

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Actilyse, 50 mg süste- ja infusioonilahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Actilyse 1 viaal pulbrit sisaldab 50 mg (vastab 29 000 000 RÜ) alteplaasi INN. *Alteplasmum*

Alteplaasi toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogia abil, kasutades hiina hamstri munasarja rakuliini. Alteplaasi spetsiifiline aktiivsus firmasises viitematerjalis on 580 000 RÜ/mg. Seda on kinnitanud võrdlus t-PA teise rahvusvahelise WHO standardiga. Alteplaasi spetsiifilise aktiivsuse spetsifikatsioon on 522 000 kuni 696 000 RÜ/mg.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Süste- ja infusioonilahuse pulber ja lahusti.

Pulber on värvitu kuni kahvatukollane lüofilisaat. Lahustatud preparaat on selge ja värvitu või kahvatukollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Äge müokardiinfarkt. Kopsuarteri massiivne trombemboolia. Isheemiline ajuinsult (ägedas staadiumis).

Trombolüütiline ravi ägeda müokardiinfarkti korral

- manustamine 90 minuti jooksul (kiirendatud manustamine) (vt lõik 4.2), kui ravi on võimalik alustada 6 tunni jooksul pärast sümptomite teket;
- manustamine 3 tunni jooksul (vt lõik 4.2), kui ravi alustatakse 6...12 tundi pärast sümptomite teket, kui diagnoos on kindel.

Actilyse vähendab suremust esimese 30 päeva jooksul pärast ägedat müokardiinfarkti.

Trombolüütiline ravi kopsuarteri massiivse trombemboolia korral, millega kaasneb hemodünaamiline ebastabiilsus

Vähimalgi võimalusel tuleb diagnoosi objektiivsete vahendite, nt kopsuarteri angiograafia või mitteinvasiivsete protseduuride nagu tomograafia/skanneerimise abil kinnitada. Kopsuarteri embooliaga seotud suremuse ja hilisema haigestumise kohta ei ole kliinilisi uuringuid teostatud.

Fibrinolüütiline ravi ägeda isheemilise ajuinsuldi korral

Ravi tuleb alustada võimalikult kiiresti 4,5 tunni jooksul pärast ajuinfarkti sümptomite tekkimist ja pärast intrakraniaalse hemorraagia välistamist sobivate kuvamistehnikate abil (nt kraniaalne kompuutertomograafia või muud diagnostilised kuvamismeetodid, mis on tundlikud verejooksu olemasolu suhtes). Ravitoime oleneb ajast, mistõttu varasem ravi suurendab soodsa lõpptulemuse tõenäosust.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Actilyse'i tuleb manustada nii kiiresti kui võimalik pärast sümptomite tekkimist. Kehtivad järgmised annustamisjuhised:

Äge müokardiinfarkt

Annustamine

a) 90 minuti (kiirendatud manustamine) raviskeem ägeda müokardi infarktiga patsientidele, kellel saab alustada ravi esimese 6 tunni jooksul alates sümptomite ilmnemisest.

Patsiendid kehakaaluga ≥ 65 kg:

	Manustatav maht vastavalt alteplaasi kontsentratsioonile	
	1 mg/ml	2 mg/ml
15 mg intravenoosselt boolussüstina, millele järgneb kohe	15 ml	7,5 ml
50 mg intravenoosse infusioonina esimese 30 minutiga, millele järgneb kohe	50 ml	25 ml
35 mg intravenoosne infusioon 60 minuti jooksul, kuni maksimaalse koguannuseni 100 mg	35 ml	17,5 ml

Patsientidel kehakaaluga < 65 kg tuleks koguannust kohandada kehakaalule vastavalt, kasutades järgmist skeemi:

	Manustatav maht vastavalt alteplaasi kontsentratsioonile	
	1 mg/ml	2 mg/ml
15 mg intravenoosse boolussüstina, millele järgneb kohe	15 ml	7,5 ml
0,75 mg/kg järgneva 30 minuti jooksul intravenoosse infusioonina, millele järgneb kohe	0,75 ml/kg	0,375 ml/kg
0,5 mg/kg järgneva 60 minuti jooksul intravenoosse infusioonina	0,5 ml/kg	0,25 ml/kg

b) 3 tunni raviskeem ägeda müokardiinfarktiga patsientidele, kellel alustatakse ravi 6 kuni 12 tundi pärast sümptomite ilmnemist.

Patsiendid kehakaaluga ≥ 65 kg

	Manustatav maht vastavalt alteplaasi kontsentratsioonile	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg intravenoosse boolussüstina, millele järgneb kohe	10 ml	5 ml
50 mg intravenoosse infusioonina esimese tunni jooksul, millele järgneb kohe	50 ml	25 ml
40 mg intravenoosne infusioon 2 tunni jooksul kuni maksimaalse koguannuseni 100 mg	40 ml	20 ml

Patsientidel kehakaaluga < 65 kg:

	Manustatav maht vastavalt alteplaasi kontsentratsioonile	
	1 mg/ml	2 mg/ml

10 mg intravenoosse boolussüstena, millele järgneb kohe	10 ml	5 ml
intravenoosne infusioon 3 tunni jooksul kuni maksimaalse koguannuseni 1,5 mg/kg	1,5 ml/kg	0,75 ml/kg

Toetav ravi: antitrombootiline toetav ravi on soovitatav vastavalt kehtivatele rahvusvahelistele ravijuhenditele ST-segmendi tõusuga müokardiinfarkti patsientide raviks.

Äge massiivne kopsuarteri trombemboolia

Annustamine

Patsientidel kehakaaluga ≥ 65 kg:

Koguannus 100 mg alteplaasi tuleb manustada 2 tunni jooksul. Kõige rohkem kogemusi on järgmise raviskeemiga:

	Manustatav maht vastavalt alteplaasi kontsentratsioonile	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg intravenoosse boolussüstina 1...2 minuti jooksul, millele järgneb	10 ml	5 ml
90 mg intravenoosse infusioonina kahe tunni jooksul kuni maksimaalse koguannuseni 100 mg	90 ml	45 ml

Patsientidel kehakaaluga < 65 kg:

	Manustatav maht vastavalt alteplaasi kontsentratsioonile	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg intravenoosse boolussüstena 1...2 minuti jooksul, millele järgneb kohe	10 ml	5 ml
intravenoosne infusioon 2 tunni jooksul kuni maksimaalse koguannuseni 1,5 mg/kg	1,5 ml/kg	0,75 ml/kg

Toetav ravi: pärast Actilyse ravi tuleb alustada või jätkata hepariinravi, kui APTT väärtus on väiksem kui normi kahekordne ülemine piir. Infusiooni tuleb kohandada nii, et aPTT püsiks 50...70 sekundi vahel (1,5...2,5-kordne referentsväärtus).

Äge isheemiline ajuinsult

Ravi tohib teostada ainult neurovaskulaarseks raviks koolitatud ja selles kogenud arsti vastutusel ja jälgimisel, vt lõik 4.3 ja 4.4.

Actilyse-ravi tuleb alustada võimalikult kiiresti, 4,5 tunni jooksul pärast sümptomite teket (vt lõik 4.4). Hiljem kui 4,5 tundi pärast ajuinfarkti sümptomite algust kaasneb Actilyse'i manustamisega negatiivne kasu ja riski suhe, mistõttu seda ei tohi siis manustada (vt lõik 5.1).

Annustamine

Soovituslik koguannus on 0,9 mg/kg (maksimaalselt 90 mg) alteplaasi, alustades 10%-ga koguannusest, mis manustatakse esialgse intravenoosse boolussüstena, mille järgneb kohe koguannuse ülejäänud osa infusioon 60 minuti jooksul.

ANNUSTAMISSKEEM ÄGEDA ISHEEMILISE INSULDI PUHUL
Kasutades soovitatavat standardset kontsentratsiooni 1 mg/ml, võrdub manustatav kogus (ml) soovitatava annustamisväärtusega (mg)

Kehakaal (kg)	Koguannus (mg)	Boolusannus (mg)	Infusiooniannus* (mg)
40	36,0	3,6	32,4
42	37,8	3,8	34,0
44	39,6	4,0	35,6
46	41,4	4,1	37,3
48	43,2	4,3	38,9
50	45,0	4,5	40,5
52	46,8	4,7	42,1
54	48,6	4,9	43,7
56	50,4	5,0	45,4
58	52,2	5,2	47,0
60	54,0	5,4	48,6
62	55,8	5,6	50,2
64	57,6	5,8	51,8
66	59,4	5,9	53,5
68	61,2	6,1	55,1
70	63,0	6,3	56,7
72	64,8	6,5	58,3
74	66,6	6,7	59,9
76	68,4	6,8	61,6
78	70,2	7,0	63,2
80	72,0	7,2	64,8
82	73,8	7,4	66,4
84	75,6	7,6	68,0
86	77,4	7,7	69,7
88	79,2	7,9	71,3
90	81,0	8,1	72,9
92	82,8	8,3	74,5
94	84,6	8,5	76,1
96	86,4	8,6	77,8
98	88,2	8,8	79,4
100+	90,0	9,0	81,0

*esitatud kontsentratsiooni 1 mg/ml manustamisena püsiinfusioonina 60 minuti jooksul.

Toetav ravi: Selle raviskeemi ohutust ja efektiivsust koos samaaegse hepariini või antiagregandi, nt atsetüülsalitsüülhappe manustamisega esimese 24 tunni jooksul pärast sümptomite tekkimist ei ole piisavalt uuritud. Seetõttu tuleks vältida antiagregandi, nt atsetüülsalitsüülhappe või intravenoosse hepariini manustamist esimese 24 tunni jooksul pärast Actilyse-ravi seoses suurenenud veritsusriskiga. Kui hepariin on näidustatud teistel põhjustel (nt süvaveenide tromboosi profülaktikaks), ei tohi annus ületada 10 000 RÜ ööpäevas, manustatuna subkutaanselt.

Lapsed

Actilyse kasutamisega lastel ja noorukitel on andmed piiratud. Actilyse on vastunäidustatud ägeda isheemilise ajuinsuldi raviks lastel ja alla 16-aastastel noorukitel (vt lõik 4.3). Annus 16...17-aastastel noorukitel on sama nagu täiskasvanutel (vt lõik 4.4 soovitude kohta eelnevate radioloogiliste uuringute puhul).

Manustamisviis

Valmislahus tuleb manustada veeni koheselt peale lahustamist. Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6

Hoiatus

Alteplaasi 2 mg viaalid (Eestis puudub müügiluba) ei ole näidustatud ägeda müokardiinfarkti, ägeda kopsuarteri trombemboolia ega ägeda isheemilise insuldi puhul (vt lõik 4.4)

4.3 Vastunäidustused

Üldiselt ei tohi ühelgi näidustusel Actilyse'i manustada patsientidele, kel on teada ülitundlikkus toimeaine alteplaasi, gentamüsiini (tootmisprotsessi mikrojäägi) või ühegi lõigus 6.1 loetletud abiaine suhtes.

Vastunäidustused ägeda müokardiinfarkti, ägeda massiivse kopsuarteri trombemboolia ja ägeda isheemilise ajuinsuldi korral:

Actilyse on vastunäidustatud juhtudel, kus esineb suurenenud veritsusoht, näiteks:

- märkimisväärne veritsushäire käesolevalt või viimase 6 kuu jooksul;
- teadaolev hemorraagiline diatees;
- patsient saab toimivat suukaudset antikoagulantravi, nt varfariinnaatriumi (INR > 1,3) (vt lõik 4.4);
- hiljutine või praegune tõsine või ohtlik verejooks;
- anamnestiline või kahtlustatav intrakraniaalne hemorraagia;
- kahtlustatav subarahnoidaalne hemorraagia või aneurüsmist tekkinud subarahnoidaalne hemorraagiline seisund;
- anamneesis kesknärvisüsteemi kahjustus (nt kasvaja, aneurüsm, intrakraniaalne või lülisamba operatsioon);
- hiljutine (viimase 10 päeva jooksul) kardiopulmonaalne elustamine, sünnitus, hiljutine tsentraalse veresoone (rangluualuse veeni, kägiveeni) punktsioon;
- tõsine ravile allumatu arteriaalne hüpertensioon;
- bakteriaalne endokardiit, perikardiit;
- äge pankreatiit;
- dokumenteeritud haavandiline mao-sooletrakti haigus viimase 3 kuu jooksul, söögitoru veenilaiendid, arteriaalne aneurüsm, arterio-venoosne anomaalia;
- veritsusohuga seotud uudismoodustis;
- rasked maksahaigused, sh maksapuudulikkus, tsirroos, portaalhüpertensioon (söögitoru veenilaiendid) ja äge hepatiit;
- suurem kirurgiline operatsioon või märkimisväärne trauma viimase 3 kuu jooksul.

Täiendavad vastunäidustused ägeda müokardiinfarkti korral:

- kui anamneesis on hemorraagiline insult või teadmata etioloogiaga insult;
- anamneesis on isheemiline insult või transitoorne ajuisheemia (TAI) viimase 6 kuu jooksul, välja arvatud käesolev äge isheemiline insult viimase 4,5 tunni jooksul.

Täiendavad vastunäidustused ägeda massiivse kopsuarteri trombemboolia korral:

- kui anamneesis on hemorraagiline insult või teadmata etioloogiaga insult;
- anamneesis on isheemiline insult või transitoorne ajuisheemia (TAI) viimase 6 kuu jooksul, välja arvatud käesolev äge isheemiline insult viimase 4,5 tunni jooksul.

Täiendavad vastunäidustused ägeda isheemilise ajuinsuldi korral on:

- olukord, mil ajuisheemia sümptomid algasid rohkem kui 4,5 tundi enne infusiooni algust või esinevad sümptomid, mille tekkeaeg ei ole teada ning võib olla rohkem kui 4,5 tundi tagasi (vt lõik 5.1);
- väiksem neuroloogiline defitsiit või sümptomid taandusid kiiresti enne infusiooni algust;
- kliiniliselt (nt NIHSS>25) ja/või vastavate neuroradioloogiliste uuringute abil diagnoositud äge ajuinfarkt;
- krambid insuldi alguses;
- KT skaneeringus ilmnenud intrakraniaalne hemorraagia (IKH);
- sümptomid, mis viitavad subarahnoidaalsele hemorraagiale, isegi kui KT skaneering on normaalne;
- hepariini manustamine 48 tunni jooksul enne insuldi teket ja osalise aktiveeritud

- trombolüütiline/fibrinolüütiline ravi; trombolüütiline ravi (APPT) tõus;
- kombinatsioon põetud insuldist ja suhkurdiabeedist;
- anamneesis insult viimase kolme kuu jooksul;
- trombotsüütide arv alla 100 000/mm³;
- süstoolne vererõhk >185 mmHg või diastoolne >110 mmHg või agressiivse ravi (i/v manustamine) rakendamise vajadus vererõhu vähendamiseks nendes piiridesse;
- vere glükoositaseme <50 mg/dl või >400 mg/dl (<2,8 mM või 22,2 mM).

Kasutamine lastel ja noorukitel

Actilyse on vastunäidustatud ägeda isheemilise ajuinsuldi raviks alla 16-aastastel lastel (16...17-aastaste noorukite kohta vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälitatavus/Tuvastatavus

Biooloogiliste ravimpreparaatide tuvastatavuse parandamiseks tuleb patsiendi toimikus registreerida manustatud ravimi tootjanimi ja partii number.

Trombolüütiline/fibrinolüütiline ravi vajab adekvaatset järelevalvet. Actilyse'i võib ordineerida ainult selliste arstide vastutusel ja järelevalve all, kes on koolitatud ja kogunud trombolüütilise ravi kasutamises ja kelle käsutuses on vastava ravi monitooringuks vajalikud seadmed. Soovitatakse, et Actilyse manustamise ajal oleksid kõigis olukordades kättesaadavad standardsed elustamisvahendid ja farmakoteraapia.

Ülitundlikkus

Actilyse'i manustamisega seotud immuunvahendatud ülitundlikkusreaktsioonid võivad olla põhjustatud toimeaine alteplaasi, gentamütsiini (tootmisprotsessi mikrojääk), mis tahes selles ravimis sisalduva abiaine või Actilyse'i pulbri klaasviaali korgi, mis sisaldab naturaalselt kummi (lateksi derivaat), poolt. Pärast ravi ei ole täheldatud püsivat antikehade moodustumist rekombinantse inimkoe tüüpi plasminogeeni aktivaatori molekuli suhtes. Puudub süstemaatiline kogemus Actilyse'i uuesti manustamisega.

Samuti esineb mitteimmunoloogiliste mehhanismide poolt esile kutsutud ülitundlikkusreaktsioonide risk.

Angioödeem on Actilyse'i kasutamisel kõige sagedamini teatatud ülitundlikkusreaktsioon. Angioödeemi risk võib olla suurem kasutamisel ägeda isheemilise ajuinsuldi näidustusel ja/või samaaegse ravi korral AKE-inhibiitoritega (vt lõik 4.5). Actilyse'i kasutamisel registreeritud näidustustel tuleb patsiente jälgida angioödeemi suhtes kogu infusiooni aja jooksul ja kuni 24 h jooksul pärast infusiooni.

Raske ülitundlikkusreaktsiooni (nt angioödeem) tekkimisel tuleb infusioon lõpetada ning kohe alustada sobivat ravi. See võib hõlmata intubatsiooni.

Veritsus

Actilyse-ravi ajal kõige sagedamini täheldatud tüsistuseks on olnud veritsus. Samaaegne antikoagulatsioon hepariiniga võib soodustada veritsust. Kuna fibriin lahustub Actilyse-ravi ajal, võivad esineda veritsused hiljutistest punktsiooni kohtadest. Seega on trombolüütilise ravi ajal vaja tähelepanelikult jälgida kõiki potentsiaalseid veritsuskohti (sh kateetri sisseviimise, arterio- ja venotoomia ning nõelapunktsiooni kohti). Actilyse-ravi ajal tuleb vältida jäikade kateetrite ja lihasesiseste süstete kasutamist ning patsiendi mittevajalikku puudutamist. Potentsiaalselt ohtliku veritsuse, eriti ajuhemorraagia esinemisel tuleb fibrinolüütiline ravi kohe katkestada ning kaasuv hepariini manustamine lõpetada. Üldiselt siiski ei ole vaja hüübimistegurite asendust lühikese poolväärtusaja ja süsteemsetele hüübimisteguritele avalduva minimaalse toime tõttu. Enamikku veritsusega patsientidest saab ravida trombolüütilise ja antikoagulatiivse ravi katkestamise ning vere mahu asendamise abil ning veritsevale soonele manuaalset survet avaldades. Kui 4 tunni jooksul veritsuse algusest on manustatud hepariini, tuleb kaaluda protamiini manustamist. Mõnel patsiendil, kel ei õnnestu saada ravivastust neile konservatiivsetele meetmetele, võib olla näidustatud

ülekandepärraate ettevaatlik kasutamine. Tuleb kaaluda krüopretsipitaadi, värskel külmutatud plasma ja trombotsüütide ülekannet, kusjuures igale manustamisele peab järgnema uus kliiniline ja laboratoorne hindamine. Krüopretsipitaadi infusiooni puhul on soovitatav fibrinogeeni sihttase 1 g/l. Viimase alternatiivina on saadaval antifibrinolüütilised ained.

Eakatel patsientidel esineb kõrgem intrakraniaalse hemorraagia risk, mistõttu neil patsientidel tuleb hoolikalt hinnata riski/kasu suhet.

Nagu kõigi trombolüütikumide korral, tuleb ka Actilyse-ravi hoolikalt kaaluda, et tasakaalustada potentsiaalset veritsusohu loodetava kasuga järgmistel olukordades:

- hiljutised väikesed traumad nagu biopsiad, suurte veresoonte punktsioonid, intramuskulaarsed süstid, elustamiseks vajalik südamemassaaž;
- kõrgehemorraagiariskiga seisundid, mis ei ole märgitud lõigus 4.3.

Suukaudset antikoagulantravi saavad patsiendid:

Actilyse'i kasutamist võib kaaluda, kui antikoagulandi viimase annuse suurus või selle manustamisest möödunud aeg muudab jääkefektiivsuse ebatõenäoliseks, mida kinnitab(kinnitavad) vastava(te) pärraadi(pärraate) hüübimisvastase toime sobiv(ad) test(id), mis välistab(välistavad) igasuguse kliiniliselt olulise toime hüübivussüsteemile (nt K-vitamiini antagonistide puhul $INR \leq 1,3$ või muu(d) asjakohane(asjakohased) test(id) teiste suukaudsete antikoagulantide puhul on allpool vastava normi ülemist piiri).

Lapsed

Actilyse'i kasutamise kogemus on lastel ja noorukitel piiratud.

Kaalutledes Actilyse kasutamist ägeda isheemilise ajuinsuldi raviks hoolikalt valitud 16...17-aastastel patsientidel, tuleb individuaalselt võrrelda ravist loodetavat kasu võimaliku riskiga ning vajadusel arutada patsiendi ja tema vanema/hooldajaga. 16...17-aastaseid noorukeid tuleb ravida vastavalt antud juhiste, mis on mõeldud kasutamiseks täiskasvanutel pärast radioloogilisi uuringuid, et välistada imiteeritud ajuinsulti ning kinnitada neuroloogilisele defitsiidile vastava arteri oklusiooni (vt lõik 5.1).

Ägeda müokardiinfarkti ja ägeda massiivse kopsuarteri emboolia ravis tuleb täiendavalt arvestada veel järgmisi hoiatusi:

Ei tohi manustada suuremaid kui 100 mg alteplaasi annuseid, kuna suuremate annustega on kaasnenud täiendav intrakraniaalse verejooksu riski tõus. Seetõttu tuleb eriti tähelepanelikult jälgida, et alteplaasi infusiooni annus oleks selline, nagu kirjeldatud lõigus 4.2.

Oodatavat terapeutilist kasu tuleb eriti hoolikalt kaaluda võimaliku riskiga, iseäranis patsientidel, kelle süstoolne vererõhk on >160 mm/Hg (vt lõik 4.3), ja eakatel, kuna sellised patsiendid on enim ohustatud intratserebraalsest hemorraagiast. Kuna terapeutiline kasu on positiivne ka eakatel patsientidel, tuleb kasu ja riski suhet hoolikalt hinnata.

GPIIb/IIIa antagonistid:

Samaaegne GPIIb/IIIa antagonistide kasutamine suurendab veritsusohu.

Täiendavad hoiatused ägeda müokardiinfarkti puhul

Arütmiaid:

Koronaarne trombolüüs võib põhjustada arütmiaid, millega kaasneb reperfusioon.

Reperfusiooniarütmiaid võivad põhjustada südameseiskust, olla eluohtlikud ning vajada tavapärase arütmiaavastaste ravimeetodite kasutamist.

Trombemboolia:

Trombolüütikumide kasutamine võib tõsta trombemboolsete juhtude (nt mitraalstenoosi või kodade virvendusarütmia) riski vasaku südamepoole trombiga patsientidel.

Ägeda isheemilise insuldi ravis tuleb täiendavalt arvestada järgmisi hoiatusi

Ettevaatusabinõud kasutamisel:

Ravi tohib teostada ainult neurovaskulaarseks raviks koolitatud ja selles kogenud arsti vastutusel ja jälgimisel. Ravinäidustuse kinnitamiseks võib sobivuse korral kaaluda kaugdiagnostiliste meetmete kasutamist (vt lõik 4.1).

Erihoiatused / vähenenud kasu/riski suhtega seisundid:

Intratserebraalne hemorraagia kujutab endast kõige olulisemat kõrvaltoimet ägeda isheemilise ajuinsuldi ravis (kuni 15% patsientidest ilma igasuguse üldsuremuse tõusuta ja ilma igasuguse üldsuremuse ja raske puude kombinatsiooni olulise tõusuta, st modifitseeritud Rankin'i skaala [mRS] skoor 5 ja 6).

Võrreldes teiste näidustustega, on insuldi ravi Actilyse'iga oluliselt suurema riskiga intrakraniaalsete hemorraagiatega tekkeks, kuna veritsus tekib ülekaalukalt infarkti piirkonnas. See puudutab eriti järgmisi olukordi:

- kõik juhud, mis on loetletud lõigus 4.3 ja üldiselt kõik juhud, mis on seotud kõrge hemorraagia tekkeriskiga;
- vastavalt ajuinsuldi sümptomite tekkest ravi alustamiseni kulunud ajale väheneb loodetav kliiniline efektiivsus. Seega ei tohi Actilyse-ravi alustamisega viivitada.
- suurem risk intratserebraalseks hemorraagiaks on eelnevalt atsetüülsalitsüülhappega ravitud patsientidel, eriti kui Actilyse-raviga on viivitatud;
- võrreldes nooremate patsientidega, võib eakatel (üle 80-aastastel) esineda mingil määral halvem lõpptulemus, vaatamata ravile. Neil esinevad suurema tõenäosusega ka raskemad ajuinsuldid, millega kaasneb intratserebraalse hemorraagia kõrgem absoluutne risk pärast trombolüüsi, võrreldes kergemate insultidega pärast trombolüüsi või trombolüseerimata patsientidel. Siiski olemasolevad andmed näitavad, et Actilysest saadav kasu üle 80-aastastel patsientidel on väikesem kui noorematel. Actilyset võib kasutada üle 80-aastastel patsientidel individuaalse kasu/riski suhte alusel (vt lõik 5.1). Eakaid patsiente tuleb raviks väga ettevaatlikult valida, arvestades nii nende üldseisundit kui neuroloogilist staatust.
- Ravi efektiivsus on väiksem ajuinsuldi anamneesiga patsientidel (vt ka lõik 4.3) või neil, kellel kaasub teadaolevalt ravile allumatu diabeet, mistõttu neil patsientidel peetakse kasu/riski suhet vähem soodsaks, kuid siiski positiivseks.
- Väga kerge insuldiga patsientidel ületavad riskid loodetava kasu (vt lõik 4.3).
- Väga raske ajuinsuldiga patsientidel kaasneb kõrgem intratserebraalse hemorraagia ja surma risk, mistõttu neid ei tohi ravida (vt lõik 4.3).
- Laialdaste infarktidega patsiendid on enim ohustatud halvast lõpptulemusest, sh rasket hemorraagiast ja surmast. Sellistel patsientidel tuleb loodetava kasu ja võimaliku riski suhet põhjalikult kaaluda.
- Ajuinsuldi patsientidel väheneb hea lõpptulemuse tõenäosus vastavalt sümptomite tekkest ravi alustamiseni kulunud ajale, kõrgemale vanusele, insuldi raskusastmele ja kõrgematele vereglükoosi tasemetele hospitaliseerimisel, samas kui raske puude ja surma või sümptomaatilise intrakraniaalse verejooksu tõenäosus suureneb, olenemata ravist.

Ravi ei tohi alustada hiljem kui 4,5 tundi pärast sümptomite teket ebasoodsa kasu/riski suhte tõttu, mis põhineb peamiselt järgneval:

- aja möödudes vähenevad positiivsed ravitoimed
- eriti eelneva atsetüülsalitsüülhappe (ASH) raviga patsientidel tõuseb suremuse määr
- suureneb sümptomaatilise hemorraagia risk

Vererõhu jälgimine

Ravimi manustamisel ja kuni 24 tunni jooksul on vaja vererõhku jälgida; kui süstoolne rõhk >180 mmHg või diastoolne >105 mmHg, soovitatakse intravenooset antihüpertensiivset ravi.

Teised erihoiatused:

Isheemilise piirkonna reperfusioon võib põhjustada insuldikoldes ajuturse. Kõrgenenud hemorraagiariski tõttu ei tohi alustada ravi trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoritega varem kui 24 tundi pärast trombolüüsi alteplaasi abil.

Alteplaasipreparaadi sobivat tugevust tuleb valida hoolikalt ja vastavalt kavatsetud kasutusele. Alteplaasi 2 mg tugevus (Eestis puudub müügiluba) ei ole näidustatud ägeda müokardiinfarkti, ägeda kopsuarteri trombemboolia ega ägeda isheemilise insuldi puhul (väga suure ala-annustamise riski tõttu). Neil näidustustel kasutamiseks on 10, 20 või 50 mg tugevused.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Formaalseid koostoime uuringuid Actilyse'i ja teiste ravimitega, mida tavaliselt manustatakse ägeda müokardiinfarktiga patsientidele, ei ole läbi viidud.

Verehüübivust/trombotsüütide funktsiooni mõjustavad ravimid

Hemorraagia tekkerisk tõuseb kumariini derivaatide, suukaudsete antikoagulantide, trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorite, fraktsioneerimata hepariini või madala molekulaaruga hepariini (MMKH) või verehüübivust mõjustavate toimeainete manustamisel (enne Actilyse-ravi, selle ajal või 24 tunni jooksul pärast ravi) (vt lõik 4.3).

AKE inhibiitorid

Samaaegne ravi AKE- inhibiitoritega võib suurendada ülitundlikkusreaktsiooni esinemissagedust (vt lõik 4.4).

Samaaegne kasutamine GPIIb/IIIa antagonistidega suurendab veritsusriski.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Actilyse kasutamise kohta rasedatel on andmed piiratud. Mittekliinilistes uuringutes, milles kasutati alteplaasi suuremates annustes kui raviannused inimesel, täheldati loote ebaküpsust ja/või lootetoksilisust, mis kaasnesid ravimi teadaoleva farmakoloogilise aktiivsusega. Alteplaasi ei peeta teratogeenseks (vt lõik 5.3).

Ägeda, eluohtliku haiguse korral tuleb loodetavat kasu võrrelda potentsiaalse ohuga.

Imetamine

Ei ole teada, kas alteplaas eritub inimese rinnapiima.

Fertiilsus

Actilyse kohta puuduvad fertiilsusega seotud kliinilised andmed. Alteplaasiga läbiviidud mittekliinilised uuringud ei näidanud kahjulikke toimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Actilysega kaasnevaks kõige sagedamaks kõrvaltoimeks on veritsus erinevates vormides, millest tuleneb hematokriti ja/või hemoglobiini väärtuste langus.

Allpool loetletud kõrvaltoimed on liigitatud vastavalt esinemissagedusele ja organsüsteemi klassile. Esinemissageduse rühmad on defineeritud vastavalt järgnevale tavale:

Väga sage ($\geq 1/10$);

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$);

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$);

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$);

Väga harv ($< 1/10\ 000$);

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Peale ajuhemorraagia, mida täheldati kui kõrvaltoimet insuldi ravimisel, ja reperfusiooniarütmiate, mis olid kõrvaltoimeteks ägeda müokardiinfarkti ravimisel, ei ole mingit meditsiinilist alust arvata, et Actilyse kõrvaltoimete kvalitatiivne ja kvantitatiivne profiil ägeda massiivse kopsuarteri trombemboolia või ägeda isheemilise ajuinsuldi ravimisel erineks kõrvaltoimete profiilist ägeda müokardiinfarkti näidustusel.

Tabel 1 Kõrvaltoimed ägeda müokardiinfarkti, ägeda massiivse kopsuarteri trombemboolia ja ägeda isheemilise insuldi puhul

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime
Verejooks	
väga sage	intratserebraalne hemorraagia on ägeda isheemilise insuldi ravi olulisim kõrvaltoime kõik veritsused, sh käesolevas tabelis märgitud, nt IKH ja mitte-IKH
sage	intratserebraalne hemorraagia (nt ajuhemorraagia, ajuhematoom, hemorraagiline insult, insuldi transformeerumine hemorraagiliseks, koljusisene hematoom, subarahnoidaalhemorraagia) ägeda müokardiinfarkti ja ägeda massiivse kopsuarteri trombemboolia ravis neeluverejooks seedetrakti veritsus (nt maoverejooks, maohaavandi veritsus, pärasooleverejooks, veriokse, veriroe, suu limaskestast veritsus, igemeveritsus) ekhümoos urogenitaalverejooks (nt hematuuria, kuseteede veritsus) süstekoha veritsus (punktsioonikoha veritsus, kateteriseerimiskoha hematoom, kateteriseerimiskoha veritsus)
aeg-ajalt	kopsuverejooks (nt hemoptüüs, hemotooraks, hingamisteede verejooks) ninaverejooks kõrvaverejooks
harv	silma hemorraagia perikardiaalne verejooks retroperitoneaalverejooks (nt retroperitoneaalhematoom)
teadmata***	parenhümatooossete organite verejooks (nt maksaverejooks)
Immuunsüsteemi häired	
harv	ülitundlikkusreaktsioonid (nt lööve, urtikaaria, bronhospasm, angioödem, hüpotensioon, šokk)*
väga harv	raske anafülaksia
Närvisüsteemi häired	
väga harv	epilepsiahoog, krampid, afaasia, kõnehäire, deliirium, äge ajusündroom, erutus seisund, segasus seisund, depressioon, psühhos, mis sageli seotud kaasuvate isheemiliste või hemorraagiliste tserebrovaskulaarsete juhtumitega
Südame häired**	
väga sage	retsidiveeruv isheemia / stenokardia, hüpotensioon ja südamepuudulikkus / kopsuturse

sage	kardiogeenne šokk, südameseiskumine ja reinfarkt
aeg-ajalt	reperfusiooniarütmiaid (nt arütmia, ekstrasüstolid, esimese astme AV-blokaad kuni täieliku atrioventrikulaarblokaadini, kodade virvendus / laperdus, bradükardia, tahhükardia, ventrikulaarne arütmia, ventrikulaarne tahhükardia / fibrillatsioon, elektromehhaaniline dissotsiatsioon [EMD]) mitraalregurgitatsioon, kopsuarteri trombemboolia, muu süsteemne trombemboolia / aju trombemboolia, vatsakeste vaheseina defekt
Vaskulaarsed häired	
harv	Embolism (trombootiline emboliseerumine), mis võib viia vastavate tagajärgedeni organites
Seedetrakti häired	
harv	iiveldus
teadmata***	oksendamine
Uuringud	
aeg-ajalt	vererõhu langus
teadmata***	kehatemperatuuri tõus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	
teadmata***	rasvemboolia (kolesterooli kristallide embol), mis võib põhjustada vastavaid tagajärgi sellest puudutatud organites.
Kirurgilised ja meditsiinilised protseduurid	
teadmata***	vereülekanded (vajalikud)

*Vt lõigud 4.4 ja 4.5.

**Südame häired

Nagu ka teiste trombolüütikumide puhul, on ülalpool vastavas lõigus kirjeldatud juhtumitest raporteeritud kui müokardiinfarkti ja / või trombolüütikumide manustamise järgsetest seisunditest. Need südame häired võivad olla eluohtlikud ja lõppeda surmaga.

***Esinemissageduse arvestamine

Seda kõrvaltoimet on täheldatud müügiloa järgselt. 95%-lise kindlusega ei ole esinemissageduse kategooria kõrgem kui „harv“, kuid võib olla madalam. Täpne esinemissageduse hinnang on võimatu, kuna kõrvaltoimet ei esinenud 8299 patsiendiga läbiviidud uuringu andmebaasis.

Surma ja püsivat puuet on registreeritud patsientidel, kes on läbinud insuldi (sh koljusisese verejooksu) ja muud rasked veritsusepisoodid.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Maksimaalse soovitusliku annuse ületamisel tõuseb intrakraniaalse verejooksu risk.

Vaatamata suhtelisele fibriini-spetsiifilisusele, võib üleannus põhjustada kliiniliselt olulist fibrinogeeni või teiste hüübimissüsteemi komponentide hulga langust.

Ravi

Enamikel juhtudel on piisav oodata pärast Actilyse-ravi lõppu nende faktorite füsioloogilist regenereerumist. Kui siiski on tegemist tõsiste veritsustega, võib teha värske külmutatud plasma ülekandeid ja vajadusel manustada sünteetilisi antifibrinolüütilisi vahendeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: tromboosivastased ained, ATC-kood: B01AD02

Toimemehhanism

Actilyse'i toimeaine alteplaas on rekombinantne inimkoe tüüpiline plasminogeeni aktivaator, glükoproteiin, mis aktiveerib plasminogeeni otseselt plasmiiniks. Manustamisel intravenoosselt, jääb see suhteliselt inaktiivseks veres tsirkuleerima. Seondudes fibriniga ta aktiveerub, indutseerides plasminogeeni muutumist plasmiiniks, mis viib fibrinikämbu lahustumisele.

Farmakodünaamilised toimed

Alteplaasi suhtelise fibrinospetsiifilisuse tõttu kaasneb 100 mg annusega 4 tundi pärast manustamist tsirkuleeriva fibrinogeeni taseme tagasihoidlik langus kuni 60%-le, mis tõuseb tavaliselt 24 tunni pärast tagasi rohkem kui 80%-le. Plasminogeen ja alfa-2-antiplasmiin langevad 4 tunni pärast vastavalt umbes 20%-le ja 35%-le ning siis tõusevad 24 tunniga uuesti rohkem kui 80%-le. Märkimisväärset ja pikaajalist tsirkuleeriva fibrinogeeni taseme langust võib näha vaid vähestel patsientidel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Uuringus, mis hõlmas üle 40 000 patsiendi ägeda müokardiinfarktiga (GUSTO), langetas 100 mg Actilyse'i manustamine 90 minuti jooksul koos i/v hepariini infusiooniga suremust 30 päeva pärast (6,3%), võrreldes streptokinaasi kasutamisega – 1,5 milj RÜ 60 minuti jooksul koos s/c või i/v hepariiniga (7,3%). Actilyse'iga ravitud patsientide infarktkoldega seotud veresoonte läbitavus 60 ja 90 minutit pärast trombolüüsi oli parem kui streptokinaasi kasutamise puhul. Erinevus puudus 180 minuti möödudes või hiljem.

Võrreldes trombolüüsiravi mittesaanud patsientidega, on 30-päeva-suremus väiksem.

Väheneb α -hüdoksübutüraatdehüdrogenaasi vabanemine. Üldine vatsakeste funktsioon ja regionaalne vatsakeste seina liikuvus oli vähem kahjustatud, võrreldes trombolüütilist ravi mitte saanud patsientidega.

Äge müokardiinfarkt

Platseeboga kontrollitud uuring 100 mg Actilyse'i manustamisega 3 tunni jooksul (LATE) näitas, et platseeboga võrreldes väheneb 30-ne päeva suremus, kui ravi alustati 6...12 tundi pärast sümptomite teket. Selgete infarkti tunnustega juhtudel võib ravi alustamine kuni 24 tundi pärast sümptomite teket viia veel positiivsete tulemusteni.

Äge massiivne kopsuarteri trombemboolia

Patsientidel, kellel esineb ägeda massiivse kopsuarteri trombembooliaga kaasuv hemodünaamiline ebastabiilsus, põhjustab Actilyse'iga teostatud trombolüütiline ravi kiiret trombi suuruse vähenemist ja kopsuarteri rõhu langust. Andmed suremuse kohta puuduvad.

Ägeda isheemilise ajuinsuldiga patsiendid

Kahes Ameerika Ühendriikides läbi viidud uuringus (NINDS A/B) saavutati alteplaasiga oluliselt suuremal osal patsientidest soodne lõpptulemus, võrreldes platseeboga (puuet ei jäänud või see oli minimaalne). Neid leide kinnitati ECASS III uuringus (vt alljärgnevat lõiku) pärast seda, kui vahepeal kahes Euroopa uuringus ja täiendavas Ameerika Ühendriikide uuringus, mille foon ei vastanud põhiolemuselt käibelolevale EL tooteinformatsioonile, ei õnnestunud saada vastavaid tõendeid.

ECASS III uuring oli Euroopas läbi viidud platseebokontrollitud topeltpime uuring, millesse olid kaasatud patsiendid, kel oli ägedast ajuinfarktist möödunud 3...4,5 tundi. Ajuinfarkti raviks manustamine ECASS III uuringus oli kooskõlas Actilyse'i Euroopa ravimiomaduste kokkuvõtte näidustusega, välja arvatud ravi alustamise intervalli ülemine piir, st 4,5 tundi. Esmane tulemusnäitaja oli puue 90 päeva pärast, mis oli jaotatud soodsaks (modifitseeritud Rankini skaala [mRS] 0...1) või ebasoodsaks (mRS 2...6) lõpptulemuseks. Kokku randomiseeriti 821 patsienti (418 alteplaasile / 403

platseebole). Soodne lõpptulemus esines rohkem alteplaasi (52,4%) kui platseebo (45,2%; riskisuhe [OR] 1,34; 95% CI [usaldusintervall] 1,02...1,76; P=0,038) rühmas. Igasuguse intrakraniaalse hemorraagia (ICH) / spontaanse ajusisese hemorraagia (SICH) esinemissagedus oli alteplaasi puhul kõrgem kui platseebo puhul (igasugune ajusisene hemorraagia 27,0% vs 17,6%, p=0,0012; spontaanse ajusisene hemorraagia ECASS III definitsiooni järgi 2,4% versus 0,2%, p=0,008). Suremus oli madal ning mitte oluliselt erinev alteplaasi (7,7%) ja platseebo (8,4%; P=0,681) võrdluses. ECASS III alarühmade tulemused kinnitavad, et pikem ajuinfarkti tekke ja ravi alustamise vaheline aeg (OTT) on seotud kõrgema suremuse ja sümptomitega intrakraniaalse hemorraagia riskiga. ECASS III tulemused näitavad positiivset kliinilist puhaskasu Actilyse'i puhul 3...4,5 tunnilise ajavahemiku sees, kusjuures kogutud andmed näitavad, et kliiniline puhaskasu ei ole alteplaasi puhul soodne enam pärast 4,5 tundi.

Actilyse'i ohutus ja efektiivsus ägeda isheemilise insuldi ravimisel kuni 4,5 tunni jooksul insuldi tekkest ravi alustamiseni (OTT) on hinnatud jätkuva registreerimise kaudu (SITS-ISTR: trombolüüsi ohutu teostamise andmed insuldi registris). Selles vaatlevas uuringus võrreldi ohutustulemust 0...3 tunni pärast ravi saanud 21 566 patsiendil 2 376 patsiendi andmetega, kes said ravi 3...4,5 tundi pärast ägeda isheemilise insuldi teket. Selgus, et sümptomaatilise intrakraniaalse hemorraagia esinemissagedus (vastavalt SITS-MOST määratlusele) oli kõrgem 3...4,5-tunnilise (2,2%) kui kuni 3-tunnilise ajaintervalli puhul (1,7%). Suremuse määrad olid 3 kuu pärast sarnased, võrreldes 3...4,5-tunnilist ajaintervalli (12,0%) ja 0...3,0-tunnilist ajaintervalli (12,3%) korrigeerimata OR 0,97 (95% CI: 0,84...1,13; p=0,70) ja korrigeeritud OR 1,26 (95% CI: 1,07...1,49; p=0,005) puhul. SITS'i vaatlusandmed pakuvad kliinilise uuringu kinnitust *ajuinfarkti algusest ravi alguseni kulunud aja* (OTT) kohta, mis on tähtsaks lõpptulemuse ennustajaks pärast ägeda ajuinfarkti ravi alteplaasiga.

Eakad (>80-aastased)

Alteplaasravi kasu ja riski hindamiseks >80-aastaste patsientidel kasutati 6756 patsiendiga (kaasatud olid ka >80-aastased) läbiviidud iga patsiendi individuaalsetele andmetele kohandatud metaanalüüsi, mis põhines üheksal randomiseeritud uuringul, milles võrreldi alteplaasi ja platseebot, või avatud kontrolluuringut. Ajuinsuldi hea lõpptulemuse tõenäosus (mRS 0...1 90-ndal/180-ndal päeval) oli suurem ja ravist saadi suuremat kasu, kui ravi algas kõigis vanuserühmades varem (koostoitmete p-väärtus 0,0203), ning see ei olenenud vanusest.

Alteplaasravi toime oli sarnane kuni 80-aastastel [keskmine ravi viibimine 4,1 tundi: 990 2512-st (39%) alteplaasiga ravitud vs 853 2515-st (34%) kontrollisikut saavutasid insuldi hea lõpptulemuse 90-/180-ndaks päevaks: OR 1,25; 95% CI 1,10...1,42] ja vähemalt 80-aastastel [keskmine ravi viibimine 3,7 tundi: 155 879-st (18%) alteplaasiga ravitud vs 112 850-st (13%) kontrollisikut saavutasid insuldi hea lõpptulemuse: OR 1,56; 95% CI 1,17...2,08].

Üle 80-aastastest patsientidest, keda raviti alteplaasiga mitte rohkem kuni 3 tunni jooksul, saavutati hea lõpptulemus 55-l 302-st (18,2%) vs 30-l 264-st (11,4%) kontrollisikul (OR 1,86; 95% CI 1,11...3,13), ning neist, keda raviti alteplaasiga 3...4,5 tunni jooksul, saavutati hea lõpptulemus 58-l 342-st (17,0%) ja kontrollisikutest 50-l 364-st (13,7%) (OR 1,36; 95% CI (0,87...2,14).

7 päeva jooksul esines 2. tüüpi parenhümatoosne verejooks 231 patsiendil 3391-st (6,8%) alteplaasi rühma patsientidest ja 44-l (13%) inimesel 3365-st kontrollisikust (OR 5,55; 95% CI 4,01...7,70). Letaalse lõppega 2. tüüpi tüüpi parenhümatoosne verejooks esines 7 päeva jooksul 91 patsiendil (2,7%) alteplaasi rühma patsientidest ja 13-l (0,4%) inimesel kontrollrühmast (OR 7,14; 95% CI 3,98...12,79).

Üle 80-aastastest inimestest, keda raviti alteplaasiga, esines 7 päeva jooksul fataalne intrakraniaalne hemorraagia 32-l 879-st (3,6%) vs 4-l kontrollisikul 850-st (0,5%) (OR 7,95; 95% CI 2,79...22,60).

Kokku 8658-st üle 80-aastasest patsiendist, kes said ravi <4,5 tunni jooksul pärast ajuinsuldi teket SITS-ISTR uuringus, võrreldi 2157 patsiendi andmeid, keda raviti 3...4,5 tunni jooksul pärast insulti, nende 6501 patsiendi andmetega, kes said ravi enne 3 tundi. Kolmekuuline funktsionaalne sõltumatus (mRS skoor 0...2) oli 36 vs 37% (kohandatud OR 0,79; 95% CI 0,68...0,92), suremus 29,0% vs 29,6% (kohandatud OR 1,10; 95% CI 0,95...1,28) ja sICH (vastavalt SITS-MOST määratlusele) 2,7% vs 1,6% (kohandatud OR 1,62; 95% CI 1,12...2,34).

Lapsed

SITS-ISTR (Safe Implementation of Treatment in Stroke – International Stroke Thrombolysis Register/ravi ohutu täideviimine ajuinsuldi puhul – rahvusvaheline trombolüüsi register, sõltumatu rahvusvaheline register) andmebaasist saadi mitterandomiseeritud ja mittevõrdlevad vaatlusandmed 16...17-aastaste insuldipatsientide kohta, kellele oli kinnitatud alteplaasravi. Vahemikus 2003. aastast kuni 2017. aasta lõpuni registreeriti SITIS registrisse kokku 25 kinnitatud alteplaasraviga pediaatrilist patsienti vanuses 16...17 aastat. Selles vanuserühmas kasutatud alteplaasi mediaanannus oli 0,9 mg/kg (vahemikus 0,83...0,99 mg/kg). 25 patsiendist 23-l alustati ravi 4,5 tunni jooksul pärast insuldi sümptomite teket (19-l 3 h jooksul; 4-l 3...4.5 h jooksul; 1-l 5...5,5 h jooksul; 1 juhtu ei registreeritud). Patsientide kehakaal oli vahemikus 56...90 kg. Enamikul patsientidest esines mõõduka raskusega või mõõdukas kuni raske ajuinsult, mille NIHSS mediaanskoor oli alguses 9,0 (vahemikus 1...30).

90. päeva mRS skoorid saadi 21 patsiendilt 25-st. 90-ndal päeval oli 14 patsiendil 21-st mRS skoor 0...1 (puudusid sümptomid või oluline puue) ja 5 patsiendil esines mRS = 2 (kerge puue). See tähendab, et mRS alusel saavutasid 19 patsienti 21-st (üle 90%) 90. päevaks soodsa lõpptulemuse. Ülejäänud 2 patsiendil oli registreeritud kas lõpptulemus mõõdukalt raske puudega (mRS=4; n=1) või surm 7 päeva jooksul (n=1).

Neljal patsiendil ei registreeritud 90. päeva mRS skoori. Viimane olemasolev informatsioon näitas, et 2 patsiendil 4-st oli 7. päeval mRS 2 ja 2 patsiendil 4-st registreeriti 7. päeval selge globaalne paranemine. Registris olid saadaval ka hemorraagiat ja turset puudutavate kõrvaltoimete ohutusandmed. Vanuserühmas 16...17 eluaastat ei esinenud 25 patsiendist mitte ühelgi sümptomaatilist ajuhemorraagiat (sICH, ICH verejooksu tüüp PH2). 5 juhul tekkis pärast alteplaasravi ajuturse. Neljal ajutursega patsiendil 5-st oli kas registreeritud 90. päeva mRS vahemikus 0...2 või esines globaalne paranemine 7. päeval pärast ravi. Ühel patsiendil registreeriti 90. päeval mRS=4 (mõõduka raskusega puue). Ühelgi juhul ei esinenud letaalset lõpptulemust.

Kokkuvõttes oli SITIS registris 25 kannet 16...17-aastaste ägeda isheemilise ajuinsuldiga patsientide kohta, keda oli ravitud vastavalt täiskasvanute kohta antud soovitudele alteplaasiga. Ehkki valimi piiratus eeldaks statistilist analüüsi, näitavad üldtulemused neil patsientidel positiivset trendi vastavate täiskasvanuile mõeldud annustega. Andmetest ei ilmne sümptomaatilise ajuhemorraagia ega –turse riski tõusu, võrreldes täiskasvanutega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Actilyse eemaldub kiiresti ringlevast verest ja metaboliseerub peamiselt maksas (plasma kliirens 550...680 ml/min). Plasma poolväärtusaeg (α -faas) on 4...5 minutit. See tähendab, et 20 minuti pärast on plasmas alles vähem kui 10% algannusest. β -faasi poolväärtusaeg on ligikaudu 40 minutit.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Subkroonilise toksilisuse uuringus rottidel ja küünisahvidel ei esinenud ootamatuid kõrvaltoimeid. Mutageensele toimele viitavaid märke ei leitud.

Farmakoloogiliselt toimivate annuste i.v. infundeerimisel tiinetele loomadele ei ilmnenud teratogeenset toimet. Küülikutel ilmnnes embrüotoksilisus (embrüoletaalsus, kasvu aeglustumine) annustel üle 3 mg/kg/ööpäevas. Annused kuni 10 mg/kg/ööpäevas ei tekitanud rottidel muutusi peri-/postnataalses arengus ega sigivuse parameetrites.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber:

Arginiin

Fosforhape (pH kohandamiseks)

Polüsorbaat 80

Lahus:

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Valmislahust võib lahjendada steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega kuni minimaalse kontsentratsioonini 0,2 mg alteplaasi/ml.

Täiendavat lahjendamist, süstevee kasutamist lahjenduseks või üldiselt, süsivesikute, nt dekstroosi infusioonilahuste kasutamist ei soovitata, kuna see suurendab valmislahuse hägusust.

Actilyse'i ei tohi segada teiste ravimitega, ei samas infusiooniviaalis ega veenitees (ka mitte hepariiniga).

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid

3 aastat.

Valmislahus

Valmislahuse stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °...8 °C ja 8 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine/manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pulber:

50 ml steriilsed klaasviaalid, mis on suletud steriilse silikoniseeritud halli butüül-tüüpi korkidega millel on alumiiniumist/plastikust klõpsulgurid.

Lahusti:

Süstevesi on 50 ml viaalides. Süstevee viaalid on suletud kummikorkide ja alumiinium/plastik klõpsulguritega.

Ülekande kanüül

1 viaal 2333 mg (sellest 50 mg toimeainet) pulbriga süste- ja infusioonilahuse valmistamiseks.

1 viaal 50 ml lahustiga süstelahuse valmistamiseks.

1 ülekande kanüül.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Saavutamaks lõplikku kontsentratsiooni 1 mg alteplaasi/ml, tuleb kogu süstelahuse viaali sisu viia Actilyse pulbri viaali. Selleks on lisatud 50 mg pakendile üks ülekande kanüül, mida tuleks kasutada.

Lahustamiseks lõpliku kontsentratsioonini 2 mg alteplaasi/ml tuleb kasutada ainult poolt kaasasolevast lahustist (nagu näidatud tabelis allpool). Sellistel juhtudel tuleb vajaliku koguse lahusti üleviimiseks Actilyse pulbrit sisaldavasse viaali alati kasutada süstalt.

Aseptilistes tingimustes lahustatakse Actilyse süsteviaali sisu süsteveega, nagu näidatud järgnevas tabelis, et saada lõplik kontsentratsioon kas 1 mg alteplaasi/ml või 2 mg alteplaasi/ml:


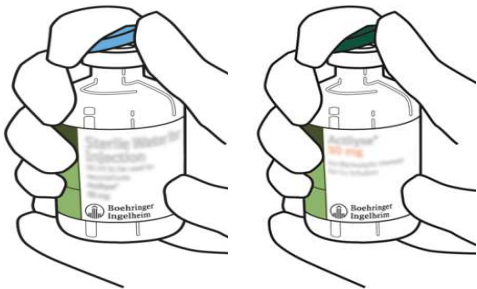
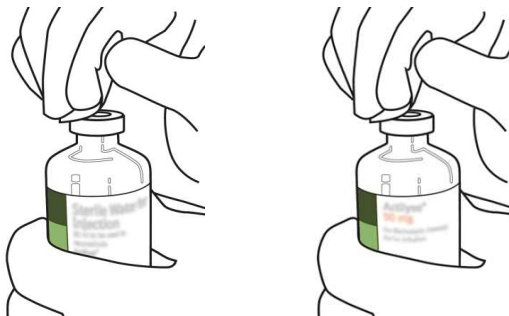
Actilyse pulber	50 mg
(a) Pulbrile lisatava steriliseeritud süstevee kogus	50 ml
Lõplik kontsentratsioon:	1 mg alteplaasi/ml
(b) Pulbrile lisatava steriliseeritud süstevee kogus	25 ml
Lõplik kontsentratsioon:	2 mg alteplaasi/ml

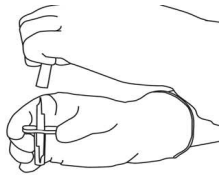
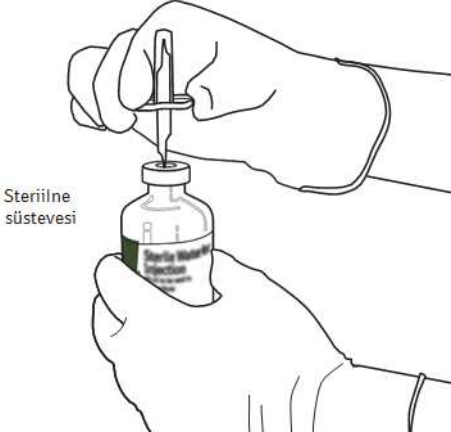
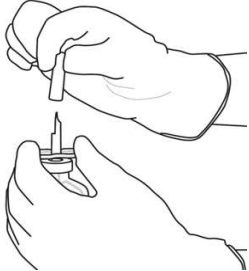
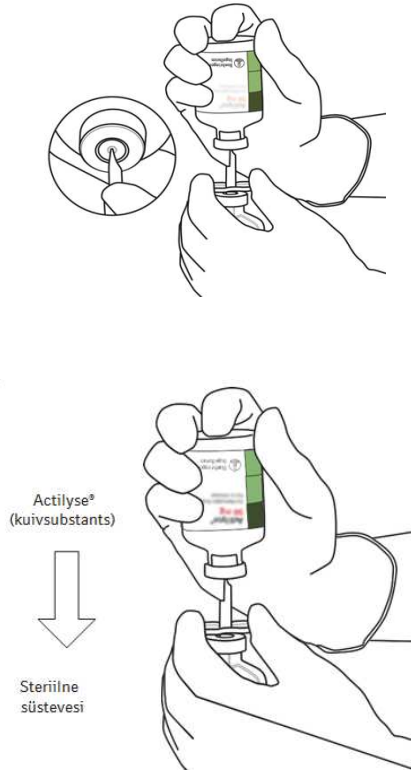
Valmislahus tuleb seejärel manustada veeni. Valmislahust 1 mg/ml võib täiendavalt lahjendada steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega kuni minimaalse kontsentratsioonini 0,2 mg/ml, kuna ei saa välistada valmislahuse hägususe esinemist. Valmislahuse 1 mg/ml täiendavat lahjendamist steriliseeritud süsteveega või üldiselt, süsivesikute, nt dekstroosi infusioonilahuste kasutamist ei soovitata, kuna suureneb valmislahuse hägususe moodustumine. Actilyse'i ei tohi segada teiste ravimpreparaatidega ühes infusiooniviaalis (isegi mitte hepariiniga).

Sobimatuse kohta vt lõik 6.2.

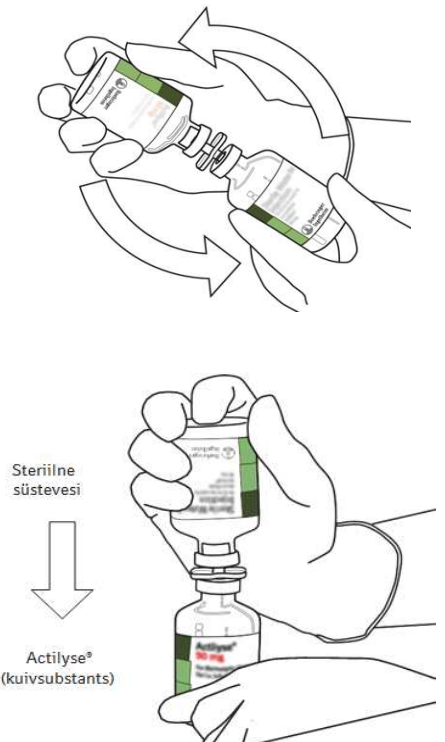
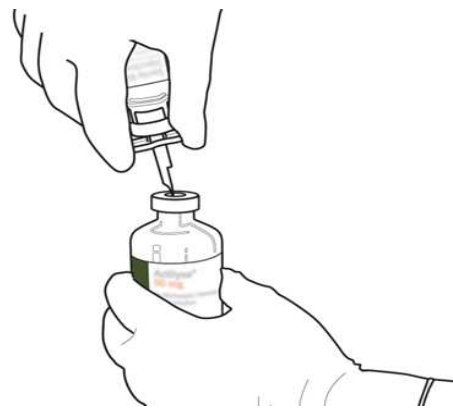
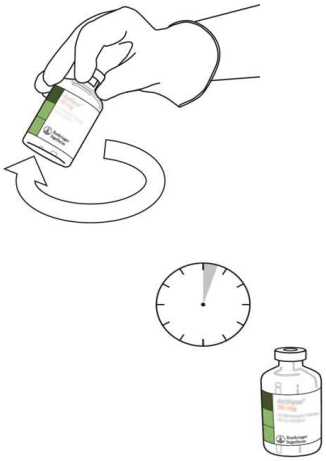
Valmislahus on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata lahus või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

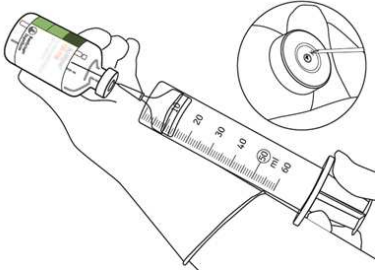
Actilyse manustamiskõlblikuks muutmise juhised

1	Valmistage lahus vahetult enne manustamist.	
2	Eemaldage mõlema – steriilse süstevee ja Actilyse pulbri viaali kaitsekorgid, lükates need pöidla abil üles.	
3	Desinfitseerige mõlema viaali kummikorgid.	

4	<p>Eemaldage ülekande kanüüli ümbris. Ärge desinfitseerige ega steriliseerige ülekande kanüüli, sest see on steriilne. Eemaldage ühe otsa kate.</p>	
5	<p>Asetage steriilse süstevee viaal stabiilsele pinnale püstiasendisse. Torgake ülekande kanüül otse ülevalt läbi kummikorgi keskosa, vajutades õrnalt, kuid kindlalt, seejuures keeramata.</p>	
6	<p>Hoidke steriilse süstevee viaali ja ülekande kanüüli ühe käega kindlalt kahest külgmisest tiivast.</p> <p>Eemaldage ülekande kanüüli teisest otsast allesjäänud kate.</p>	
7	<p>Hoidke steriilse süstevee viaali ja ülekande kanüüli ühe käega kindlalt kahest külgmisest tiivast.</p> <p>Hoidke Actilyse pulbri viaali ülekande kanüüli kohal ning asetage ülekande kanüüli ots täpselt korgi keskosale.</p> <p>Suruge pulbri viaal otse ülalt alla ülekande kanüülile, torgates õrnalt ja kindlalt ning ilma keeramata vertikaalselt läbi kummikorgi.</p>	

--	--	--

<p>8</p>	<p>Pöörake viaalid vastupidisesse asendisse ning laske veel täielikult pulbri viaali voolata.</p>	
<p>9</p>	<p>Eemaldage tühi süstevee viaal koos ülekande kanüüliga.</p> <p>Need võib hävitada.</p>	
<p>10</p>	<p>Võtke Actilyse'i valmislahusega viaal ja keerutage seda õrnalt, et lahustuks kogu allesjäänud pulber, kuid ärge raputage, kuna see tekitab vahtu.</p> <p>Kui lahuses on mulle, laske sellel mõne minuti jooksul segamatult seista, et mullid kaoksid.</p>	

11	Valmislahus sisaldab 1 mg alteplaasi/ml. See peab olema läbipaistev ja värvitu või kahvatukollane ning selles ei tohi olla mingeid osakesi.	
12	<p>Eemaldage nõela ja süstla abil vajalik kogus.</p> <p>Lekke vältimiseks ärge kasutage ülekande kanüüli läbitorke kohta.</p>	
13	<p>Kasutage kohe.</p> <p>Hävitage kasutamata jäänud lahus.</p>	

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
 Ingelheim am Rhein, Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

111995

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21.12.2000
 Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23.11.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Jaanuar 2020