

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Actilyse 10mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα για έγχυση
 Actilyse 20mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα για έγχυση
 Actilyse 50mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα για έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο με κόνι περιέχει:

10 mg αλτεπλάση (που αντιστοιχούν σε 5.800.000 IU) ή
 20 mg αλτεπλάση (που αντιστοιχούν σε 11.600.000 IU) ή
 50 mg αλτεπλάση (που αντιστοιχούν σε 29.000.000 IU), αντίστοιχα.

Η αλτεπλάση παράγεται με τεχνική γενετικού ανασυνδυασμού DNA χρησιμοποιώντας κυτταρική σειρά ωθηκών Κινέζικου κρικητού. Η ειδική δραστηριότητα της αλτεπλάσης σύμφωνα με το σχετικό υλικό αναφοράς είναι 580.000 IU/mg. Αυτό επιβεβαιώθηκε σε σύγκριση με το δεύτερο διεθνές πρότυπο του (ΠΟΥ) WHO για το t-PA. Η προδιαγραφή για την ειδική δραστηριότητα της αλτεπλάσης είναι από 522.000 ως 696.000 IU/mg.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα για έγχυση.

Η κόνις είναι μια άχρωμη έως απαλό κίτρινο λυοφιλοποιημένο ίζημα. Το ανασυσταθέν παρασκεύασμα είναι ένα διάφανο και άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θρομβολυτική θεραπεία σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

- δοσολογικό σχήμα διάρκειας 90 λεπτών (επιταχυνόμενη χορήγηση, βλ. παράγραφο 4.2): για ασθενείς στους οποίους η θεραπεία δύναται να αρχίσει μέσα σε 6 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων
- δοσολογικό σχήμα 3 ωρών (βλ. παράγραφο 4.2): για ασθενείς στους οποίους η θεραπεία δύναται να αρχίσει μεταξύ 6-12 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, με την προϋπόθεση ότι η διάγνωση έχει επιβεβαιωθεί πλήρως.

Έχει αποδειχθεί ότι το Actilyse μειώνει τη θνησιμότητα στις 30 ημέρες, σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Θρομβολυτική αγωγή σε οξεία μαζική πνευμονική εμβολή με αιμοδυναμική αστάθεια

Η διάγνωση πρέπει να επιβεβαιωθεί όταν αυτό είναι δυνατόν με αντικειμενικό τρόπο όπως με αγγειογραφία πνευμόνων ή με μη επεμβατικές διαδικασίες όπως scanning πνευμόνων. Δεν υπάρχει απόδειξη για θετικές επιδράσεις στη θνησιμότητα και όψιμη νοσηρότητα που σχετίζεται με πνευμονική εμβολή.

Ινωδολυτική θεραπεία του οξέος ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει όσο το δυνατό συντομότερα εντός 4,5 ωρών μετά την έναρξη των συμπτωμάτων εγκεφαλικού επεισοδίου και μετά τον αποκλεισμό ενδοκρανιακής αιμορραγίας μέσω καταλλήλων απεικονιστικών τεχνικών (π.χ. κρανιακή τομογραφία με χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή ή άλλη διαγνωστική απεικονιστική μέθοδος με ευαισθησία στην παρουσία αιμορραγίας). Η επίδραση της θεραπείας είναι χρονοεξαρτώμενη. Ως εκ τούτου η έναρξη της θεραπείας όσο το δυνατό συντομότερα αυξάνει την πιθανότητα ευνοϊκής έκβασης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Actilyse θα πρέπει να χορηγείται όσο το δυνατόν γρηγορότερα από την έναρξη των συμπτωμάτων. Για τη

δοσολογία θα πρέπει να εφαρμόζονται οι ακόλουθες οδηγίες.

Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Δοσολογία

α) δοσολογικό σχήμα διάρκειας 90 λεπτών (επιταχυνόμενη χορήγηση) για ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, στους οποίους η θεραπεία μπορεί να αρχίσει μέσα σε 6 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων:

	Συγκέντρωση αλτεπλάσης	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	ml	ml
15mg ως ενδοφλέβιο bolus	15	7,5
50mg ως έγχυση εντός των πρώτων 30 λεπτών	50	25
ακολουθούμενη από έγχυση 35mg εντός 60 λεπτών, μέχρι τη μέγιστη δόση των 100mg	35	17,5

Σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο των 65 kg η δόση θα πρέπει να προσαρμοσθεί ανάλογα με το σωματικό βάρος σύμφωνα με τον ακόλουθο πίνακα:

	Συγκέντρωση αλτεπλάσης	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	ml	ml
15mg ως ενδοφλέβιο bolus	15	7,5
	ml/kg bw	ml/kg bw
και 0,75mg/kg βάρους σώματος (bw) εντός 30 λεπτών (μέγιστη δόση 50mg)	0,75	0,375
ακολουθούμενη από έγχυση 0,5mg/kg βάρους σώματος (bw) εντός 60 λεπτών (μέγιστη δόση 35mg)	0,5	0,25

β) δοσολογικό σχήμα διάρκειας 3 ωρών για ασθενείς, στους οποίους η θεραπεία μπορεί να αρχίσει μέσα σε 6 με 12 ώρες από την εμφάνιση των συμπτωμάτων:

	Συγκέντρωση αλτεπλάσης	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	ml	ml
10mg ως ενδοφλέβιο bolus	10	5
50mg σαν έγχυση εντός της πρώτης ώρας	50	25
	ml/30 min	ml/30 min
ακολουθούμενη από έγχυση 10mg εντός 30 λεπτών, μέχρι τη μέγιστη δόση των 100mg εντός 3 ωρών	10	5

Σε ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 65kg η συνολική δόση δε θα πρέπει να υπερβεί το 1,5mg/kg.

Η μέγιστη δοσολογία αλτεπλάσης είναι 100mg.

Επικουρική αγωγή: Αντιθρομβωτική επικουρική αγωγή συνιστάται σύμφωνα με τις ισχύουσες διεθνείς οδηγίες για την αντιμετώπιση ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST.

Τρόπος χορήγησης

Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως.

Τα φιαλίδια των 2mg αλτεπλάσης δεν ενδείκνυνται για χρήση σε αυτή την ένδειξη. Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Οξεία μαζική πνευμονική εμβολή

Δοσολογία

Εντός 2 ωρών πρέπει να χορηγηθεί μία συνολική δόση αλτεπλάσης 100mg. Η μεγαλύτερη εμπειρία υπάρχει με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα:

	Συγκέντρωση αλτεπλάσης	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	ml	ml
10mg ως ενδοφλέβιο bolus εντός 1-2 λεπτών	10	5
ακολουθούμενη από ενδοφλέβια έγχυση 90mg εντός 2 ωρών	90	45

Η συνολική δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 1,5 mg/kg σε ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 65 kg.

Επικουρική αγωγή: Μετά την αγωγή με Actilyse πρέπει να αρχίσει (ή να αρχίσει εκ νέου) αγωγή με ηπαρίνη όταν οι τιμές aPTT είναι χαμηλότερες από το διπλάσιο του ανωτέρου φυσιολογικού ορίου. Η έγχυση πρέπει να προσαρμοσθεί ώστε να διατηρείται το aPTT μεταξύ 50 – 70 δευτερολέπτων (1,5 έως 2,5 φορές της τιμής αναφοράς).

Τρόπος χορήγησης

Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως.

Τα φιαλίδια των 2mg αλτεπλάσης δεν ενδείκνυνται για χρήση σε αυτή την ένδειξη. Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση πριν από τη χορήγηση, βλ.παράγραφο 6.6.

Οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Η θεραπεία θα πρέπει να εφαρμοστεί μόνο υπό την ευθύνη και παρακολούθηση ιατρού εκπαιδευμένου και έμπειρου στην αντιμετώπιση νόσων του νευρικού και αγγειακού συστήματος, βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 0,9 mg αλτεπλάσης/kg σωματικού βάρους (μέγιστη δόση: 90 mg) χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση σε χρονικό διάστημα 60 λεπτών, με 10% της συνολικής δόσης να χορηγείται ως ενδοφλέβιο bolus κατά την έναρξη της αγωγής.

Η θεραπεία με Actilyse πρέπει να ξεκινήσει το συντομότερο δυνατό εντός 4,5 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Πέραν των 4,5 ωρών μετά την έναρξη των συμπτωμάτων εγκεφαλικού επεισοδίου υπάρχει αρνητικός λόγος οφέλους/ κινδύνου που σχετίζεται με τη χορήγηση Actilyse και ως εκ τούτου δε θα πρέπει να χορηγείται (βλ. παράγραφο 5.1).

Επικουρική αγωγή: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του θεραπευτικού σχήματος με ταυτόχρονη χορήγηση ηπαρίνης και ακετυλοσαλικυλικού οξέος εντός των 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων δεν έχει διερευνηθεί. Η χορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή ηπαρίνης ενδοφλεβίως θα πρέπει να αποφεύγεται τις πρώτες 24 ώρες μετά τη θεραπεία με Actilyse. Εάν απαιτείται χορήγηση ηπαρίνης για άλλες ενδείξεις (π.χ. προφύλαξη από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) η δόση δε θα πρέπει να υπερβαίνει τις 10.000 IU ανά ημέρα, χορηγούμενη υποδορίως.

Τρόπος χορήγησης

Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως.

Τα φιαλίδια των 2mg αλτεπλάσης δεν ενδείκνυνται για χρήση σε αυτή την ένδειξη. Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση πριν από τη χορήγηση, βλ.παράγραφο 6.6.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη χρήση του Actilyse σε παιδιά και εφήβους. Το Actilyse αντενδείκνυται για την θεραπεία του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε παιδιά και εφήβους ηλικίας μικρότερης των 16 ετών (βλ. παράγραφο 4.3). Η δόση για τους εφήβους ηλικίας 16-17 ετών είναι η ίδια με τη δόση για τους ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.4 για συστάσεις σχετικά με απεικονιστικές τεχνικές που πρέπει προηγουμένως να χρησιμοποιηθούν).

4.3 Αντενδείξεις

Γενικά, σε όλες τις ενδείξεις, το Actilyse δε θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία αλτεπλάση, στη γενταμυκίνη (ένα κατάλοιπο ίχνος από τη διαδικασία παρασκευής) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Επιπρόσθετες αντενδείξεις σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξεία μαζική πνευμονική εμβολή και οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο:

Το Actilyse αντενδείκνυται στις περιπτώσεις όπου υπάρχει υψηλός κίνδυνος αιμορραγίας όπως:

- σημαντική αιμορραγική διαταραχή παρούσα ή εντός των προηγούμενων 6 μηνών
- γνωστή αιμορραγική διάθεση
- σε ασθενείς που λαμβάνουν αποτελεσματική αγωγή με αντιπηκτικά από του στόματος π.χ νατριούχος βαρφαρίνη (βλ. παράγραφο 4.4)
- έκδηλη ή πρόσφατη βαρεία ή επικίνδυνη αιμορραγία
- γνωστό ιστορικό ή υποψία ενδοκρανιακής αιμορραγίας
- υποψία υπαραχνοειδούς αιμορραγίας ή κατάσταση μετά από υπαραχνοειδή αιμορραγία εξαιτίας ανευρύσματος
- οποιοδήποτε ιστορικό βλάβης του κεντρικού νευρικού συστήματος (π.χ νεόπλασμα, ανεύρυσμα, ενδοεγκεφαλική ή ενδονωτιαία χειρουργική επέμβαση)
- πρόσφατη (συντομότερα των 10 ημερών), τραυματική εξωτερική καρδιακή μάλαξη, καισαρική τομή, πρόσφατη παρακέντηση μη δυναμένου να συμπιεσθεί αγγείου (π.χ παρακέντηση υποκλειδίου ή σφαγίτιδος φλέβας)
- βαρεία μη ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση
- βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα
- οξεία παγκρεατίτιδα
- αποδεδειγμένη ελκωτική γαστρεντερική νόσος κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών, οισοφαγικοί κίρσοι, αρτηριακά ανευρύσματα, αρτηριακές/ φλεβικές δυσπλασίες
- νεόπλασμα με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας
- βαρεία ηπατική νόσος, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής ανεπάρκειας, κίρρωση, πυλαία υπέρταση (κίρσοι του οισοφάγου) και ενεργός ηπατίτιδα
- μεγάλη χειρουργική επέμβαση ή σημαντικός τραυματισμός κατά το τελευταίο 3μηνο.

Επιπρόσθετες αντενδείξεις σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου:

- οποιοδήποτε γνωστό ιστορικό αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο αγνώστου αιτιολογίας
- οποιοδήποτε γνωστό ιστορικό ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (ΤΙΑ) εντός των προηγούμενων 6 μηνών, εκτός από ισχύον οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο εντός 4,5 ωρών.

Επιπρόσθετες αντενδείξεις σε οξεία μαζική πνευμονική εμβολή:

- οποιοδήποτε γνωστό ιστορικό αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο αγνώστου αιτιολογίας
- οποιοδήποτε γνωστό ιστορικό ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (ΤΙΑ) εντός των προηγούμενων 6 μηνών, εκτός από ισχύον οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο εντός 4,5 ωρών.

Επιπρόσθετες αντενδείξεις σε οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο:

- συμπτώματα της ισχαιμικής προσβολής τα οποία έχουν αρχίσει περισσότερο από 4,5 ώρες πριν από την έγχυση ή συμπτώματα των οποίων ο χρόνος έναρξης δεν είναι γνωστός και μπορεί πιθανά να είναι περισσότερο από 4,5 ώρες πριν (βλ. παράγραφο 5.1)
- μικρό νευρολογικό έλλειμμα ή συμπτώματα ταχέως βελτιούμενα πριν την έναρξη της έγχυσης
- πολύ βαρύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο όπως αξιολογείται κλινικά (π.χ. NIHSS > 25) και/ή με κατάλληλες απεικονιστικές τεχνικές
- σπασμοί κατά την έναρξη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου
- ενδείξεις ενδοκρανιακής αιμορραγίας στην αξονική τομογραφία (CT-scan)
- συμπτώματα ενδεικτικά υπαραχνοειδούς αιμορραγίας, ακόμη και εάν η αξονική τομογραφία είναι χωρίς ευρήματα
- χορήγηση ηπαρίνης εντός των προηγούμενων 48 ωρών και χρόνος θρομβοπλαστίνης που υπερβαίνει το ανώτερο φυσιολογικό όριο για το συγκεκριμένο εργαστήριο
- ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συνακόλουθο διαβήτη
- προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο εντός των τελευταίων 3 μηνών
- αριθμός αιμοπεταλίων κάτω των 100.000/mm³
- συστολική αρτηριακή πίεση > 185 mm Hg ή διαστολική αρτηριακή πίεση > 110 mm Hg, ή επιθετικός χειρισμός (ενδοφλέβια φαρμακευτική αγωγή) απαραίτητος για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε αυτά τα όρια

- γλυκόζη αίματος <50 mg/dl ή >400 mg/dl (< 2,8mM ή > 22,2mM)

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Το Actilyse αντενδείκνυται στη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού αγγειακού επεισοδίου σε παιδιά ηλικίας κάτω των 16 ετών (για εφήβους \geq 16 ετών βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η κατάλληλη συσκευασία του προϊόντος αλτεπλάση θα πρέπει να επιλέγεται προσεκτικά και σύμφωνα με την προοριζόμενη χρήση. Η συσκευασία των 2mg αλτεπλάσης δεν ενδείκνυται για χρήση στο οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, οξεία μαζική πνευμονική εμβολή ή οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (εξαιτίας του κινδύνου μεγάλης υποδοσολόγησης). Μόνο οι συσκευασίες των 10 mg, 20 mg ή 50mg ενδείκνυται για χρήση σε αυτές τις ενδείξεις.

Η θρομβολυτική/ ινωδολυτική θεραπεία απαιτεί κατάλληλη παρακολούθηση. Η χορήγηση του Actilyse θα πρέπει να γίνεται αποκλειστικά υπό την ευθύνη και παρακολούθηση γιατρών εκπαιδευμένων και με εμπειρία στη χρήση θρομβολυτικών θεραπειών και οι οποίοι διαθέτουν τα κατάλληλα μηχανήματα παρακολούθησης της θεραπείας αυτής. Συνιστάται όταν χορηγείται Actilyse να είναι διαθέσιμος τυπικός εξοπλισμός και φαρμακευτική αγωγή σε κάθε περίπτωση.

Υπερευαισθησία

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας μεσολαβούμενες από ανοσολογικό μηχανισμό που σχετίζονται με τη χορήγηση του Actilyse μπορεί να προκληθούν από το δραστικό συστατικό αλτεπλάση, τη γενταμυκίνη (ένα ίχνος κατάλοιπο της διαδικασίας παραγωγής), οποιοδήποτε από τα έκδοχα, ή το πάμα του γυάλινου φιαλιδίου με τη σκόνη Actilyse το οποίο περιέχει φυσικό ελαστικό (ένα παράγωγο του λάτεξ). Δεν έχει παρατηρηθεί παρατεταμένος σχηματισμός αντισωμάτων για το ανασυνδυασμένο μόριο του ανθρώπινου ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου μετά τη θεραπεία. Δεν υπάρχει συστηματική εμπειρία για την επαναχορήγηση του Actilyse. Υπάρχει επίσης κίνδυνος αντιδράσεων υπερευαισθησίας μεσολαβούμενων από μη ανοσολογικό μηχανισμό.

Το αγγειοίδημα αντιπροσωπεύει την πιο συχνή αντίδραση υπερευαισθησίας που αναφέρθηκε με το Actilyse. Αυτός ο κίνδυνος ενδέχεται να είναι ενισχυμένος στην ένδειξη του οξέος ισχαιμικού αγγειακού επεισοδίου ή/και μέσω της ταυτόχρονης θεραπείας με αναστολείς ΜΕΑ (βλ. παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για οποιαδήποτε εγκεκριμένη ένδειξη θα πρέπει να παρακολουθούνται για αγγειοίδημα κατά τη διάρκεια και για έως και 24 ώρες μετά την έγχυση.

Αν παρατηρηθεί βαριά αντίδραση υπερευαισθησίας (π.χ. αγγειοίδημα), η έγχυση θα πρέπει να διακοπεί και η κατάλληλη αγωγή θα πρέπει να ξεκινήσει άμεσα. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει διασωλήνωση.

Αιμορραγίες

Αν εκδηλωθεί μία ενδεχομένως επικίνδυνη αιμορραγία, ιδιαίτερα εγκεφαλική αιμορραγία, πρέπει να διακοπεί η ινωδολυτική αγωγή. Γενικά όμως, δεν είναι αναγκαία η υποκατάσταση των παραγόντων της πήξεως λόγω του βραχέως χρόνου ημιζωής και της μικρής επίδρασης στους παράγοντες πήξεως. Οι περισσότεροι ασθενείς, που εμφανίζουν αιμορραγία, μπορεί να αντιμετωπισθούν με διακοπή της θρομβολυτικής και αντιπηκτικής θεραπείας, αναπλήρωση όγκου υγρών και πίεση διά χειρός εφαρμοζόμενη σε ανεπαρκές αγγείο. Η πρωταμίνη θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν αν έχει χορηγηθεί ηπαρίνη εντός 4 ωρών από την έναρξη της αιμορραγίας. Στους λίγους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε αυτά τα συντηρητικά μέτρα, μπορεί να ενδείκνυται συνετή χρήση προϊόντων μετάγγισης. Μετάγγιση κρυοιζήματος, πρόσφατου κατεψυγμένου πλάσματος και αιμοπεταλίων θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν και να ακολουθεί κλινική και εργαστηριακή επαναξιολόγηση, μετά από κάθε χορήγηση. Με την έγχυση κρυοιζήματος, ο επιθυμητός στόχος των επιπέδων ινωδογόνου είναι 1g/l. Αντιϊνωδολυτικοί παράγοντες μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως τελευταία εναλλακτική θεραπεία.

Ο κίνδυνος ενδοκράνιας αιμορραγίας αυξάνεται σε ηλικιωμένους ασθενείς, για αυτό σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να γίνεται προσεκτική εκτίμηση του πιθανού κινδύνου έναντι της αναμενόμενης ωφέλειας.

Όπως με όλους τους θρομβολυτικούς παράγοντες, το προσδοκώμενο θεραπευτικό όφελος πρέπει να σταθμίζεται ιδιαίτερα προσεκτικά έναντι του πιθανού κινδύνου, ειδικά σε ασθενείς με

- πρόσφατους μικρούς τραυματισμούς, όπως βιοψίες, παρακεντήσεις μείζονων αγγείων, ενδομυϊκές ενέσεις και εξωτερική μάλαξη της καρδιάς για ανάνηψη
- καταστάσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας που δεν αναφέρονται στην παράγραφο 4.3.

Η χρήση άκαμπτων καθετήρων θα πρέπει να αποφεύγεται.

Ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή:

Η χρήση του Actilyse μπορεί να ληφθεί υπόψη όταν η δόση ή ο χρόνος από την τελευταία λήψη αντιπηκτικής αγωγής δεν επιτρέπει την επιβεβαίωση της κατάλοιπης αποτελεσματικότητας μη πιθανή επιβεβαιωμένη από κατάλληλη(ες) δοκιμή(ές) της αντιπηκτικής δράσης των εν λόγω προϊόντων παρουσιάζοντας μη κλινικά σχετική δράση στο σύστημα πήξης (π.χ. INR \leq 1,3 για ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ ή άλλη σχετική δοκιμασία(ες) για άλλα από του στόματος αντιπηκτικά είναι εντός του αντίστοιχου ανώτατου φυσιολογικού ορίου).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Επί του παρόντος, υπάρχει περιορισμένη εμπειρία όσον αφορά στη χορήγηση του Actilyse σε παιδιά και εφήβους.

Όταν εξετάζεται η χρήση του Actilyse για τη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού σε προσεκτικά επιλεγμένους εφήβους ηλικίας \geq 16 ετών το όφελος θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι των κινδύνων κατά περίπτωση και να συζητείται με τον ασθενή και το γονέα/κηδεμόνα εφόσον χρειάζεται. Έφηβοι ηλικίας \geq 16 ετών θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία σύμφωνα με τις οδηγίες της ετικέτας για τον ενήλικο πληθυσμό κατόπιν απεικονιστικών εξετάσεων με κατάλληλες τεχνικές προκειμένου να αποκλειστούν καταστάσεις που μπορεί να μοιάζουν με εγκεφαλικό επεισόδιο και να επιβεβαιωθεί η αρτηριακή απόφραξη που αντιστοιχεί στη νευρολογική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 5.1)

Επιπρόσθετες ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και οξείας μαζικής πνευμονικής εμβολής:

Δεν πρέπει να χορηγείται δοσολογία που να υπερβαίνει τα 100mg αλτεπλάσης, διότι έχει συσχετισθεί με αυξημένη εγκεφαλική αιμορραγία. Συνεπώς, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή ώστε να διασφαλίζεται ότι η εγχυόμενη δόση αλτεπλάσης είναι αυτή που περιγράφεται στην παράγραφο 4.2.

Το αναμενόμενο θεραπευτικό όφελος θα πρέπει να εκτιμάται προσεκτικά έναντι του πιθανού κινδύνου, ειδικά σε ασθενείς με συστολική αρτηριακή πίεση $>$ 160 mm Hg (βλέπε ενότητα 4.3).

Ανταγωνιστές GPIIb/IIIa

Συγχρηγούμενη αγωγή με ανταγωνιστές GPIIb/IIIa αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Επιπρόσθετες ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις σε οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο:

Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση:

Η θεραπεία θα πρέπει να εφαρμοστεί μόνο υπό την ευθύνη και παρακολούθηση ιατρού εκπαιδευμένου και με εμπειρία στην αντιμετώπιση νόσων του νευρικού και αγγειακού συστήματος. Για την επιβεβαίωση της θεραπευτικής ένδειξης διαγνωστικά μέτρα εξ' αποστάσεως μπορούν να ληφθούν υπόψη ως κατάλληλα (βλ. παράγραφο 4.1).

Ειδικές προειδοποιήσεις/ καταστάσεις με μειωμένο λόγο οφέλους/ κινδύνου:

Σε σύγκριση με τις άλλες ενδείξεις οι ασθενείς με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που λαμβάνουν Actilyse έχουν ένα αξιοσημείωτα αυξημένο κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας, καθώς η αιμορραγία εμφανίζεται κυρίως στην περιοχή του εμφράκτου. Αυτό ισχύει κυρίως στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- όλες οι περιπτώσεις που αναφέρονται στην παράγραφο 4.3 και γενικά όλες οι καταστάσεις που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία
- μικρά ασυμπτωματικά ανευρύσματα των εγκεφαλικών αγγείων
- καθώς αυξάνει ο χρόνος από την εμφάνιση των συμπτωμάτων του εγκεφαλικού έως την έναρξη της θεραπείας, μειώνεται το καθαρό κλινικό όφελος. Ως εκ τούτου, η χορήγηση του Actilyse δε θα πρέπει να καθυστερήσει
- ασθενείς που έχουν ήδη λάβει ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) πιθανόν να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, ιδιαίτερα εάν η θεραπεία με Actilyse χορηγηθεί με καθυστέρηση.
- Σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς, οι ασθενείς προχωρημένης ηλικίας (άνω των 80 ετών) ενδέχεται να έχουν μια κατά κάποιο τρόπο πτωχότερη έκβαση ανεξάρτητα από τη θεραπεία. Μπορεί επίσης να υποστούν σοβαρότερα αγγειακά εγκεφαλικά τα οποία σχετίζονται με υψηλότερο απόλυτο κίνδυνο ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας κατόπιν θρομβόλυσης σε σχέση με ηπιότερα εγκεφαλικά τα οποία έχουν αντιμετωπισθεί με θρομβόλυση ή με ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε θρομβόλυση. Αν και τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι το καθαρό όφελος του Actilyse σε ασθενείς άνω των 80 ετών είναι μικρότερο σε σχέση με αυτό των νεότερων ασθενών, Η χρήση Actilyse σε ασθενείς άνω των 80 ετών θα

πρέπει να αξιολογείται βάσει της αναλογίας οφέλους-κινδύνου κατά περίπτωση (βλέπε παράγραφο 5.1). Οι ασθενείς προχωρημένης ηλικίας θα πρέπει να επιλέγονται με μεγάλη προσοχή λαμβάνοντας υπόψη τόσο τη γενική υγεία όσο και τη νευρολογική τους κατάσταση.

- Το θεραπευτικό όφελος είναι μειωμένο σε ασθενείς με προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (βλέπε επίσης παράγραφο 4.3) ή σε όσους υπάρχει μη ελεγχόμενος διαβήτης, και έτσι ο λόγος οφέλους/κινδύνου θεωρείται λιγότερο ευνοϊκός, αλλά παραμένει θετικός και σε αυτούς τους ασθενείς
- Σε ασθενείς με πολύ ήπιο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, οι κίνδυνοι είναι μεγαλύτεροι από το αναμενόμενο όφελος (βλ. παράγραφο 4.3)
- Ασθενείς με πολύ βαρύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο για ενδοεγκεφαλική αιμορραγία και θάνατο και δε θα πρέπει να λαμβάνουν αυτή τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.3).
- Ασθενείς με εκτεταμένα εμφράγματα βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο για πτωχή έκβαση περιλαμβανομένων της βαριάς αιμορραγίας και του θανάτου. Σε τέτοιους ασθενείς, ο λόγος οφέλους/κινδύνου θα πρέπει να εξετάζεται διεξοδικά.
- Σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο η πιθανότητα για καλή έκβαση μειώνεται με την αυξημένη ηλικία, αυξημένη βαρύτητα του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης αίματος κατά την προσέλευση, ενώ η πιθανότητα βαριάς αναπηρίας και θανάτου ή των σχετιζομένων ενδοκρανιακών αιμορραγιών αυξάνει, ανεξάρτητα από τη θεραπεία. Ασθενείς με βαρύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (όπως αξιολογείται κλινικά και/ή με κατάλληλες απεικονιστικές τεχνικές) και ασθενείς με επίπεδα γλυκόζης αίματος <50 mg/dl ή >400 mg/dl (<2,8 mM ή > 22,2mM) στην αρχή δε θα πρέπει να λάβουν Actilyse (βλ. παράγραφο 4.3)

Παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης

Παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 24 ώρες, φαίνεται δικαιολογημένη· ενδοφλέβια αντιυπερτασική θεραπεία συνιστάται επίσης εάν η συστολική ΑΠ είναι μεγαλύτερη από 180 mm Hg ή η διαστολική ΑΠ είναι μεγαλύτερη από 105 mm Hg,

Άλλες ειδικές προειδοποιήσεις:

Η επαναιμάτωση της ισχαιμικής περιοχής μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλικό οίδημα στην περιοχή του εμφράκτου.

Λόγω αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, η θεραπεία με αναστολείς της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων δε θα πρέπει να αρχίζει εντός των πρώτων 24 ωρών μετά τη θρομβόλυση με αλτεπλάση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων μεταξύ του Actilyse και φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Ο κίνδυνος αιμορραγίας αυξάνεται αν χορηγηθούν παράγωγα κουμαρίνης, από του στόματος αντιπηκτικά, αναστολείς της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων, μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη ή δραστικές ουσίες που αλληλεπιδρούν με την πήξη (πριν, κατά τη διάρκεια ή εντός των πρώτων 24 ωρών μετά τη θεραπεία με Actilyse) (βλ. παράγραφο 4.3).

Ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, α-MEA (ACE inhibitors) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αντίδρασης υπερευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η συγχρηγούμενη αγωγή με ανταγωνιστές GPIIb/IIIa αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση του Actilyse σε έγκυες γυναίκες. Μη κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με αλτεπλάση σε δόσεις υψηλότερες από τις δόσεις στον άνθρωπο έδειξαν ανωριμότητα εμβρύου και/ ή εμβρυοτοξικότητα, δευτερεύουσα της γνωστής φαρμακολογικής δράσης του φαρμάκου. Η αλτεπλάση δε θεωρείται τερατογόνος (βλ.παράγραφο 5.3).

Σε περιπτώσεις οξείων απειλητικών για τη ζωή νόσων, πρέπει να συνεκτιμάται το όφελος έναντι ενός πιθανού κινδύνου.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αλτεπλάση απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Γονιμότητα

Δεν είναι διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα για το Actilyse. Μη κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με αλτεπλάση δεν έδειξαν ανεπιθύμητη επίδραση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν εφαρμόζεται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που συσχετίζεται με το Actilyse είναι αιμορραγία σε διαφορετικές μορφές προκαλώντας πτώση στις τιμές του αιματοκρίτη και/ ή της αιμοσφαιρίνης.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω έχουν ταξινομηθεί με βάση τη συχνότητα και την κατηγορία οργανικού συστήματος. Οι κατηγορίες συχνότητας καθορίζονται σύμφωνα με τους ακόλουθους κανόνες: Πολύ συχνές (>1/10), Συχνές (>1/100 έως ≤1/10), Όχι συχνές (>1/1.000 έως ≤1/100), Σπάνιες (>1/10.000 έως ≤1/1.000), Πολύ σπάνιες (≤1/10.000), Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εκτός από την ενδοεγκεφαλική/ ενδοκρανιακή αιμορραγία, ως ανεπιθύμητη ενέργεια στην ένδειξη αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο καθώς και τις αρρυθμίες επανααιμάτωσης στην ένδειξη έμφραγμα του μυοκαρδίου, δεν υπάρχει κανένας ιατρικός λόγος ώστε να υποθέσουμε ότι το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών του Actilyse τόσο ποιοτικά όσο και ποσοτικά στις ενδείξεις πνευμονική εμβολή και οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι διαφορετικό από ότι στην ένδειξη έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, στην οξεία μαζική πνευμονική εμβολή και στο οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Αιμορραγία	
πολύ συχνές	η ενδοκρανιακή αιμορραγία αποτελεί την κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη θεραπευτική αγωγή του οξέος ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (μέχρι 15 % των ασθενών χωρίς καμία αύξηση της ολικής θνησιμότητας και χωρίς καμία σχετική αύξηση στη συνολική θνησιμότητα και σοβαρή αναπηρία σε συνδυασμό, δηλαδή mRS μεταξύ 5 και 6). αιμορραγία από βλάβη στα αιμοφόρα αγγεία (όπως αιμάτωμα)
συχνές	ενδοκρανιακή αιμορραγία (όπως εγκεφαλική αιμορραγία, εγκεφαλικό αιμάτωμα, αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, αιμορραγική μετάπτωση του εγκεφαλικού επεισοδίου, ενδοκρανιακό αιμάτωμα, υπαραχνοειδής αιμορραγία) κατά τη θεραπευτική αγωγή του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και της οξείας πνευμονικής εμβολής αιμορραγία του φάρυγγα αιμορραγία στο γαστρεντερικό (όπως γαστρική αιμορραγία, αιμορραγία γαστρικού έλκους, αιμορραγία από το ορθό, αιματέμεση, μέλαινα, αιμορραγία από το στόμα, ουλορραγία) εκχύμωση αιμορραγία του ουροποιογεννητικού συστήματος (όπως

	αιματοουρία, αιμορραγία των ουροφόρων οδών) αιμορραγία στο σημείο της ένεσης (αιμορραγία στο σημείο διάτρησης, αιμάτωμα στο σημείο καθετηριασμού, αιμορραγία στο σημείο καθετηριασμού)
όχι συχνές	πνευμονική αιμορραγία (όπως αιμόπτυση, αιμοθώρακας, αιμορραγία του αναπνευστικού συστήματος) επίσταξη ωτορραγία
σπάνιες	οφθαλμική αιμορραγία περικαρδιακή αιμορραγία οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία (όπως οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα)
μη γνωστές***	αιμορραγία σε παρεγχυματώδη όργανα (όπως ηπατική αιμορραγία)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
σπάνιες	αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. εξάνθημα, κνίδωση, βρογχόσπασμος, αγγειοοίδημα, υπόταση, καταπληξία)*
πολύ σπάνιες	σοβαρή αναφυλαξία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
πολύ σπάνιες	συμβάντα συσχετιζόμενα με το νευρικό σύστημα (π.χ. επιληπτικές κρίσεις, σπασμοί, αφασία, διαταραχές ομιλίας, παραλήρημα, οξύ εγκεφαλικό σύνδρομο, ταραχή, σύγχυση, κατάθλιψη, ψύχωση) συχνά σε συσχέτιση με ταυτόχρονες ισχαιμικές ή αιμορραγικές αγγειοεγκεφαλικές προσβολές
Καρδιακές διαταραχές**	
πολύ συχνές	υποτροπιάζουσα ισχαιμία/ στηθάγχη, υπόταση και καρδιακή ανεπάρκεια/πνευμονικό οίδημα
συχνές	καρδιακή ανακοπή, καρδιογενής καταπληξία και νέο έμφραγμα
όχι συχνές	αρρυθμίες επαναιμάτωσης (όπως αρρυθμία, έκτακτες συστολές, κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού έως πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό, κολπική μαρμαρυγή/ πτερυγισμός, βραδυκαρδία, ταχυκαρδία, κοιλιακή αρρυθμία, κοιλιακή ταχυκαρδία/ μαρμαρυγή, ηλεκτρομηχανικός διαχωρισμός (EMD) ανεπάρκεια μιτροειδούς, πνευμονική εμβολή, άλλες συστηματικές εμβολές/ εγκεφαλική εμβολή, έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος
Αγγειακές διαταραχές	
σπάνιες	εμβολισμός, ο οποίος μπορεί να οδηγήσει σε αντίστοιχες συνέπειες στα προσβληθέντα όργανα
μη γνωστές***	

Διαταραχές του γαστρεντερικού	
σπάνιες	ναυτία
μη γνωστές***	έμετος
Παρακλινικές εξετάσεις	
όχι συχνές	αρτηριακή πίεση μειωμένη
μη γνωστές***	θερμοκρασία του σώματος αυξημένη
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
μη γνωστές***	εμβολή από λίπος (εμβολισμός από κρυστάλλους χοληστερόλης), ο οποίος μπορεί να οδηγήσει σε αντίστοιχες συνέπειες στα προσβληθέντα όργανα
Χειρουργικοί και άλλοι ιατρικοί χειρισμοί	
μη γνωστές***	μετάγγιση αίματος (απαραίτητη)

* Βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5

****Καρδιακές διαταραχές**

Όπως με άλλους θρομβολυτικούς παράγοντες, τα συμβάντα που περιγράφονται παρακάτω στην αντίστοιχη παράγραφο έχουν αναφερθεί, ως δευτερογενή αποτελέσματα εμφράγματος του μυοκαρδίου και/ ή χορήγησης θρομβολυτικών. Αυτά τα καρδιακά συμβάντα μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή και μπορεί να οδηγήσουν στο θάνατο.

*****Υπολογισμός συχνότητας**

Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια έχει παρατηρηθεί σε εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Με 95% εμπιστοσύνη, η κατηγορία συχνότητας δεν είναι μεγαλύτερη από «σπάνιες», αλλά μπορεί να είναι μικρότερη. Δεν είναι εφικτός ο ακριβής υπολογισμός της συχνότητας, καθώς αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν εμφανίστηκε σε βάση δεδομένων 8.299 ασθενών από κλινικές δοκιμές.

Θάνατος και μόνιμη αναπηρία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που εμφάνισαν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (συμπεριλαμβανομένης ενδοκρανιακής αιμορραγίας) και άλλα σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Φαξ: + 357 22608649
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Παρά τη σχετική προς το ινώδες εκλεκτικότητα, είναι δυνατόν να προκύψει μία, κλινικά σημαντική ελάττωση του ινωδογόνου και των άλλων παραγόντων της πήξης του αίματος μετά από υπερδοσολογία. Στις περισσότερες

περιπτώσεις, είναι αρκετό να αναμείνουμε τη φυσιολογική αποκατάσταση αυτών των παραγόντων, μετά το πέρας της αγωγής με Actilyse. Εάν εν τούτοις, εκδηλωθεί σοβαρή αιμορραγία ενδείκνυται η έγχυση πρόσφατου ψυχθέντος πλάσματος, και αν θεωρηθεί αναγκαίο, μπορεί να χορηγηθούν συνθετικά αντινωδολυτικά.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: B01AD02

Μηχανισμός δράσης

Το δραστικό συστατικό του Actilyse είναι η αλτεπλάση, ένας ανασυνδυασμένος ενεργοποιητής του ανθρώπινου ιστικού πλασμινογόνου, μία γλυκοπρωτεΐνη, που ενεργοποιεί το πλασμινογόνο κατ'ευθείαν προς πλασμίνη. Χορηγούμενη ενδοφλεβίως η αλτεπλάση παραμένει στην κυκλοφορία σχετικά ανενεργή. Συνδεδεμένο με το ινώδες του θρόμβου ενεργοποιείται, επάγοντας τη μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη που προκαλεί τη διάλυση του ινώδους του θρόμβου.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Εξαιτίας της σχετικής προς το ινώδες εκλεκτικότητας, η αλτεπλάση σε δόση των 100mg οδηγεί σε μέτρια μείωση των κυκλοφορούντων επιπέδων ινωδογόνου σε περίπου 60% σε 4 ώρες, η οποία γενικά επανέρχεται σε περισσότερο από 80% μετά από 24 ώρες. Το πλασμινογόνο και η α2-αντιπλασμίνη μειώνονται σε περίπου 20% και 35% αντίστοιχα μετά από 4 ώρες και αυξάνονται ξανά σε περισσότερο από 80% σε 24 ώρες. Μία αξιοσημείωτη και παρατεταμένη μείωση του κυκλοφορούντος επιπέδου ινωδογόνου εμφανίζεται μόνο σε λίγους ασθενείς.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε μία μελέτη που περιελάμβανε περισσότερους από 40.000 ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (GUSTO), η χορήγηση 100 mg αλτεπλάσης για 90 λεπτά, με ταυτόχρονη ενδοφλέβια έγχυση ηπαρίνης, οδήγησε σε μικρότερη θνησιμότητα μετά από 30 ημέρες (6,3%) συγκρινόμενη με τη χορήγηση στρεπτοκινάσης, 1,5 εκατ. μονάδων για 60 λεπτά, με υποδόρια ή ενδοφλέβια ηπαρίνη (7,3%). Οι ασθενείς που έλαβαν Actilyse παρουσίασαν υψηλότερο βαθμό διάνοιξης της σχετιζόμενης αρτηρίας σε 60 & 90 λεπτά μετά τη θρομβόλυση σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν στρεπτοκινάση. Δεν υπήρξαν διαφορές στο βαθμό διάνοιξης στα 180 λεπτά ή για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

Η θνησιμότητα στις 30 ημέρες είναι μειωμένη σε σχέση με ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε θρομβολυτική θεραπεία.

Η απελευθέρωση α-υδροξυβουτυρικής-διυδρογενάσης (HBDH) είναι μειωμένη. Η ολική κοιλιακή λειτουργία καθώς και η περιοχική τοιχωματική κινητικότητα επηρεάζεται λιγότερο σε σχέση με εκείνη ασθενών που δεν υποβάλλονται σε θρομβολυτική θεραπεία.

Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Συγκριτική μελέτη έναντι placebo σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν 100mg αλτεπλάσης για πάνω από 3 ώρες (LATE), έδειξε μείωση της θνησιμότητας στις 30 ημέρες σε σύγκριση με placebo, στους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν αγωγή εντός 6-12 ωρών από την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Σε περιπτώσεις όπου υπάρχουν φανερές ενδείξεις εμφράγματος του μυοκαρδίου, θεραπεία που θα ξεκινήσει μέσα σε 24 ώρες από την εμφάνιση των συμπτωμάτων μπορεί επίσης να έχει ευεργετικό αποτέλεσμα.

Οξεία μαζική πνευμονική εμβολή

Σε ασθενείς με οξεία πνευμονική εμβολή συνοδευόμενη από αιμοδυναμική αστάθεια, η θρομβολυτική θεραπεία με Actilyse οδηγεί σε ταχεία μείωση του μεγέθους του θρόμβου και στη μείωση της πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας. Στοιχεία για θνησιμότητα δεν υφίστανται.

Ασθενείς με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Σε δύο μελέτες που διεξήχθησαν στις ΗΠΑ (NINDS A/B) ένα στατιστικά σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών, είχαν ευνοϊκή έκβαση με αλτεπλάση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (καμία ή πολύ μικρή αναπηρία). Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώθηκαν στη μελέτη ECASS-III (δείτε παράγραφο παρακάτω), αφού εν τω

μεταξύ δύο Ευρωπαϊκές μελέτες και μία επιπλέον μελέτη στις ΗΠΑ είχαν αποτύχει να παρέχουν τις σχετικές αποδείξεις σε συνθήκες κατά βάση μη συμβατές με την ισχύουσα επισήμανση στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

Η μελέτη ECASS III ήταν μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο σε θεραπευτικό παράθυρο 3 έως 4,5 ωρών. Η χορήγηση της θεραπείας στη μελέτη ECASS III ήταν σε συμφωνία με την Ευρωπαϊκή ΠΧΠ του Actilyse για την ένδειξη του εγκεφαλικού επεισοδίου, εκτός από το άνω όριο του χρόνου του θεραπευτικού παραθύρου, δηλαδή 4,5 ώρες. Το κύριο τελικό σημείο ήταν η αναπηρία στις 90 ημέρες, διηρημένη ως επιθυμητή (τροποποιημένη κλίμακα Rankin [mRS] 0 έως 1) ή μη επιθυμητή (mRS 2 έως 6) έκβαση. Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 821 ασθενείς (418 στην αλτεπλάση/403 στο εικονικό φάρμακο). Περισσότεροι ασθενείς επέτυχαν ευνοϊκή έκβαση με αλτεπλάση (52,4%) έναντι του εικονικού φαρμάκου (45,2%, λόγος πιθανοτήτων [OR], 1,34, 95%, διάστημα εμπιστοσύνης CI 1,02 – 1,76; P=0,038). Η επίπτωση της ενδοκρανιακής αιμορραγίας ICH/SICH ήταν υψηλότερη με αλτεπλάση έναντι του εικονικού φαρμάκου (οποιαδήποτε ενδοκρανιακή αιμορραγία 27% έναντι 17,6%, p=0,0012, SICH με τον ορισμό ECASS III 2,4% έναντι 0,2%, p=0,008). Η θνησιμότητα ήταν χαμηλή και όχι σημαντικά διαφορετική μεταξύ της αλτεπλάσης (7,7%) και του εικονικού φαρμάκου (8,4%; P=0,681). Αποτελέσματα υποομάδας της μελέτης ECASS III επιβεβαιώνουν ότι μεγαλύτερος χρόνος έναρξης της θεραπείας από την έναρξη των συμπτωμάτων (ΟΤΤ) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για θνησιμότητα και συμπτωματική ενδοκρανιακή αιμορραγία. Τα αποτελέσματα της ECASS III δείχνουν ένα θετικό, καθαρά κλινικό όφελος για το Actilyse στο χρονικό περιθώριο των 3 έως 4,5 ωρών, ενώ τα συγκεντρωτικά δεδομένα αποδεικνύουν ότι το καθαρά κλινικό όφελος δεν είναι πλέον ευνοϊκό για την αλτεπλάση σε χρονικό περιθώριο πέραν των 4,5 ωρών.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Actilyse για τη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου μέχρι χρονικό διάστημα 4,5 ωρών από την έναρξη του εγκεφαλικού επεισοδίου έως την έναρξη της θεραπείας (ΟΤΤ) έχει εκτιμηθεί από μία εν εξελίξει επίσημη καταγραφή (SITS-ISTR: The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke registry). Σε αυτή τη μελέτη παρατήρησης τα δεδομένα έκβασης ασφαλείας από 21.566 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία σε χρονικό περιθώριο 0 έως 3 ώρες συγκρίθηκαν με δεδομένα από 2.376 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία από 3 έως 4,5 ώρες μετά την έναρξη του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η επίπτωση της συμπτωματικής ενδοκρανιακής αιμορραγίας (σύμφωνα με τον ορισμό της SITS-MOST) βρέθηκε να είναι υψηλότερη στο χρονικό διάστημα των 3 έως 4,5 ωρών (2,2%) σε σύγκριση με το χρονικό διάστημα μέχρι τις 3 ώρες (1,7%). Τα ποσοστά θνησιμότητας στους 3 μήνες ήταν παρόμοια όταν συγκρίθηκαν το χρονικό διάστημα των 3 έως 4,5 ωρών (12,0%) και το χρονικό διάστημα 0 έως 3,0 ωρών (12,3%) με μη προσαρμοσμένο OR 0,97 (95% CI: 0,84-1,13, p=0,70) και με προσαρμοσμένο OR 1,26 (95% CI: 1,07-1,49, p=0,005). Τα δεδομένα παρατήρησης της SITS υποστηρίζουν τα ευρήματα των κλινικών μελετών για χρόνο έναρξης του εγκεφαλικού επεισοδίου μέχρι την έναρξη της θεραπείας (ΟΤΤ) ως ένα σημαντικό στοιχείο πρόβλεψης της έκβασης μετά από θεραπεία οξέος εγκεφαλικού επεισοδίου με αλτεπλάση.

Ηλικιωμένοι (>80 ετών)

Μετά-αναλύσεις προσαρμοσμένες σύμφωνα με τα επιμέρους δεδομένα από 6.756 ασθενείς συμπεριλαμβανομένων και αυτών με ηλικία άνω των 80 ετών σε εννέα τυχαιοποιημένες μελέτες οι οποίες συνέκριναν την αλτεπλάση με εικονικό φάρμακο ή ήταν ανοικτής επισήμανσης χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση του οφέλους-κινδύνου της αλτεπλάσης σε ασθενείς ηλικίας > 80 ετών. Οι πιθανότητες καλής έκβασης του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (mRS 0-1 την ημέρα 90/180) ήταν αυξημένες και σχετίστηκαν με μεγαλύτερο όφελος για όλες τις ηλικιακές ομάδες (τιμή p αλληλεπίδρασης 0,0203) όταν αυτό αντιμετωπίστηκε νωρίς και ήταν ανεξάρτητη της ηλικίας.

Η επίδραση της θεραπείας με αλτεπλάση ήταν παρόμοια ανάμεσα στους ασθενείς ηλικίας 80 ετών ή νεότερους [μέση καθυστέρηση στην έναρξη θεραπείας 4,1 ώρες: σε 990/2512 (39%) υπό αλτεπλάση έναντι 853/2515 (34%) ασθενών στην ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκε καλή έκβαση στο αγγειακό εγκεφαλικό την ημέρα 90/180, H 1,25, 95% CI 1,10-1,42] και για τους ασθενείς άνω των 80 ετών [μέση καθυστέρηση στην έναρξη θεραπείας 3,7 ώρες: σε 155/879 (18%) υπό αλτεπλάση έναντι 112/850 (13%) ασθενών στην ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκε καλή έκβαση στο αγγειακό εγκεφαλικό, H 1,56, 95% CI 1,17-2,08].

Στους ασθενείς άνω των 80 ετών που έλαβαν θεραπεία αλτεπλάσης εντός 3 ωρών ή νωρίτερα, καλή έκβαση του αγγειακού εγκεφαλικού παρατηρήθηκε στους 55/302 (18,2%) έναντι 30/264 (11,4%) ασθενών στην ομάδα ελέγχου (H 1,86, 95% CI 1,11-3,13) και σε αυτούς που έλαβαν θεραπεία αλτεπλάσης μεταξύ 3 και 4,5 ωρών 58/342 (17,0%) παρατηρήθηκε καλή έκβαση του αγγειακού εγκεφαλικού στους 58/342 (17,0%) έναντι 50/364 (13,7%) ασθενών στην ομάδα ελέγχου (H 1,36, 95% CI 0,87-2,14).

Παρεγχυματική αιμορραγία τύπου 2 εντός 7 ημερών παρατηρήθηκε σε 231(6,8%) από τους 3.391 ασθενείς που έλαβαν αλτεπλάση έναντι 44 (1,3%) από τους 3.365 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου (H 5,55, 95% CI 4,01-7,70).

Θανατηφόρος παρεγχυματική αιμορραγία τύπου 2 εντός 7 ημερών παρατηρήθηκε σε 91 (2,7%) ασθενείς που έλαβαν αλτεπλάση έναντι 13 (0,4%) ασθενών στην ομάδα ελέγχου (H 7,14, 95% CI 3,98-12,79).

Στους ασθενείς άνω των 80 ετών που έλαβαν θεραπεία αλτεπλάσης θανατηφόρος ενδοκρανιακή αιμορραγία εντός 7 ημερών παρατηρήθηκε σε 32/879 (3,6%) έναντι 4/850 (0,5%) ασθενών στην ομάδα ελέγχου (H 7,95, 95% CI 2,79-22,60).

Από το σύνολο των 8.658 ασθενών >80 ετών που έλαβαν θεραπεία σε λιγότερο από 4,5 ώρες από το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στην SITS-ISTR, τα δεδομένα 2.157 ασθενών που έλαβαν θεραπεία μεταξύ των 3 και 4,5 ωρών από το εγκεφαλικό συγκρίθηκαν με αυτά από 6.501 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία σε λιγότερο από 3 ώρες.

Η λειτουργική ανεξαρτησία στους τρεις μήνες (βαθμολογία mRS 0-2) ήταν 36 έναντι 37% (προσαρμοσμένο OR 0,79, 95% CI 0,68–0,92, $p = 0,002$), η θνησιμότητα ήταν 29% έναντι 29,6% (προσαρμοσμένο OR 1,10, 95% CI 0,95–1,28, $p = 0,20$), και η sICH (σύμφωνα με τον ορισμό SITS-MOST) ήταν 2,7% έναντι 1,6% (προσαρμοσμένο OR 1,62, 95% CI 1,12–2,34, $p = 0,01$).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεδομένα μη-τυχαιοποιημένων και μη-συγκριτικών μελετών παρατήρησης από ασθενείς ηλικίας 16-17 ετών που υπέστησαν εγκεφαλικό επεισόδιο και είχαν λάβει επιβεβαιωμένη θεραπεία με αλτεπλάση ελήφθησαν από την καταγραφή SITS-ISTR (Safe Implementation of Treatments in Stroke - International Stroke Thrombolysis Register, ανεξάρτητη, διεθνής καταγραφή). Μεταξύ του 2003 και του τέλους του 2017, 25 συνολικά παιδιατρικοί ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα των 16-17 ετών με επιβεβαιωμένη χρήση αλτεπλάσης καταχωρήθηκαν στην καταγραφή SITS. Η διάμεση δόση αλτεπλάσης που χρησιμοποιήθηκε στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα ήταν 0,9mg/kg (εύρος: 0,83 – 0,99mg/kg). 23 από τους 25 ασθενείς ξεκίνησαν θεραπεία εντός 4,5 ωρών από την εμφάνιση των συμπτωμάτων του εγκεφαλικού (19 εντός 3 ωρών, 4 εντός 3-4,5 ωρών, 1 εντός 5-5,5 ωρών, 1 περιστατικό δεν αναφέρθηκε). Το σωματικό βάρος κυμαινόταν μεταξύ 56-90 kg. Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν υποστεί μέτριο ή μέτριο προς σοβαρό εγκεφαλικό επεισόδιο με διάμεσο NIHSS 9,0 (εύρος 1 – 30) κατά την έναρξη.

Οι βαθμολογίες mRS κατά την 90^η ημέρα ήταν διαθέσιμες για τους 21 από τους 25 ασθενείς. Την 90^η ημέρα, 14/21 ασθενείς είχαν βαθμολογία mRS 0-1 (απουσία συμπτωμάτων ή μη σημαντική αναπηρία) και 5 επιπλέον ασθενείς είχαν mRS=2 (ελαφρά αναπηρία). Αυτό σημαίνει ότι 19/21 (άνω του 90%) ασθενείς είχαν ευνοϊκή έκβαση την ημέρα 90 σύμφωνα με την mRS. Για τους υπόλοιπους 2 ασθενείς αναφέρθηκε έκβαση μέτριας σοβαρής αναπηρίας (mRS=4, n=1), ή θάνατος (mRS=6) εντός 7 ημερών (n=1).

Για 4 ασθενείς δεν αναφέρθηκε βαθμολογία mRS την 90^η ημέρα. Οι τελευταίες διαθέσιμες πληροφορίες έδειξαν ότι 2/4 ασθενείς είχαν mRS 2 την ημέρα 7 και 2/4 ασθενείς ανέφεραν σαφή γενική βελτίωση την ημέρα 7. Δεδομένα ασφάλειας σχετικά με ανεπιθύμητα συμβάντα για αιμορραγίες και οίδημα ήταν επίσης διαθέσιμα στην καταγραφή. Από τους 25 ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα των 16-17 ετών, κανένας δεν εμφάνισε συμπτωματική ενδοκρανιακή αιμορραγία (τύπος ενδοκρανιακής αιμορραγίας PH2). 5 ασθενείς εμφάνισαν εγκεφαλικό οίδημα μετά τη θεραπεία με αλτεπλάση. Για 4/5 ασθενείς με εγκεφαλικό οίδημα αναφέρθηκε βαθμολογία mRS κατά την 90^η ημέρα μεταξύ 0 και 2 ή έδειξαν γενική βελτίωση την 7^η ημέρα μετά τη θεραπεία. Ένας ασθενής είχε mRS=4 (μέτρια σοβαρή αναπηρία) την ημέρα 90. Κανένα περιστατικό δεν είχε θανατηφόρο έκβαση.

Συνοπτικά, αναφέρθηκαν 25 περιστατικά από την καταγραφή SITS ασθενών στην ηλικιακή ομάδα μεταξύ 16 και 17 ετών, με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο οι οποίοι έλαβαν θεραπεία σύμφωνα με την προτεινόμενη για ενήλικες θεραπεία με αλτεπλάση. Αν και το μικρό μέγεθος δείγματος δεν επιτρέπει τη διενέργεια στατιστικής ανάλυσης, τα συνολικά αποτελέσματα υποδεικνύουν θετική τάση με την αντίστοιχη δόση για ενήλικες που χρησιμοποιήθηκε στους ασθενείς αυτούς. Τα δεδομένα δεν φαίνεται να υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο συμπτωματικής ενδοκρανιακής αιμορραγίας ή οιδήματος σε σχέση με τους ενήλικες.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η αλτεπλάση απομακρύνεται γρήγορα από το κυκλοφορούν αίμα (κάθαρση πλάσματος 550-680 ml/min) και μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Ο σχετικός χρόνος ημιζωής α -t_{1/2} είναι 4-5 λεπτά. Αυτό σημαίνει ότι ύστερα από 20 λεπτά, η στάθμη του Actilyse στο πλάσμα, είναι μικρότερη του 10% της αρχικής τιμής. Για την υπολειμματική ποσότητα που παραμένει σε εν τω βάθει διαμερίσματα έχει μετρηθεί χρόνος ημιζωής β -t_{1/2} 40 περίπου λεπτά.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες υποχρόνιας τοξικότητας σε αρουραίους και αρκτόμους (marmosets) δε διαπιστώθηκαν μη

αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε δοκιμασίες μεταλλαξιογονικότητας δε διαπιστώθηκαν ενδείξεις δυνατότητας προκλήσεως μεταλλάξεων.

Σε έγκυα ζώα δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες δράσεις μετά από ενδοφλέβια έγχυση φαρμακολογικός δραστικών δόσεων. Στα κουνέλια, η εμβρυοτοξικότητα (θνησιμότητα εμβρύων, καθυστέρηση ανάπτυξης) προκλήθηκε ύστερα από χορήγηση περισσότερων των 3mg/kg ημερησίως. Στους αρουραίους δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις επί της περι-μετανεογνικής ανάπτυξης ή επί των παραμέτρων γονιμότητας με δόσεις μέχρι 10 mg/kg ημερησίως.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κόνις:

Αργινίνη

Φωσφορικό οξύ (για προσαρμογή pH)

Πολυσορβικό 80

Διαλύτης:

Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Το ανασυσταθέν διάλυμα μπορεί να αραιωθεί περαιτέρω με στείρο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) έως μία ελάχιστη συγκέντρωση αλτεπλάσης 0,2mg/ml.

Δε συνιστάται περαιτέρω αραίωση, χρήση στείρου ενέσιμου ύδατος ή γενικά, χρήση διαλυμάτων υδατανθράκων που προορίζονται για έγχυση π.χ. δεξτρόζη λόγω δημιουργίας αυξημένης θολερότητας του ανασυσταθέντος διαλύματος.

Το Actilyse δε θα πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα είτε στο ίδιο φιαλίδιο έγχυσης είτε στον ίδιο καθετήρα (είτε ακόμα και με ηπαρίνη).

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένα φιαλίδια

3 χρόνια

Ανασυσταθέν διάλυμα

Το ανασυσταθέν διάλυμα έχει αποδειχθεί ότι είναι σταθερό για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C -8°C και για 8 ώρες στους 25°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα μετά την ανασύσταση. Εάν δε χρησιμοποιηθεί άμεσα, ο χρόνος αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες είναι ευθύνη του χρήστη και συνήθως δεν είναι περισσότερο από 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C -8°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κόνις:

Γυάλινα αποστειρωμένα φιαλίδια των 10ml, 20ml ή 50ml σφραγισμένα με αποστειρωμένα και επεξεργασμένα με σιλικόνη γκρίζα πάματα, βουτυλικού τυπου, με καλύπτρες αλουμινίου/ πλαστικού, τύπου flip-off.

Διαλύτης:

Για τις συσκευασίες των 10 mg, 20 mg και 50 mg, το ενέσιμο ύδωρ χρησιμοποιείται για την πλήρωση φιαλιδίων των 10 ml, 20 ml ή 50 ml ανάλογα με το μέγεθος των φιαλιδίων της κόνεως. Τα φιαλίδια που περιέχουν το ενέσιμο ύδωρ είναι πωματισμένα με ειδικά ελαστικά πώματα και σφραγισμένα με καλύπτρες αλουμινίου/πλαστικού, τύπου flip-off.

Σωληνίσκος μεταφοράς (εμπεριέχεται μόνο στις συσκευασίες των 20mg και 50mg).

Συσκευασίες:

10 mg

1 φιαλίδιο με 467 mg κόνι για ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα για έγχυση

1 φιαλίδιο με 10 ml ενέσιμου ύδατος

20 mg

1 φιαλίδιο με 933 mg κόνι για ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα για έγχυση

1 φιαλίδιο με 20 ml ενέσιμου ύδατος

1 σωληνίσκος μεταφοράς

50 mg

1 φιαλίδιο με 2.333 mg κόνι για ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα για έγχυση

1 φιαλίδιο με 50 ml ενέσιμου ύδατος

1 σωληνίσκος μεταφοράς

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Για ανασύσταση μέχρι τελικής συγκέντρωσης αλτεπλάσης 1 mg/ml, ο πλήρης όγκος του διαλύτη, που παρέχεται, θα πρέπει να μεταφερθεί στο φιαλίδιο το οποίο περιέχει την ξηρά κόνι του Actilyse. Για το σκοπό αυτό, περιλαμβάνεται ο σωληνίσκος μεταφοράς στις συσκευασίες των 20 mg και των 50 mg. Για τη συσκευασία των 10 mg, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια σύριγγα.

Για ανασύσταση μέχρι τελικής συγκέντρωσης αλτεπλάσης 2 mg/ml, μόνο η μισή ποσότητα του διαλύτη, που παρέχεται, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί (όπως στον παρακάτω πίνακα). Σε αυτές τις περιπτώσεις, θα πρέπει να χρησιμοποιείται πάντα μια σύριγγα, για τη μεταφορά της απαιτούμενης ποσότητας του διαλύτη στο φιαλίδιο που περιέχει την κόνι Actilyse.

Κάτω από άσηπτες συνθήκες, το περιεχόμενο ενός φιαλιδίου για ένεση Actilyse (10mg ή 20mg ή 50mg) διαλύεται με ενέσιμο ύδωρ σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα για να εξασφαλιστεί μία τελική συγκέντρωση είτε του 1 mg αλτεπλάσης/ml ή των 2 mg αλτεπλάσης/ml:

Actilyse ξηρά ουσία	10mg	20mg	50mg
(α) Όγκος στείρου ενέσιμου ύδατος που προστίθεται στην ξηρά ουσία	10 mL	20 mL	50 mL
Τελική συγκέντρωση:	1mg αλτεπλάση/mL	1mg αλτεπλάση/mL	1mg αλτεπλάση/mL
(β) Όγκος στείρου ενέσιμου ύδατος που προστίθεται στην ξηρά ουσία	5 mL	10 mL	25 mL
Τελική συγκέντρωση:	2mg αλτεπλάση/mL	2mg αλτεπλάση/mL	2mg αλτεπλάση/mL




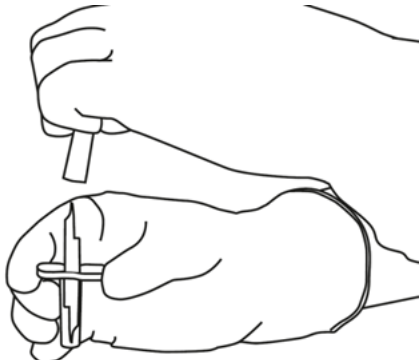
Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει κατόπιν να χορηγείται ενδοφλεβίως. Το ανασυσταθέν διάλυμα 1 mg/mL μπορεί να αραιωθεί περαιτέρω με στείρο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) έως μία ελάχιστη συγκέντρωση των 0,2mg/ml. Μια περαιτέρω αραιώση του ανασυσταθέντος διαλύματος 1 mg/mL με στείρο

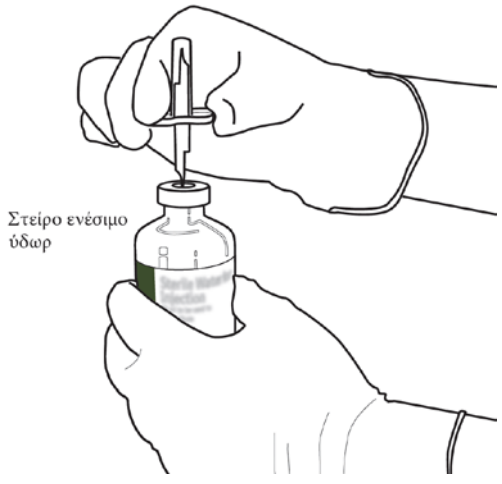

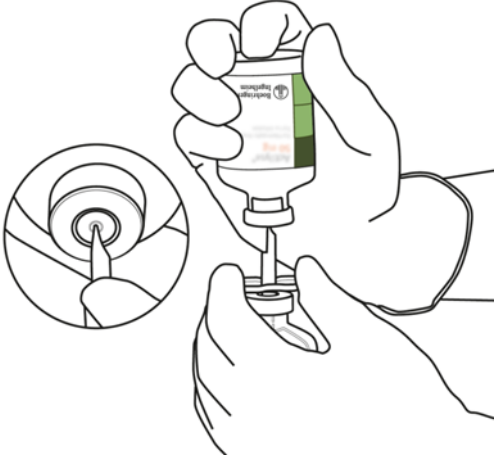


ενέσιμο ύδωρ ή γενικά, με τη χρήση διαλυμάτων υδατανθράκων που προορίζονται για έγχυση π.χ. δεξτρόζη δε συνιστάται. Το Actilyse δε θα πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα στο ίδιο φιαλίδιο της έγχυσης (ούτε ακόμα και με ηπαρίνη).

Για ασυμβατότητες, βλ. παράγραφο 6.2.

Το ανασυσταθέν διάλυμα είναι μόνο για μία χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο διάλυμα ή υπόλειμμα θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Οδηγίες χρήσης για την ανασύσταση του Actilyse

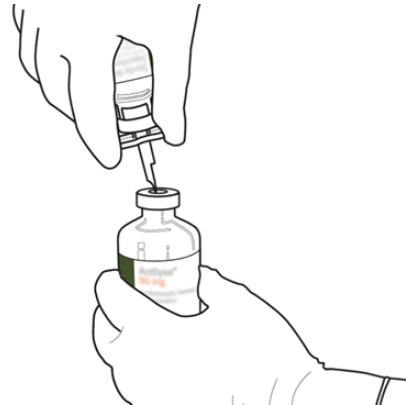
1	<p>Προχωρήστε στην ανασύσταση αμέσως πριν τη χορήγηση.</p>	
2	<p>Αφαιρέστε το προστατευτικό κάλυμμα στα δύο φιαλίδια που περιέχουν το στείρο ύδωρ και την ξηρά ουσία Actilyse σηκώνοντάς τα με τον αντίχειρα.</p>	
3	<p>Σκουπίστε το ελαστικό πάνω μέρος κάθε φιαλιδίου με ένα βαμβάκι με οινόπνευμα.</p>	
4	<p>Αφαιρέστε το κάλυμμά από το σωληνίσκο μεταφοράς*. Μην απολυμάνετε ή αποστειρώσετε το σωληνίσκο μεταφοράς, είναι αποστειρωμένος. Αφαιρέστε το ένα καπάκι.</p>	

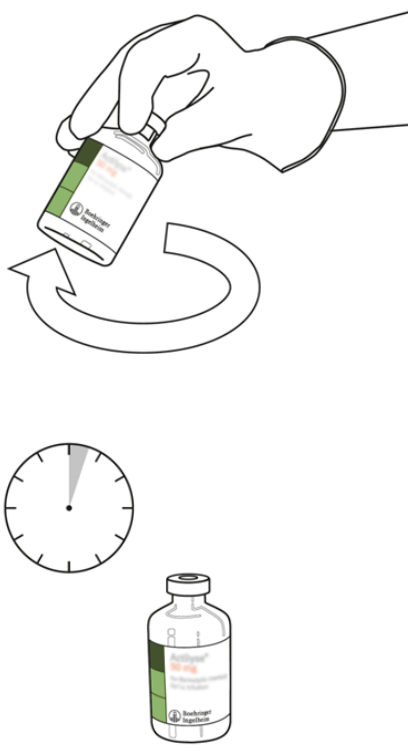
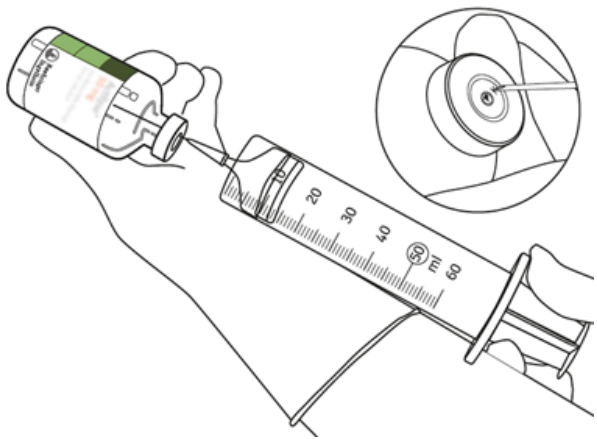
<p>5</p>	<p>Κρατήστε το φιαλίδιο με το στείρο ύδωρ σε όρθια θέση σε μία σταθερή επιφάνεια. Ακριβώς από πάνω, τρυπήστε το ελαστικό πώμα κάθετα στο κέντρο του με το σωληνίσκο μεταφοράς, πιέζοντας απαλά αλλά σταθερά, χωρίς να το στρέψετε.</p>	 <p>Στείρο ενέσιμο ύδωρ</p>
<p>6</p>	<p>Κρατήστε το φιαλίδιο με το στείρο ύδωρ και το σωληνίσκο μεταφοράς σταθερά με το ένα χέρι χρησιμοποιώντας τα δύο πλευρικά πτερύγια.</p> <p>Αφαιρέστε το εναπομένον κάλυμμα στην κορυφή του σωληνίσκου μεταφοράς.</p>	
<p>7</p>	<p>Κρατήστε το φιαλίδιο με το στείρο ύδωρ και το σωληνίσκο μεταφοράς σταθερά με το ένα χέρι χρησιμοποιώντας τα δύο πλευρικά πτερύγια.</p> <p>Κρατήστε το φιαλίδιο με την ξηρά ουσία Actilyse πάνω από το σωληνίσκο μεταφοράς και τοποθετήστε το άκρο του σωληνίσκου μεταφοράς ακριβώς στο κέντρο του πώματος.</p> <p>Πιέστε προς τα κάτω το φιαλίδιο με την ξηρά ουσία ακριβώς πάνω στον σωληνίσκο μεταφοράς, τρυπώντας κάθετα το ελαστικό πώμα και απαλά αλλά σταθερά χωρίς να το στρέψετε.</p>	 <p>Actilyse® (ξηρά ουσία)</p>  <p>Στείρο ενέσιμο ύδωρ</p> 

8 Αναποδογυρίστε τα δύο φιαλίδια και αφήστε το νερό να στραγγίξει τελείως μέσα στην ξηρά ουσία.



9 Αφαιρέστε το άδειο φιαλίδιο με το νερό μαζί με το σωληνίσκο μεταφοράς. Αυτά μπορούν να απορριφθούν.



10	<p>Πάρτε το φιαλίδιο με το ανασυσταθέν Actilyse και περιστρέψτε απαλά για να διαλύσετε τυχόν υπολείμματα σκόνης, αλλά μην το ανακινείτε, καθώς αυτό θα παράξει αφρό.</p> <p>Εάν υπάρχουν φυσαλίδες, αφήστε το διάλυμα σε ηρεμία για λίγα λεπτά ώστε να διαλυθούν.</p>	
11	<p>Το διάλυμα αποτελείται από 1mg/mL Actilyse. Θα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο έως υποκίτρινο και δεν θα πρέπει να περιέχει σωματίδια.</p>	
12	<p>Αφαιρέστε την απαιτούμενη ποσότητα χρησιμοποιώντας μια βελόνα και μια σύριγγα. Μην χρησιμοποιείτε το σημείο διάτρησης για να αποφύγετε την διαρροή.</p>	
13	<p>Χρησιμοποιήστε αμέσως. Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητο διάλυμα.</p>	

(*εάν ο σωληνίσκος μεταφοράς περιλαμβάνεται στο κιτ. Η ανασύσταση μπορεί επίσης να πραγματοποιηθεί με μια σύριγγα και μια βελόνα.)

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα:

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.

Ελληνικού 2

167 77 Ελληνικό

Κύπρος:

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα:

Actilyse 10 mg/vial: 40887/16-5-2016

Actilyse 20 mg/vial: 60405/13/16-5-2016

Actilyse 50 mg/vial: 40886/16-5-2016

Κύπρος:

11853

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:	Actilyse 10 mg/vial: 20 Νοεμβρίου 1991
	Actilyse 20 mg/vial: 7 Μαρτίου 1989
	Actilyse 50 mg/vial: 7 Μαρτίου 1989

Ημερομηνία Ανανέωσης της Άδειας:	Actilyse 10 mg/vial: 16 Μαΐου 2016
	Actilyse 20 mg/vial: 16 Μαΐου 2016
	Actilyse 50 mg/vial: 16 Μαΐου 2016

Κύπρος:

Ημερομηνία Ανανέωσης της Άδειας: 04.03.2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ