneální hematom)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| vzácné                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | krvácení v parenchymatózních orgánech (jako je jaterní krvácení, plicní krvácení)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| velmi vzácné                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | oční krvácení                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Smrt a trvalá invalidita byly hlášeny u pacientů, kteří prodělali CMP (včetně intrakraniálního krvácení) a jiné závažné příhody spojené s krvácením.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Pokud se objeví potenciálně nebezpečné krvácení, zejména mozkové krvácení, musí být fibrinolytická terapie přerušena. Obecně ale není nutné nahrazovat koagulační faktory z důvodu krátkého poločasu a minimálního účinku na systémové koagulační faktory. Většina pacientů, u kterých vznikne krvácení, může být léčena přerušáním trombolytické a antikoagulační léčby, doplněním objemu krve a manuální kompresí krvácejících cév. Pokud byl podáván heparin během 4 hodin před začátkem krvácení, je třeba zvážit podání protaminu. U menšiny pacientů, u kterých tato opatření nejsou dostatečná, je třeba rozhodnout o použití transfuzních přípravků. Transfúze kryoprecipitátu, čerstvé mražené plazmy a krevních destiček je třeba zvážit po klinickém a laboratorním přehodnocení situace po jejich každém podání. Je vhodné dosáhnout cílové hladiny fibrinogenu 1 g/l infuzí kryoprecipitátu. Poslední možností je užití antifibrinolytik. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |



|                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Poruchy imunitního systému</b>                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| méně časté                                                                                                                                                        | hypersenzitivní/anafylaktoidní reakce (např. alergické reakce zahrnující kožní vyrážku, kopřivku, bronchospasmus, angioedém, hypotenzi, šok nebo jiné symptomy spojené s alergickými reakcemi)                                                                                                                              |
| velmi vzácné                                                                                                                                                      | závažná anafylaxe                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Ve vzácných případech a v nízkých titrech byla zjištěna přechodná tvorba protilátek proti přípravku Actilyse, ale klinický význam tohoto zjištění nebyl stanoven. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| velmi vzácné                                                                                                                                                      | příhody mající vztah k nervovému systému (např. epileptický záchvat, křeče, afázie, porucha řeči, delirium, akutní mozkový syndrom, vzrušení, zmatenost, deprese, psychóza) často spojené se současnými ischemickými nebo hemoragickými cerebrovaskulárními příhodami                                                       |
| <b>Srdeční poruchy</b>                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Jako u jiných trombolytických látek byly hlášeny následující příhody jako následky infarktu myokardu a/nebo trombolytické léčby.                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| velmi časté                                                                                                                                                       | rekurentní ischemie / angína, hypotenze a srdeční selhání / plicní edém, reperfúzní arytmie (jako jsou arytmie, extrasystoly, AV blok I. stupně až kompletní AV blok, fibrilace síní / flutter síní, bradykardie, tachykardie, komorové arytmie, komorová tachykardie / fibrilace komor, elektromechanická disociace [EMD]) |
| časté                                                                                                                                                             | zástava srdce, kardiogenní šok a reinfarkt                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| méně časté                                                                                                                                                        | mitrální regurgitace, plicní embolie, jiná systémová embolie / cerebrální embolie, ventrikulární septální defekt                                                                                                                                                                                                            |
| Tyto srdeční příhody mohou být život ohrožující a mohou vést ke smrti.                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Cévní poruchy</b>                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| méně časté                                                                                                                                                        | embolie (trombotická embolizace), která může vést k odpovídajícím důsledkům v postižených orgánech                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| časté                                                                                                                                                             | nauzea, zvracení                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Vyšetření</b>                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| velmi časté                                                                                                                                                       | pokles krevního tlaku                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| časté                                                                                                                                                             | zvýšená tělesná teplota                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| vzácné                                                                                                                                                            | tuková embolie (embolizace krystalů cholesterolu), která může vést k odpovídajícím důsledkům v postižených orgánech                                                                                                                                                                                                         |

#### 4.9 Předávkování

Přes relativní fibrinovou specifitu přípravku Actilyse může při předávkování docházet ke klinicky signifikantní redukci fibrinogenu a ostatních složek krevní koagulace. Ve většině případů dostačuje vyčkat fyziologické regenerace uvedených faktorů po skončení terapie přípravkem Actilyse. Pokud však dojde k závažnému krvácení, je doporučena infuze čerstvé mražené plazmy nebo čerstvé krve a v odůvodněných případech mohou být podána syntetická antifibrinolytika.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antikoagulancia (fibrinolytika), ATC kód: B01AD02

Alteplasa je rekombinantní lidský tkáňový aktivátor plazminogenu, glykoprotein, který aktivuje plazminogen přímo na plazmin. Při nitrožilním podání zůstává v krevním oběhu alteplasa relativně inaktivní. Po její vazbě na fibrin je však aktivována, indukuje konverzi plazminogenu na plazmin, mající za následek rozpuštění fibrinové sraženiny.

Vzhledem ke své relativní specifitě k fibrinu vede přípravek Actilyse v dávce 100 mg k mírnému poklesu hladin cirkulujícího fibrinogenu asi na 60% původních hodnot po 4 hodinách. Tento účinek je reverzibilní, takže po 24 hodinách je hladina fibrinogenu asi 80%. Plazminogen a alfa-2-antiplazmin se snižují asi na 20%, resp. 35%, po 4 hodinách a opět vzrůstají na více než 80% po 24 hodinách. Výrazný a dlouhodobý pokles hladin cirkulujícího fibrinogenu je patrný pouze u minima pacientů.

Ve studii, která zahrnovala více než 40 000 pacientů s akutním infarktem myokardu (GUSTO), vedlo podávání 100 mg alteplasy během 90 minut se současným podáním infúze heparinu intravenózně k nižší mortalitě po 30 dnech (6,3%) v porovnání s podáním 1,5 milionu IU streptokinázy během 60 minut spolu s heparinem podaným subkutánně nebo intravenózně (7,3%). Alteplasou léčení pacienti vykazovali vyšší frekvenci průchodnosti cév se vztahem k infarktu po 60 a 90 minutách po trombolýze oproti pacientům léčeným streptokinázou. Po 180 minutách a déle nebyly zaznamenány žádné rozdíly v průchodnosti cév.

30-denní mortalita se snížila v porovnání s pacienty, kteří nepodstoupili trombolytickou léčbu.

Uvolňování alfa-hydroxybutyrát-dehydrogenázy (HBDH) se snížilo. Globální systolická funkce komor stejně jako regionální porucha kinetiky komor byly méně narušeny při srovnání s pacienty, kteří nepodstoupili trombolytickou léčbu.

#### Infarkt myokardu

Placebem kontrolovaná studie s podáním 100 mg alteplázy během 3 hodin (LATE) ukázala snížení 30-denní mortality ve srovnání s placebem u pacientů léčených během 6-12 hodin od vzniku příznaků. V případech, kdy jsou příznaky infarktu myokardu jasně vyjádřeny, může být stále ještě přínosná i léčba zahájená až za 24 hodin od vzniku příznaků.

#### Plicní embolie

U pacientů s akutní masivní plicní embolií s hemodynamickou nestabilitou vede trombolytická léčba přípravkem Actilyse k rychlému zmenšení velikosti trombu a ke snížení tlaku v arteria pulmonalis. Údaje týkající se mortality nejsou dostupné.

#### Akutní cévní mozková příhoda

Ve dvou studiích v USA (NINDS A/B) měl významně vyšší podíl pacientů příznivý výstup při podávání alteplázy ve srovnání s placebem (žádná nebo minimální invalidita). Tato zjištění byla potvrzena ve studii ECASS III (viz odstavec níže), poté, co mezitím dvě evropské studie a dodatečná studie v USA selhaly při poskytnutí příslušného důkazu při nastaveních, která v podstatě nevyhovují aktuální informaci o přípravku v EU.

Studie ECASS III byla placebem kontrolovaná dvojitě zaslepená studie provedená v Evropě u pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou v časovém okně 3 až 4,5 hodiny. Léčebné podání ve studii ECASS III bylo v souladu s evropským souhrnem údajů o přípravku (SPC) přípravku Actilyse pokud jde o jeho indikaci u cévní mozkové příhody s výjimkou horního limitu času léčebného okna, tj. 4,5 hodiny. Primárním koncovým ukazatelem byla invalidita za 90 dní rozdělená do dvou skupin - na skupinu s příznivým výstupem (na upravené stupnici Rankin [mRS] stupeň 0 až 1) a na skupinu

s nepříznivým výstupem (mRS stupeň 2 až 6). Celkem bylo randomizováno 821 pacientů (418 altepláza/403 placebo). Více pacientů dosáhlo příznivého výstupu s alteplázou (52,4%) oproti placebo (45,2%; poměr šancí (OR = odds ratio) 1,34; 95% interval spolehlivosti (CI) 1,02 – 1,76;  $p=0,038$ ). Výskyt symptomatického intrakraniálního krvácení byl vyšší u alteplázy oproti placebo (27,0% proti 17,6%,  $p=0,0012$ ). Mortalita byla nízká a nelišila se významně mezi alteplázou (7,7%) a placebem (8,4%;  $p=0,681$ ). Výsledky podskupin studie ECASS III potvrzují, že delší čas od vzniku cévní mozkové příhody do zahájení léčby (OTT) je spojen s narůstajícím rizikem mortality a symptomatického intrakraniálního krvácení. Výsledky studie ECASS III ukazují pozitivní čistý klinický přínos přípravku Actilyse během časového okna 3 až 4,5 hodiny, zatímco složené údaje demonstrují, že čistý klinický přínos přestává být pro alteplázu příznivý v časovém okně delším než 4,5 hodiny.

Bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Actilyse u akutní ischemické cévní mozkové příhody až do 4,5 hodiny času *od vzniku cévní mozkové příhody do zahájení léčby* (OTT) byl hodnocen v pokračujícím registru (SITS-ISTR: The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke registry = Bezpečné provedení trombolýzy v registru cévních mozkových příhod). V této observační studii byly srovnávány výstupní údaje o bezpečnosti 21 566 pacientů léčených v časovém okně 0 až 3 hodiny s údaji 2376 pacientů léčenými mezi 3 a 4,5 hodinami po začátku akutní ischemické cévní mozkové příhody. Bylo zjištěno, že výskyt symptomatického intrakraniálního krvácení (podle definice SITS-MOST), je vyšší v časovém okně od 3 do 4,5 hodiny (2,2%) ve srovnání s časovým oknem do 3 hodin (1,7%). Frekvence mortality za 3 měsíce byly podobné při srovnání časového okna 3 až 4,5 hodiny (12,0%) s časovým oknem 0 až 3,0 hodiny (12,3%), s poměrem šancí (OR) bez adjustace 0,97 (95% CI: 0,84-1,13,  $p=0,70$ ), a poměrem šancí (OR) po adjustaci 1,26 (95% CI: 1,07-1,49,  $p=0,005$ ). Observační údaje SITS podporují důkaz z klinické studie, že čas *od vzniku cévní mozkové příhody do zahájení léčby* (OTT) je při léčbě akutní cévní mozkové příhody alteplázou důležitým faktorem předurčujícím výstup.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Alteplasa je rychle odstraňována z cirkulující krve a metabolizována hlavně v játrech (plazmatická clearance 550–680 ml/min.). Plazmatický poločas  $t_{1/2}$  alfa je 4–5 minut. To znamená, že po 20 minutách je v plazmě přítomno méně než 10% počátečního množství přípravku. Pro zbylé množství přípravku v těžce dostupném kompartmentu, byl naměřen beta-poločas okolo 40 minut.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V subchronických studiích toxicity provedených u laboratorních potkanů a opic druhu kosman nebyly zjištěny neočekávané nežádoucí účinky. V testech mutagenicity nebyl shledán žádný mutagenní potenciál.

U březích zvířat nebyly po nitrožilní infuzi farmakologicky účinných dávek pozorovány teratogenní účinky. Embryotoxicita u králíků (letalita embryí, retardace růstu) byla indukována podáním dávky přesahující 3 mg/kg/den. U potkanů nebyly poruchy peri- a postnatálního vývoje a fertility pozorovány při podání dávek až do 10 mg/kg/den.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Prášek:

Arginin, kyselina fosforečná 85%, polysorbát 80

#### Rozpouštědlo:

Voda na injekci

Připravený roztok má pH  $7,3 \pm 0,5$ .

## 6.2 Inkompatibility

Připravený roztok může být dále ředěn fyziologickým roztokem (sterilním roztokem chloridu sodného na injekci o koncentraci 9 mg/ml = 0,9%) až na minimální koncentraci 0,2 mg alteplasy na 1 ml.

K dodatečnému naředění se nedoporučuje používat vodu na injekci nebo obecně infúzní roztoky cukrů, například glukosy, a to z důvodu zvýšené tvorby zákalu v připravovaném roztoku.

Přípravek Actilyse se nesmí mísit s jinými léky ve stejné infúzní láhvi a nesmí být s jinými léky podáván stejným katetrem (ani s heparinem).

## 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po naředění roztoku se doporučuje okamžité použití. Chemická a fyzikální stabilita roztoku po přípravě byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 - 8°C, a po dobu 8 hodin při teplotě 25°C.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C, uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání naředěného přípravku viz bod 6.3.

## 6.5 Druh obalu a velikost balení

### Prášek:

10 ml, 20 ml nebo 50 ml sterilní skleněné lahvičky se zátkou ze silikonizované šedé butylové pryže, s pertem a s krytem.

### Rozpouštědlo:

Voda na injekci je plněna do 10, 20 nebo 50 ml skleněných lahviček, v závislosti na velikosti rt-PA lahviček. Lahvičky s vodou na injekci jsou uzavřeny pryžovou zátkou a pertlem a krytem.

### Přeplňovací kanyly (pouze u velikostí balení 20 a 50 mg)

### Velikosti balení:

10 mg:

1 lahvička s 467 mg prášku pro přípravu injekčního a infúzního roztoku

1 lahvička s 10 ml vody na injekci

20 mg:

1 lahvička s 933 mg prášku pro přípravu injekčního a infúzního roztoku

1 lahvička s 20 ml vody na injekci

1 přeplňovací kanyla

50 mg:

1 lahvička s 2333 mg prášku pro přípravu injekčního a infúzního roztoku

1 lahvička s 50 ml vody na injekci

1 přeplňovací kanyla

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Pro rekonstituci na konečnou koncentraci 1 mg alteplasy na 1 ml se převede celý objem rozpouštědla do lahvičky obsahující prášek přípravku Actilyse. Pro tento účel je do balení po 20 mg a 50 mg vložena přeplňovací kanyla. Pro velikost balení 10 mg se musí použít injekční stříkačka.

Pro rekonstituci na konečnou koncentraci 2 mg alteplasy na 1 ml musí být použit poloviční objem rozpouštědla (viz tabulka níže). V těchto případech musí být vždy použita injekční stříkačka pro převedení potřebného objemu rozpouštědla do lahvičky obsahující prášek přípravku Actilyse.

V bodě 4.2 naleznete tabulku s příslušným objemem rozpouštědla pro získání konečné koncentrace pro každou velikost balení přípravku Actilyse.

Při přípravě přípravku z odpovídajícího množství prášku a rozpouštědla je nutno směs promíchávat pouze jemně, a to až do úplného rozpuštění. Je třeba se vyvarovat násilného promíchávání, protože při něm hrozí vznik pěny.

Připravený přípravek je čirý roztok, bezbarvý až světle žluté barvy. Před podáním je nutno roztok vizuálně zkontrolovat k vyloučení přítomnosti částic nebo změny jeho barvy.

Připravený roztok je určen pouze k jednorázovému použití. Nespotřebovaný roztok je nutno znehodnotit.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Ingelheim am Rhein, Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

16/414/92-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

1.7.1992 / 21.11.2012

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

21.11.2012