

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ACTILYSE® 50 mg flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her flakon, 50 mg rekombinant insan doku tipi plazminojen aktivatörü (rt-PA) = Alteplaz (INN) içerir (29.000.000 IU'ye karşılık gelir).

Alteplaz, Çin hamsteri over hücre dizisi kullanılarak, rekombinant DNA tekniğiyle üretilmektedir. Alteplaz şirket içi referans materyalinin spesifik aktivitesi 580.000 IU/mg'dır. Bu değer t-PA'nın ikinci uluslararası DSÖ standardıyla karşılaştırılarak doğrulanmıştır. Alteplazın spesifik aktivitesi için spesifikasyonu 522.000 - 696.000 IU/mg'dır.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için, Bölüm 6.1.'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon ve infüzyonluk solüsyon için toz ve çözücü.

Toz, renksiz ile soluk sarı renkte liyofilize kek şeklindedir. Sulandırılarak hazırlanan preparat berrak ve renksiz ile soluk sarı bir solüsyondur.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

##### Akut miyokard enfarktüsünün trombolitik tedavisi:

- 90 dakikalık (hızlandırılmış) doz rejimi (Bkz. Bölüm 4.2.): Tedaviye semptomların başlangıcını izleyen 6 saat içinde başlanabilen hastalarda,

- 3 saatlik doz rejimi (Bkz. Bölüm 4.2.): Tedaviye semptomların başlangıcından sonraki 6-12 saatte başlanabilen hastalarda, tanının net bir şekilde doğrulanmış olması koşuluyla.

ACTILYSE'in akut miyokard enfarktüslü hastalarda 30 günlük mortaliteyi azalttığı kanıtlanmıştır.

##### Hemodinamik instabilite ile birlikte olan akut masif akciğer embolisinin trombolitik tedavisi:

Teşhis mümkün olduğunca, pulmoner anjiyografi gibi objektif yöntemler ya da akciğer taraması gibi non-invazif yöntemler ile doğrulanmalıdır.

Akciğer embolisine ilişkin mortalite ve geç dönemli morbidite üzerindeki pozitif etkilere yönelik kanıt bulunmamaktadır.

#### Akut iskemik inmenin fibrinolitik tedavisi:

Tedavi, inme semptomlarının ortaya çıkmasından sonraki 4,5 saat içinde mümkün olduğu kadar kısa sürede ve intrakraniyal hemorajinin uygun görüntüleme yöntemleriyle (örneğin, bilgisayarlı beyin tomografisi ya da hemoraji varlığına duyarlı başka bir diyagnostik görüntüleme yöntemiyle) dışlanmasından sonra başlatılmalıdır. Tedavinin etkisi zamana bağlıdır; bu nedenle daha erken uygulanan bir tedavi olumlu sonuç alma olasılığını artırır.

#### **4.2. Pozoloji ve uygulama şekli**

##### **Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:**

ACTILYSE semptomların başlangıcından sonra mümkün olan en erken zamanda uygulanmalıdır. Aşağıdaki doz kılavuzları geçerlidir.

#### Akut miyokard enfarktüsü

##### *Pozoloji*

a) Tedaviye, semptomların başlangıcını izleyen 6 saat içinde başlanabilen akut miyokard enfarktüsü hastalarında, 90 dakikalık (hızlandırılmış) doz rejimi

Vücut ağırlığı  $\geq 65$  kg olan hastalarda:

	Alteplaz konsantrasyonuna göre uygulanması gereken hacim	
	1 mg/mL	2 mg/mL
İntravenöz bolus olarak 15 mg, hemen sonrasında ise	15 mL	7,5 mL
İlk 30 dakika boyunca sabit hızla infüzyon şeklinde 50 mg, hemen sonrasında ise	50 mL	25 mL
60 dakika boyunca sabit hızla intravenöz infüzyon şeklinde 35 mg, maksimum toplam doz olan 100 mg'a ulaşıncaya kadar	35 mL	17,5 mL

Vücut ağırlığı  $<65$  kg olan hastalarda toplam doz, aşağıdaki tablo doğrultusunda vücut ağırlığına göre ayarlanmalıdır:

	Alteplaz konsantrasyonuna göre uygulanması gereken hacim	
	1 mg/mL	2 mg/mL
İntravenöz bolus olarak 15 mg, hemen sonrasında ise	15 mL	7,5 mL
İlk 30 dakika boyunca sabit hızla intravenöz infüzyon şeklinde 0,75 mg/kg vücut ağırlığı (va), hemen sonrasında ise	0,75 mL/kg va	0,375 mL/kg va
60 dakika boyunca sabit hızla intravenöz infüzyon şeklinde 0,5 mg/kg vücut ağırlığı (va)	0,5 mL/kg va	0,25 mL/kg va

b) Tedaviye, semptomların başlangıcını izleyen 6-12 saat arasında başlanabilen akut miyokard enfarktüsli hastalarda, 3 saatlik doz rejimi

Vücut ağırlığı  $\geq 65$  kg olan hastalarda:

	Alteplaz konsantrasyonuna göre uygulanması gereken hacim	
	1 mg/mL	2 mg/mL
İntravenöz bolus olarak 10 mg, hemen sonrasında ise	10 mL	5 mL
İlk saat boyunca sabit hızla intravenöz infüzyon şeklinde 50 mg, hemen sonrasında ise	50 mL	25 mL
2 saat boyunca sabit hızla intravenöz infüzyon şeklinde 40 mg, maksimum toplam doz olan 100 mg'a ulaşıncaya kadar.	40 mL	20 mL

Vücut ağırlığı  $< 65$  kg olan hastalarda:

	Alteplaz konsantrasyonuna göre uygulanması gereken hacim	
	1 mg/mL	2 mg/mL
İntravenöz bolus olarak 10 mg, hemen sonrasında ise	10 mL	5 mL
3 saat boyunca, sabit hızla bir intravenöz infüzyon, maksimum toplam doz 1,5 mg/kg va değerine ulaşıncaya kadar	1,5 mL/kg va	0,75 mL/kg va

*Yardımcı tedavi:* ST yükselmeli miyokard enfarktüsü olan hastaların tedavisine yönelik güncel uluslararası kılavuzlar doğrultusunda, yardımcı antitrombotik tedavi uygulaması önerilmektedir.

#### *Uygulama şekli*

Sulandırılarak hazırlanmış çözelti intravenöz yoldan uygulanmalı ve hazırlanan çözelti derhal kullanılmalıdır.

2 mg'lık alteplaz flakonları bu endikasyonda kullanım için endike değildir. Sulandırma / uygulama öncesi talimatlar için Bkz. Bölüm 6.6.

#### Akut masif akciğer embolisi

#### *Pozoloji*

Vücut ağırlığı  $\geq 65$  kg olan hastalarda:

Toplam doz olan 100 mg alteplaz, 2 saat içinde uygulanmalıdır. En fazla deneyim aşağıdaki doz rejimi ile mevcuttur:

	Alteplaz konsantrasyonuna göre uygulanması gereken hacim	
	1 mg/mL	2 mg/mL
1-2 dakikalık intravenöz bolus şeklinde 10 mg, hemen sonrasında ise	10 mL	5 mL
2 saat boyunca sabit hızla intravenöz infüzyon şeklinde 90 mg, maksimum toplam doz olan 100 mg'a ulaşıncaya kadar	90 mL	45 mL

Vücut ağırlığı <65 kg olan hastalarda:

	Alteplaz konsantrasyonuna göre uygulanması gereken hacim	
	1 mg/mL	2 mg/mL
1-2 dakikalık intravenöz bolus şeklinde 10 mg, hemen sonrasında ise	10 mL	5 mL
2 saat boyunca sabit hızla intravenöz infüzyon, maksimum toplam doz 1,5 mg/kg va değerine ulaşıncaya kadar	1,5 mL/kg va	0,75 mL/kg va

*Yardımcı tedavi:* ACTILYSE tedavisinden sonra, aPTT değerleri normalin üst sınırının 2 katından daha düşük bir değere döndüğünde, heparin tedavisine başlanmalıdır (ya da yeniden devam edilmelidir). İnfüzyon, aPTT değerini 50 – 70 saniye (referans değer 1,5-2,5 katı) arasında tutacak şekilde ayarlanmalıdır.

#### *Uygulama şekli*

Sulandırılarak hazırlanmış çözelti intravenöz yoldan uygulanmalı ve hazırlanan çözelti derhal kullanılmalıdır.

2 mg'lık alteplaz flakonları bu endikasyonda kullanım için endike değildir. Sulandırma / uygulama öncesi talimatlar için Bkz. Bölüm 6.6.

#### Akut iskemik inme

Tedavi, sadece, nörovasküler bakımda eğitimli ve deneyimli bir doktorun sorumluluğu ve takibi altında gerçekleştirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3. ve 4.4.).

ACTILYSE ile tedavi semptomların ortaya çıkmasından sonraki 4,5 saat içinde, mümkün olan en erken zamanda başlatılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4). İnme semptomlarının ortaya çıkmasını takiben 4,5 saat geçtikten sonra ACTILYSE uygulamasıyla ilişkili negatif bir yarar/risk oranı vardır ve bu nedenle bu durumda uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 5.1).

### Pozoloji

Önerilen toplam doz, 0,9 mg alteplase/kg vücut ağırlığıdır (maksimum 90 mg). Uygulamaya toplam dozun %10'u intravenöz bolus şeklinde verilerek başlanır, hemen arkasından, toplam dozun kalan kısmı, 60 dakika boyunca intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır.

AKUT İSKEMİK İNME İÇİN DOZ TABLOSU			
Önerilen 1 mg/mL standart konsantrasyonunun kullanılmasıyla uygulanacak hacim (mL), önerilen doz değerine (mg) eşittir			
<u>Ağırlık</u> <u>(kg)</u>	<u>Toplam doz</u> <u>(mg)</u>	<u>Bolus doz</u> <u>(mg)</u>	<u>İnfüzyon dozu*</u> <u>(mg)</u>
40	36	3,6	32,4
42	37,8	3,8	34
44	39,6	4	35,6
46	41,4	4,1	37,3
48	43,2	4,3	38,9
50	45	4,5	40,5
52	46,8	4,7	42,1
54	48,6	4,9	43,7
56	50,4	5	45,4
58	52,2	5,2	47
60	54	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	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	63,2
80	72	7,2	64,8
82	73,8	7,4	66,4
84	75,6	7,6	68
86	77,4	7,7	69,7
88	79,2	7,9	71,3
90	81	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	9	81

\* Sabit hızda infüzyon şeklinde 1 mg/mL konsantrasyonda 60 dakika süreyle verilir.

### Yardımcı tedavi:

Bu rejimin, semptomların ortaya çıkmasından sonraki ilk 24 saat içinde eş zamanlı heparin veya asetilsalisilik asit gibi platelet agregasyon inhibitörleri ile birlikte uygulanmasının güvenilirlik ve etkililiği yeterince araştırılmamıştır. Bu nedenle, hemorajik riskin artmasına bağlı olarak, ACTILYSE tedavisinden sonraki ilk 24 saat içinde heparin veya asetilsalisilik

asit gibi platelet agregasyon inhibitörlerinin uygulanmasından kaçınılmalıdır. Eğer başka endikasyonlar nedeniyle heparin kullanılması gerekiyorsa (örneğin, derin ven trombozunun önlenmesi), deri altına uygulanan günlük doz 10.000 Uluslararası Ünite'yi aşmamalıdır.

#### *Uygulama şekli*

Sulandırılarak hazırlanmış çözelti intravenöz yoldan uygulanmalı ve hazırlanan çözelti derhal kullanılmalıdır.

2 mg'lik alteplaz flakonları bu endikasyonda kullanımı için endike değildir. Sulandırma / uygulama öncesi talimatlar için Bkz. Bölüm 6.6.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Böbrek yetmezliği:**

Özel veri bulunmamaktadır.

##### **Karaciğer yetmezliği:**

ACTILYSE, şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu durumlarında kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3.).

##### **Pediyatrik popülasyon:**

ACTILYSE'in çocuklarda ve ergenlerdeki kullanımı ile ilgili sınırlı deneyim vardır. ACTILYSE' in çocuklar ve 16 yaşından küçük ergenlerde akut inme tedavisinde kullanılması kontrendikedir (Bkz. Bölüm. 4.3). 16-17 yaşındaki ergenler için doz, yetişkinlerinki ile aynıdır (Önceden uygulanması gereken görüntüleme teknikleri ile ilgili öneriler için Bkz. Bölüm 4.4.).

##### **Geriyatrik popülasyon:**

ACTILYSE, 80 yaşın üzerindeki hastalarda, bireysel yarar-risk değerlendirmesi yapılarak kullanılabilir (Bkz. Bölüm 5.1). İleri yaştaki hastalar, hastanın genel sağlığı ve nörolojik durumu göz önüne alınarak dikkatle seçilmelidir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1' de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

#### Akut miyokard enfarktüsü, akut masif akciğer embolisi ve akut iskemik inme için kontrendikasyonlar:

ACTILYSE, aşağıdakiler gibi kanama riski yüksek olan olgularda kontrendikedir:

- Halen var olan veya son 6 ay içindeki önemli kanama bozukluğu
- Bilinen hemorajik diyatez
- Etkin bir oral antikoagülan tedavisi alan hastalar (örneğin, INR>1,3 ile varfarin sodyum) (Bkz. Bölüm 4.4.)
- Halen var olan ya da yakın zamanlarda ortaya çıkmış şiddetli veya tehlikeli kanama
- Bilinen intrakraniyal kanama öyküsü ya da kuşkusu
- Subaraknoid kanama kuşkusu ya da anevrizma nedeniyle subaraknoid kanamadan sonraki durum
- Herhangi bir santral sinir sistemi harabiyeti öyküsü (örneğin, neoplazma, anevrizma, intrakraniyal veya spinal cerrahi)
- Yakınlarda geçirilmiş (10 günden daha kısa) travmatik eksternal kalp masajı, obstetrik

- doğum, üzerine kompres uygulanamayan bir kan damarına yakınlarda girilmiş olması (örneğin, vena subklavya ya da vena jugularis ponksiyonu)
- Kontrol edilemeyen şiddetli arteriyel hipertansiyon
  - Bakteriyel endokardit, perikardit
  - Akut pankreatit
  - Son 3 ay içinde, belgelendirilmiş ülseratif gastrointestinal hastalık, özofagus varisleri, arteriyel anevrizmalar, arteriyel/venöz malformasyonlar
  - Kanama riski artmış neoplazmalar
  - Karaciğer yetmezliği, siroz, portal hipertansiyon (özofagus varisleri) ve aktif hepatit dahil şiddetli karaciğer hastalığı
  - Son 3 ay içinde geçirilmiş büyük ameliyat ya da önemli travma

Akut miyokard enfarktüsünde ek kontrendikasyonlar:

- Bilinen herhangi bir hemorajik inme öyküsü ya da nedeni bilinmeyen inme öyküsü
- Son 4,5 saat içinde ortaya çıkan mevcut akut iskemik inme hariç, son 6 ay içinde bilinen iskemik inme veya geçici iskemik atak (GİA) öyküsü

Akut masif pulmoner embolizmde ek kontrendikasyonlar:

- Bilinen herhangi bir hemorajik inme öyküsü ya da nedeni bilinmeyen inme öyküsü
- Son 4,5 saat içinde ortaya çıkan mevcut akut iskemik inme hariç, son 6 ay içinde bilinen iskemik inme veya geçici iskemik atak (GİA) öyküsü

Akut iskemik inmede ek kontrendikasyonlar:

- İskemik atak semptomlarının infüzyonun başlamasından 4,5 saatten daha uzun bir süre önce ortaya çıkması durumu ya da semptomların ortaya çıkış zamanının bilinmediği ve 4,5 saatten daha uzun bir süre önce olma olasılığının bulunduğu durumlar (Bkz. Bölüm 5.1)
- İnfüzyonun başlatılmasından önce, hızlı bir iyileşme gösteren minör nörolojik kayıplar ya da semptomlar
- Klinik olarak (örneğin, Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skoru (NIHSS)>25) ve/veya uygun görüntüleme teknikleriyle değerlendirildiği şekliyle, şiddetli inme
- İnme başlangıcında nöbet
- BT taramasında intrakraniyal kanama kanıtı (İKK)
- BT taraması normal olsa bile, subaraknoid kanamayı düşündüren semptomlar
- Önceki 48 saat içinde heparin uygulaması ve laboratuvar için normalin üst sınırını aşan bir tromboplastin zamanı
- Diyabet hastalarında önceden geçirilmiş inme öyküsü
- Son 3 ay içinde geçirilmiş inme öyküsü
- $100.000/mm^3$ ' ten daha düşük trombosit sayısı
- Sistolik kan basıncının  $>185$  mm Hg veya diyastolik kan basıncının  $>110$  mm Hg olması ya da kan basıncını bu limitlere düşürmek için agresif tedavi (intravenöz farmakoterapi) gerekliliği
- Kan şekeri  $< 50$  mg/dl ya da  $> 400$  mg/dl ( $<2,8$  mM veya  $>22,2$  mM).

Çocuklar ve ergenlerde kullanım

ACTILYSE, 16 yaşından küçük çocuklarda ( $\geq 16$  yaşındaki ergenler için Bkz. Bölüm 4.4) akut inme tedavisinde endike değildir.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### İzlenebilirlik

Biyolojik ilaçların izlenebilirliğini arttırmak için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası hasta dosyasına net bir şekilde kaydedilmelidir.

Alteplaz ürününün uygun yitiliği dikkatle ve amaçlanan kullanım doğrultusunda seçilmelidir. Alteplazın 2 mg'lık yitiliği, akut miyokard enfarktüsü, akut masif pulmoner embolizm veya akut iskemik inme (masif doz altı riski nedeniyle) için endike değildir. Bu endikasyonlarda, sadece 10 mg, 20 mg veya 50 mg'lık preparatları endikedir.

Trombolitik / fibrinolitik tedavi uygun izleme yapılmasını gerektirir. ACTILYSE, yalnızca trombolitik tedavilerin kullanımını konusunda eğitilmiş ve deneyimli ve bu kullanımın izlenmesi için imkanları olan doktorların sorumluluğu ve takibi altında kullanılmalıdır. ACTILYSE uygulanırken, standart resusitasyon ekipmanının ve farmakoterapinin her türlü koşulda hazır bulundurulması önerilmektedir.

##### Aşırı duyarlılık

ACTILYSE uygulaması ile ilişkili olarak immün sistemin aracılık ettiği hipersensitivite reaksiyonları, etkin madde alteplaza veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı ortaya çıkabilir. Tedaviden sonra, rekombinant insan doku-tipi plazminojen aktivatör molekülüne karşı kalıcı bir antikor oluşumu gözlenmemiştir. ACTILYSE' in tekrar kullanılması konusunda sistematik bir deneyim bulunmamaktadır.

İmmünolojik olmayan mekanizmalar aracılığıyla da hipersensitivite ortaya çıkma riski vardır.

Anjiyoödem, ACTILYSE ile bildirilen en yaygın hipersensitivite reaksiyonudur. Bu risk, akut iskemik inme endikasyonunda ve/veya birlikte uygulanan ADE inhibitörleri ile artabilir (Bkz. Bölüm 4.5). Onaylı herhangi bir endikasyon için tedavi gören hastalar, infüzyon sırasında ve infüzyondan sonraki 24. saate kadar anjiyoödem açısından izlenmelidir.

Eğer şiddetli bir hipersensitivite reaksiyonu (örneğin, anjiyoödem) ortaya çıkarsa, infüzyon durdurulmalı ve derhal uygun tedaviye başlanmalıdır. Bu tedavi entübasyonu da kapsayabilir.

##### Hemoraji

ACTILYSE tedavisi ile karşılaşılan en yaygın komplikasyon kanamadır. Pıhtılaşma veya trombosit fonksiyonunu etkileyen diğer etkin maddelerin eş zamanlı kullanılması kanamaya katkıda bulunabilir. ACTILYSE tedavisi sırasında fibrin lizisi olduğundan, son ponksiyon yerlerinden kanama oluşabilir. Bu nedenle, trombolitik tedavi sırasında tüm olası kanama yerlerinin (kateter takılması, arteriyel veya venöz ponksiyon cut-down ve iğne yerleri dahil) dikkatle izlenmesi gerekir. ACTILYSE kullanımı sırasında, rijid kateterlerin kullanılmasından, intramusküler enjeksiyonlardan ve hastaya gereksiz müdahaleden kaçınmak gereklidir.

Potansiyel olarak tehlikeli bir kanama oluşursa (özellikle serebral kanama durumunda), fibrinolitik tedavi kesilmeli ve eş zamanlı heparin tedavisine de derhal son verilmelidir. Bununla birlikte, genel olarak, kısa yarılanma ömrü ve sistemik pıhtılaşma faktörleri üzerindeki minimal etki nedeniyle pıhtılaşma faktörlerinin yerine konulması gerekli değildir. Hastalardaki kanamaların çoğu, trombolitik ve antikoagulan tedavinin kesilmesi, hacim



replasmanı ve yapısı bozulmuş damara uygulanan manuel basınçla kontrol edilebilir. Kanamanın başlangıcından itibaren 4 saat içinde heparin uygulanmış ise protamin kullanılması düşünülmelidir. Bu konservatif önlemlere cevap vermeyen az sayıdaki hastada, transfüzyon ürünlerinin dikkatle irdelenerek kullanılması endike olabilir. Kriyopresipitat, taze donmuş plazma ve trombosit transfüzyonu, her uygulama sonrasında klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri tekrarlanarak düşünülmelidir. Kriyopresipitat infüzyonunda arzu edilen hedef fibrinojen düzeyi 1 g/L'dir. Antifibrinolitik ajanlar hemorajiye yaklaşımda son seçenek olmalıdır.

Yaşlı hastalarda intrakraniyal hemoraji riski artmaktadır, dolayısıyla bu hastalarda risk / yarar değerlendirmesi dikkatle yapılmalıdır.

Bütün trombolitik ajanlarda olduğu gibi, özellikle aşağıdaki tablolara sahip hastalarda, beklenen terapötik yarar olası riske karşı özellikle dikkatle tartılmalıdır:

- Biyopsiler, büyük damarlara ponksiyon, intramusküler enjeksiyonlar, resüsitasyon amacıyla kalp masajı gibi, son dönemde geçirilmiş küçük travmalar
- Bölüm 4.3.'te söz edilmemiş olan, hemoraji riskinde artış gösteren durumlar

Oral antikoagülan tedavisi görmekte olan hastalar:

Antikoagülan tedavinin son alımından bu yana geçen zaman ya da doz göz önüne alındığında rezidüel etkililik beklenmiyorsa, ACTILYSE kullanımı düşünülebilir. Ancak bu durumda, kullanılan antikoagülan ürün/ürünlerin koagülasyon sistemi üzerinde klinik açıdan önemli herhangi bir aktivitesi olmadığı uygun testlerle gösterilmiş olmalıdır (örneğin, vitamin K antagonistleri için  $INR \leq 1,3$  olması ya da diğer oral antikoagülanlara ilişkin ilgili testlere ait sonuçların o test için normalin üst sınırını aşmaması).

#### Pediyatrik popülasyon

ACTILYSE' in çocuklarda ve ergenlerde kullanımı konusunda halen sadece sınırlı deneyim bulunmaktadır. ACTILYSE'in, dikkatle seçilmiş  $\geq 16$  yaşındaki adolesanlarda akut iskemik inmenin tedavisi için kullanılması düşünülmüyorsa, beklenen yarar risklere karşı bireysel olarak dikkatle tartılmalı ve hasta ve hastanın ebeveynleri/sorumluları ile tartışılmalıdır.  $\geq 16$  yaşındaki adolesanlar, uygun tekniklerle yapılacak görüntüleme ile inmeyi taklit eden durumlar elimine edildikten ve nörolojik sorunla ilişkili arteriyel tıkanma teyit edildikten sonra (Bkz. Bölüm 5.1), yetişkinler için verilen talimatlara göre tedavi edilir.

Akut miyokard enfarktüsü ve akut masif pulmoner embolizmde ek özel uyarılar ve önlemler: 100 mg alteplazı geçen bir doz verilmemelidir, çünkü intrakraniyal kanamada ek bir artış ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, alteplaz dozunun Bölüm 4.2.' de açıklandığı şekilde infüze edilmesi için özel bir dikkat gösterilmelidir.

Özellikle sistolik kan basıncı  $>160$  mm Hg olan hastalarda (Bkz. Bölüm 4.3) ve ileri yaştaki hastalarda intraserebral kanama riski artabileceğinden, beklenen terapötik yarar, olası riske karşı dikkatle tartılmalıdır. Yaşlı hastalarda da terapötik yararlanım pozitif olduğundan, risk yarar değerlendirmesi dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

GP IIb/IIIa antagonistleri:

GPIIb/IIIa antagonistlerinin birlikte kullanılması kanama riskini artırır.

## Akut miyokard infarktüsünde ek özel uyarılar ve önlemler

### Aritmiler:

Koroner tromboliz reperfüzyonla ilişkili aritmi ile sonuçlanabilir.

Reperfüzyon aritmileri kardiyak arreste yol açabilir, hayati tehlike oluşturabilir ve geleneksel antiaritmik tedavilerin kullanılmasını gerektirebilir.

### Tromboembolizm:

Trombolitiklerin kullanımı, sol kalpte trombüs bulunan hastalarda tromboembolik olay riskini arttırabilir (örneğin, mitral stenoz veya atriyal fibrilasyon).

## Akut iskemik inmede ek özel uyarılar ve önlemler:

### Kullanıma yönelik özel önlemler:

Tedavi, sadece, nörovasküler bakımda eğitilmiş ve deneyimli bir doktorun sorumluluğu ve takibi altında gerçekleştirilmelidir. Tedavi endikasyonunun doğrulanması için, uzaktan teşhis ölçümleri uygun görüldüğü şekilde göz önünde bulundurulabilir (Bkz. Bölüm 4.1.).

### Yarar / risk oranının azaldığı durumlar/uyarılar:

İntraserebral kanama, akut iskemik inme tedavisinde majör advers reaksiyondur (genel mortalitede herhangi bir artış olmaksızın ve genel mortaliteyle kombine olarak şiddetli engellilik halinde herhangi bir anlamlı artış olmaksızın (yani modifiye Rankin ölçeği (mRS) skoru 5 ve 6) hastaların %15'ne kadar).

- Diğer endikasyonlara kıyasla, ACTILYSE ile tedavi edilen akut iskemik inmeli hastalarda intrakraniyal kanama riski belirgin olarak yüksektir, çünkü kanama çok büyük bir oranda enfarktüs bölgesinde ortaya çıkar. Bu durum özellikle aşağıdaki gibi olgular için geçerlidir: Bölüm 4.3.'te listelenen tüm durumlar ve genel olarak, yüksek kanama riski taşıyan tüm durumlar
- İnme semptomlarının ortaya çıkmasından sonra tedaviye başlanmasına kadar geçen süre uzadığında, net klinik yarar azalır. Bu nedenle ACTILYSE uygulaması geciktirilmemelidir.
- Önceden asetilsalisilik asit (ASA) ile tedavi edilen hastalarda, özellikle de ACTILYSE tedavisi geciktiğinde, intraserebral kanama riski daha yüksek olabilir.
- Daha genç hastalarla karşılaştırıldığında, ileri yaştaki hastalar (80 yaş üzeri), tedaviden bağımsız olarak daha kötü bir gidiş gösterebilir. Trombolize edilmemiş hastalarla veya trombolize edilen daha hafif inmelerle kıyaslandığında bu hastalar, trombolize edildiklerinde intraserebral kanama açısından daha yüksek mutlak risk ile ilişkili, daha şiddetli inme geçirmeye meyillidir. Mevcut veriler, 80 yaşın üstündeki hastalarda daha genç yaştaakilere göre ACTILYSE'in net yararının daha az olduğunu göstermesine rağmen, ACTILYSE, bireysel yarar-risk değerlendirmesine göre 80 yaşından büyük hastalarda kullanılabilir (Bkz. Bölüm 5.1). İleri yaştaki hastalar, hastanın genel sağlığı ve nörolojik durumu göz önünde tutularak dikkatle seçilmelidir.
- Daha önce inme geçirmiş hastalarda (Aynı zamanda Bkz. Bölüm 4.3) veya bilinen kontrol altında olmayan diyabeti olanlarda terapötik yarar azalır, bu nedenle yarar/risk oranının azaldığı kabul edilir, ancak bu hastalar için hala pozitifdir.
- Çok hafif inme geçiren hastalarda riskler beklenen yarara göre ağır basar (Bkz. Bölüm 4.3).
- Çok şiddetli inme geçiren hastalarda intraserebral kanama ve ölüm açısından risk daha yüksektir. Bu hastalar bu ilaçla tedavi edilmemelidir (Bkz. Bölüm 4.3).
- Yaygın infarktleri olan hastalarda, şiddetli kanama ve ölüm dahil kötü sonuç alınma riski daha büyüktür. Bu hastalarda yarar/risk oranı bütünüyle değerlendirilmelidir.

- İnme hastalarında, iyi sonuç alma olasılığı, tedaviden bağımsız olarak, semptomların başlamasından tedaviye kadar geçen sürenin uzaması, artan yaş, inmenin şiddetinin artması ve hastaneye başvuru sırasındaki kan şekeri düzeylerinin yükselmiş olmasıyla azalırken, şiddetli engellilik ve ölüm veya semptomatik intrakraniyal kanama olasılığı artmaktadır.

Tedavi, semptomların başlamasından itibaren 4,5 saati geçmiş ise başlatılmamalıdır, çünkü aşağıda belirtilen durumlara bağlı olarak yarar/risk oranı uygun değildir:

- Zaman geçtikçe pozitif tedavi etkileri azalır
- Özellikle daha önce ASA tedavisi almış hastalarda mortalite oranı yükselir
- Semptomatik kanama riski artar.

#### Kan basıncının izlenmesi

Tedavi uygulaması sırasında ve 24 saate kadar olan süre boyunca kan basıncının (KB) izlenmesi gereklidir; eğer sistolik KB >180 mm Hg ya da diyastolik KB >105 mm Hg ise intravenöz antihipertansif tedavi de önerilir.

#### Diğer özel uyarılar:

İskemik alanın reperfüzyonu, enfarktüslü bölgede serebral ödem gelişmesini indükleyebilir. Kanama riskindeki artış nedeniyle, alteplaz ile trombolizi izleyen ilk 24 saat içinde trombosit agregasyonu inhibitörleriyle tedaviye başlanmamalıdır.

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Akut miyokard enfarktüslü hastalara sıklıkla uygulanan ilaçlar ve ACTILYSE ile sistematik bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

#### Koagülasyon/trombosit fonksiyonunu etkileyen ilaçlar

Kumarin türevleri, oral antikoagülanlar, trombosit agregasyonu inhibitörleri, fraksiyone edilmemiş heparin ya da düşük molekül ağırlıklı heparin veya koagülasyon ile etkileşen etkin maddeler (ACTILYSE tedavisinden önce, tedavi sırasında ve tedaviden sonraki ilk 24 saat içinde) uygulandığında, kanama riski artmaktadır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.3.).

#### ADE inhibitörleri

ADE inhibitörleriyle eşzamanlı tedavi, bir hipersensitivite reaksiyonu gelişmesi riskini artırabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

GPIIb/IIIa antagonistlerinin birlikte kullanılması kanama riskini artırır.

#### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel veri bulunmamaktadır.

#### Pediyatrik popülasyon:

Özel veri bulunmamaktadır.

#### 4.6. Gebelik ve laktasyon

##### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

## **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Özel veri bulunmamaktadır.

### **Gebelik dönemi**

Alteplazın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

İnsan dozlarından daha yüksek alteplaz dozlarıyla hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen klinik dışı çalışmalar, ilacın bilinen farmakolojik aktivitesine sekonder olarak fetal immatürite ve/veya embriyotoksisite göstermiştir. Alteplaz teratojenik olarak kabul edilmemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Yaşamı tehdit edici akut hastalık durumlarında yarar, potansiyel riske karşı değerlendirilmelidir.

### **Laktasyon dönemi**

Alteplazın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir ve alteplazın hayvan sütüne geçmesine ilişkin yeterli bilgi bulunmamaktadır.

ACTILYSE emziren bir kadın için kullanıldığında dikkatli olunmalıdır ve ACTILYSE kullanımından sonraki ilk 24 saat içinde emzirmenin kesilip kesilmeyeceğine karar verilmelidir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

ACTILYSE için fertilite ile ilgili klinik veri mevcut değildir. Alteplaz ile yürütülen klinik dışı çalışmalar fertilite üzerinde advers bir etki göstermemiştir (Bkz. Bölüm 5.3.).

## **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Özel veri bulunmamaktadır.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

ACTILYSE ile ilişkili en sık görülen advers reaksiyon, hematokrit ve / veya hemogloblin değerlerinde düşüğe neden olan farklı formlarda kanamadır.

Aşağıda listelenen advers reaksiyonlar, sıklık ve sistem-organ sınıflamasına göre gruplandırılmıştır. Sıklık grupları aşağıda belirtilen şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

İnme endikasyonunda advers reaksiyon olarak intraserebral/intrakraniyal kanama ve yanı sıra akut miyokard enfarktüsü endikasyonunda reperfüzyon aritmilerinin dışında, ACTILYSE'in akut masif pulmoner embolizm ve akut iskemik inme endikasyonlarındaki kalitatif ve kantitatif advers reaksiyon profilinin, akut miyokard enfarktüsü endikasyonundaki profilden farklı olduğunu düşündürecek hiçbir tıbbi neden bulunmamaktadır.

Tablo 1 Akut miyokard enfarktüsü, akut masif pulmoner embolizm ve akut iskemik inmede advers reaksiyonlar

<b>Sistem Organ Sınıfı</b>	<b>Advers reaksiyon</b>
<b>Kanama</b>	
Çok yaygın	İntraserebral kanama, akut iskemik inme tedavisinde majör advers reaksiyonu oluşturmaktadır  Bu tablodakiler dahil tüm hemorajiler (örneğin, intrakraniyal hemoraji ve intrakraniyal olmayan hemoraji)
Yaygın	Akut miyokard enfarktüsü ve akut masif pulmoner embolizm tedavisinde intraserebral kanama (serebral hemoraji, serebral hematoma, hemorajik inme, inmenin hemorajik transformasyonu, intrakraniyal hematoma, subaraknoid hemoraji gibi)  Farenjiyal hemoraji  Gastrointestinal kanama (gastrik kanama, gastrik ülser kanaması, rektal kanama, hematemez, melena, ağızda kanama, diş eti kanaması gibi)  Ekimoz  Ürogenital kanama (hematüri, idrar yolunda kanama gibi)  Enjeksiyon bölgesinde kanama (ponksiyon yerinde hemoraji, kateter bölgesinde hematoma, kateter bölgesinde hemoraji)
Yaygın olmayan	Pulmoner kanama (hemoptizi, hemotoraks, solunum yolu kanaması gibi) epistaksis Kulakta kanama
Seyrek	Gözde kanama perikardiyal kanama  Retroperitoneal kanama (retroperitoneal hematoma gibi)
Bilinmiyor***	Parenkimatöz organlarda kanama (hepatik hemoraji gibi)
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları*</b>	
Seyrek	Aşırı duyarlılık reaksiyonları (örneğin, döküntü, ürtiker, bronkospazm, anjiyoödem, hipotansiyon, şok)*
Çok seyrek	Şiddetli anafilaksi
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	
Çok seyrek	Sıklıkla eş zamanlı iskemik ya da hemorajik serebrovasküler olaylara bağlı olarak, sinir sistemine ilişkin olaylar (örneğin, epileptik nöbetler, konvülsiyon, afazi, konuşma bozukluğu, deliryum, akut beyin sendromu, ajitasyon, konfüzyon, depresyon,

	psikoz)
<b>Kardiyak hastalıklar**</b>	
Çok yaygın	Rekürren iskemi / angina pectoris, hipotansiyon ve kalp yetmezliği / pulmoner ödem
Yaygın	Kardiyojenik şok, kardiyak arrest ve re-enfarktüs
Yaygın olmayan	Reperfüzyon aritmileri (aritmi, ekstrasistoller, birinci dereceden atriyoventriküler bloktan tam AV bloka kadar, atriyal fibrilasyon / flutter, bradikardi, taşikardi, ventriküler aritmi, ventriküler taşikardi / fibrilasyon, elektromekanik dissosiasyon [EMD] gibi)  Mitral regurjitasyon, pulmoner embolizm, diğer sistemik embolizm / serebral embolizm, ventriküler septal defekt
<b>Vasküler hastalıklar</b>	
Seyrek	İlişkili organlara göre sonuçlara yol açan embolizm
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	
Seyrek	Bulantı
Bilinmiyor***	Kusma
<b>Araştırmalar</b>	
Yaygın olmayan	Kan basıncında düşme
Bilinmiyor***	Vücut ısısında yükselme
<b>Yaralanma ve zehirlenme</b>	
Bilinmiyor***	Yağ embolizmi (kolesterol kristali embolizasyonu); ilişkili organlara göre sonuçlara yol açar
<b>Cerrahi ve tıbbi prosedürler</b>	
Bilinmiyor***	Kan nakli (gerekli)

\*Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5

\*\*Kardiyak hastalıklar

Diğer trombolitik ajanlarda olduğu gibi, yukarıda ilgili bölümün altında açıklanan olaylar, miyokard infarktüsü ve / veya trombolitik uygulama sekeli olarak bildirilmiştir. Bu kardiyak olaylar yaşamı tehdit edici olabilir ve ölüme sonuçlanabilir.

\*\*\*Sıklık derecesi hesabı

Bu advers reaksiyon, pazarlama sonrası deneyimde gözlemlenmiştir. %95 kesinlik ile sıklık kategorisi "seyrek" 'den daha büyük değildir, ama daha düşük olabilir. 8299 hastanın klinik çalışma veri tabanında bu advers ilaç reaksiyonu oluşmadığından tam sıklık tahmini mümkün değildir.

İnme (intrakranyal kanama dahil) ve diğer ciddi kanama olayları yaşayan hastalarda ölüm ve kalıcı sakatlık bildirilmektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

##### Semptomlar

Eğer maksimum önerilen doz aşılsa, intrakraniyal kanama riski artar.

Her ne kadar göreceli olarak fibrin-spesifik ise de, doz aşımından sonra fibrinojende ve diğer pıhtılaşma komponentlerinde klinik açıdan önemli bir azalma ortaya çıkabilir.

##### Tedavi

Olguların çoğunda, ACTILYSE tedavisi sonlandırıldıktan sonra bu faktörlerin fizyolojik olarak yenilenmesini beklemek yeterlidir. Eğer, yine de şiddetli kanama görülecek olursa, taze donmuş plazma infüzyonu önerilir ve gerekirse sentetik antifibrinolitikler verilebilir.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antitrombotik ajanlar, Enzimler

ATC kodu: B01AD02

##### Etki mekanizması

ACTILYSE' in etkin bileşeni olan alteplaz, rekombinant glikoprotein yapısında bir insan doku tipi plazminojen aktivatörüdür ve plazminojeni doğrudan plazmine aktive eder. Alteplaz intravenöz olarak uygulandığında, dolaşım sisteminde nispeten inaktif durumda kalır. Fibrine bağlandıktan sonra aktive olur ve plazminojenin plazmine dönüşümünü uyararak, fibrin pıhtının erimesine yol açar.

##### Farmakodinamik etkiler

Nispeten fibrin-spesifik olması nedeniyle 100 mg dozda alteplaz, dolaşımdaki fibrinojen düzeylerinin küçük bir düşmeyle, 4 saatte %60 dolayına inmesine yol açar ve bu düzey, 24 saat sonra genellikle, yeniden %80' in üzerine yükselir. Uygulamadan sonraki 4. saatte plazminojen ve alfa-2-antiplazmin düzeyleri de sırasıyla yaklaşık %20 ve %35' e kadar azalır ve 24. saatte yeniden %80' in üzerine çıkar. Dolaşımdaki fibrinojen düzeyinin belirgin şekilde ve uzun süreli olarak azalması, yalnızca az sayıda hastada görülür.

##### Klinik etkililik ve güvenlilik

Akut miyokard enfarktüsü 40.000'den fazla hastanın yer aldığı bir çalışmada (GUSTO), eş zamanlı intravenöz heparin infüzyonu ile birlikte, 90 dakika süresince 100 mg alteplaz uygulaması, subkütan ya da intravenöz heparin ile birlikte 60 dakika süresince 1,5 milyon U streptokinaz uygulamasına kıyasla, 30 günlük mortalitede azalma ile sonuçlanmıştır (sırasıyla %6,3 ve %7,3). ACTILYSE ile tedavi edilen hastalarda, streptokinaz tedavisindeki hastalara göre, trombolizden 60 ve 90 dakika sonrasında, enfarktüsü damarlarda açıklık oranı daha yüksektir. 180 dakika ve daha uzun sürelerden sonra, açıklık oranlarında herhangi bir farklılık kaydedilmemiştir.

Otuz günlük mortalite, trombolitik tedavi görmeyen hastalara kıyasla azalmaktadır.

Alfa hidroksi bütirat dehidrogenaz (HBDH) salımı azalır. Bütünsel ventrikül fonksiyonları ve bölgesel duvar hareketleri, trombolitik tedavi görmeyen hastalara göre daha az bozulmaktadır.

#### Akut miyokard enfarktüsü

3 saat süreyle 100 mg alteplaz infüzyonu ile yürütülen plasebo kontrollü bir araştırmada (LATE), semptomların başlamasından sonra 6 ile 12 saat arasında tedavi edilen hastalar için 30 günlük mortalitede, plaseboya kıyasla azalma olduğu gösterilmiştir. Miyokard enfarktüsünün açık bir şekilde belirtileri bulunan olgularda, semptomun başlangıcından 24 saat sonrasına kadar başlatılan tedavi bile yararlı olabilir.

#### Akut masif pulmoner embolizm

Hemodinamik instabilitesi olan akut masif pulmoner embolizm hastalarında ACTILYSE ile trombolitik tedavi, trombüs boyutlarının hızla küçülmesine ve pulmoner arter basıncının düşmesine yol açar. Mortalite verileri bulunmamaktadır.

#### Akut iskemik inme hastaları

ABD’de yapılan iki çalışmada (NINDS A/B) hastaların anlamlı olarak daha büyük bir bölümünde alteplaz ile, plaseboya kıyasla daha iyi (engellilik hali yok ya da minimal) sonuçlar elde edilmiştir. Bu bulgular ECASS III araştırmasında doğrulanmıştır (aşağıdaki paragrafa bakınız). Bu arada Avrupa’da yapılan iki çalışma ve ek bir ABD çalışması, güncel AB ürün bilgisine uygun olmayan ortamlarda yürütülmüş ve benzer verileri sağlamada başarısız olmuştur.

ECASS III araştırması, plasebo kontrollü, çift-kör bir çalışma olarak, Avrupa’da 3 ila 4,5 saatlik zaman aralığında olan akut inmeli hastalarda yürütüldü. ECASS III çalışmasındaki tedavi uygulaması, tedavi aralığının üst sınırı (yani 4,5 saat) dışında, ACTILYSE’ in inme endikasyonu için Avrupa Kısa Ürün Bilgisi’ne uygundu. Primer sonlanım noktası, 90 gündeki engellilik durumuydu ve elverişli (modifiye Rankin skalası [mRS] 0 ila 1) ya da elverişsiz (mRS 2 ila 6) sonuç olarak ikiye ayrılmıştı. Toplam 821 hasta randomize edildi (418 alteplaz/403 plasebo). Alteplaz ile, plasebodan daha fazla sayıda hastada elverişli bir sonuç sağlandı; sırasıyla %52,4’e kıyasla %45,2; göreceli olasılıklar oranı veya tahmini relatif risk oranı (Odds oranı), 1,34, %95 GA 1,02 – 1,76;  $p = 0,038$ ). Herhangi bir intrakraniyal kanama (İKK)/semptomatik intrakraniyal kanama (sİKK) insidansı alteplaz ile plasebodan daha yüksektir (herhangi bir İKK %27’ye kıyasla %17,6,  $p = 0,0012$ ; ECASS III tanımına göre sİKK %2,4’ e kıyasla %0,2,  $p=0,008$ ). Mortalite düşüktü ve alteplaz (%7,7) ile plasebo (%8,4) arasında anlamlı farklılık bulunmamaktaydı ( $p = 0,681$ ). ECASS III’ün alt-grup sonuçları, inme başlangıcı-tedavi arasındaki sürenin daha uzun olmasıyla (BTAS), mortalite ve semptomatik intrakraniyal hemoraji riskinde artışın ilişkili olduğunu doğrulamaktadır. ECASS III’ün sonuçları, ACTILYSE için 3 ila 4,5 saatlik zaman aralığında pozitif bir net klinik yarar varlığını göstermektedir; ancak havuz verileri, 4,5 saatten sonraki zaman aralığında alteplaz için net klinik yararın artık olumlu olmadığına işaret etmektedir.

ACTILYSE’ in akut iskemik inme tedavisinde, semptomların başlamasından 4,5 saate kadar bir “inme başlangıcı-tedavi arası süre (BTAS)” içinde kullanılmasının güvenlilik ve etkililiği, halen devam etmekte olan bir kayıt çalışmasında değerlendirilmektedir (SITS-ISTR: İnmede Güvenli Tromboliz Uygulaması; İnme Kayıtları Çalışması / The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Registry). Bu gözlemsel çalışmada 0 - 3 saatlik zaman aralığında tedavi edilen 21.566 hastaya ilişkin güvenlilik sonuçları verileri, akut iskemik inme



semptomlarının başlangıcından sonraki 3 - 4,5 saat arasında tedavi edilen 2.376 hastanın verileriyle karşılaştırılmıştır. Semptomatik intrakraniyal hemoraji insidansı (SITS-MOST tanımlamasına göre), 3- 4,5 saat arasındaki zaman aralığında (%2,2), 3 saate kadar olan zaman aralığındakine (%1,7) kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Üç aylık mortalite oranları, 3 - 4,5 saat arasındaki zaman aralığı (%12,0) ve 0-3 saat zaman aralığı (%12,3) karşılaştırıldığında benzer niteliktedir; uyarlanmamış göreceli olasılıklar oranı 0,97 (%95 GA: 0,84-1,13, p=0,70) ve uyarlanmış göreceli olasılıklar oranı 1,26 (%95 GA: 1,07-1,49, p=0,005) oldu. SITS gözlemsel verileri, alteplaz ile akut inme tedavisini izleyen sonuçlara ilişkin önemli bir tahmin faktörü olarak, inme başlangıcı-tedavi arası süre (BTAS) ile ilgili klinik araştırma verilerini desteklemektedir.

#### Yaşlı hastalar (>80 yaş)

Alteplazı plasebo ile veya açık kontrol ile karşılaştıran, 9 randomize çalışmadaki >80 yaşındaki hastaları da içine alan 6.756 hastayı kapsayan bireysel hasta verilerinin uyarlandığı meta analizler, alteplazın >80 yaşındaki hastalarda yarar/risk değerlendirmesi için kullanılmıştır. İnme sonlanımının “iyi” olarak (90/180 günde mRS 0-1) sonuçlanması olasılığı artmış ve tüm yaş grupları için daha erken tedavi ile daha büyük yarar ilişkisi saptanmıştır (etkileşme için p değeri=0,0203). Bu sonuç yaştan bağımsız bulunmuştur.

Alteplaz tedavisinin etkisi, 80 yaşındaki veya daha genç olanlarla [ortalama tedavi gecikmesi 4,1 saat: alteplazla tedavi edilenler 990/2512 (%39) buna karşılık kontroller 853/2515 (%34), 90/180 günde iyi bir inme sonlanımı göstermiştir; OR 1,25, %95GA 1,10-1,42] 80 yaşından büyük olanlar [ortalama tedavi gecikmesi 3,7 saat: alteplaz tedavisi 155/879 (%18) buna karşılık kontroller 112/850 (%13) iyi bir inme sonlanımı göstermiştir; OR 1,56, %95 GA 1,17-2,08] arasında benzer bulunmuştur.

80 yaşından büyük, alteplazla 3 saat veya daha kısa süreyle tedavi edilen hastalarda, iyi bir inme sonlanımı 55/302 (%18,2) oranında sağlanırken, buna karşılık kontrollerde 30/264 (%11,4) oranında sağlanmıştır (OR 1,86, %95 GA 1,11-3,13). Alteplazla 3-4,5 saat aralığında tedavi edilen hastalarda 58/342 (%17) düzeyinde iyi bir inme sonlanımı sağlanırken, bu oran, kontroller için 50/364 (%13,7) olmuştur (OR 1,36, %95 GA 0,87-2,14).

7 gün içinde ortaya çıkan Tip 2 parenkimal kanama, alteplaz verilen 3.391 hastanın 231'inde (%6,8), 3365 kontrol hastasının ise 44'ünde (%1,3) görülmüştür (OR 5,55, %95 GA 4,01-7,7). 7 gün içinde fatal Tip 2 parankimal kanama, alteplaz alan 91 (%2,7) hastada ve 13 (%0,4) kontrol hastasında görülmüştür (OR 7,14, %95 GA 3,98-12,79).

80 yaşından büyük hastalarda 7 gün içinde ortaya çıkan fatal intrakraniyal kanama, alteplazla tedavi edilen 32/879 (%3,6) hastada görülürken, bu oran kontroller için 4/850 (%0,5) olmuştur (OR 7,95, %95 GA 2,79-22,6).

SITS-ISTR kayıt sisteminde yer alan yaşları >80 toplam 8.658 hasta, inmenin başlangıcından itibaren <4,5 saat içinde tedavi edilmiştir. İnme başlangıcını izleyen >3-4,5 saat aralığında tedavi edilen 2.157 hastanın verileri, <3 saat içinde tedavi edilen 6.501 hasta ile karşılaştırılmıştır. 3 aylık fonksiyonel bağımsızlık (functional independence) (mRS skoru 0-2) %36'ya karşılık %37 (uyarlanmış OR 0,79, %95 GA 0,68-0,92), mortalite %29'a karşılık %29,6 (uyarlanmış OR 1,1, %95 GA 0,95-1,28) ve sİKK (SITS-MOST tanımlamasına göre) %2,7'ye karşılık %1,6 bulunmuştur (uyarlanmış OR 1,62, %95 GA 1,12-2,34).

#### Pediyatrik popülasyon

İnme geçirmiş ve alteplaz tedavisi aldığı bilinen 16-17 yaşındaki hastalara ait gözlemsel, randomize olmayan ve karşılaştırmaz veriler, SITS-ISTR (İnmede Tedavinin Güvenli Uygulanması – Uluslararası İnme Tromboliz Kayıtları, bağımsız bir uluslararası kayıt sistemi) kayıtlarından sağlanmıştır. 2003 ve 2017 yılları arasında, 16-17 yaş grubunda, alteplaz kullandığı teyit edilmiş toplam 25 pediyatrik hasta SITS kayıtlarında toplanmıştır. Bu yaş grubunda kullanılan alteplaz medyan dozu 0,9 mg/kg'dır (aralık 0,83-0,99 mg/kg). 25 hastanın 23'ünde, inmenin ortaya çıkmasını izleyen 4,5 saat içinde tedaviye başlanmıştır (19 hasta 3 saat, 4 hasta 3-4,5 saat, 1 hasta 5-5,5 saat, 1 hasta bildirmemiştir). Vücut ağırlığı 56-90 kg arasında değişmektedir. Hastaların çoğunluğu, başlangıçta, orta derecede veya ortadan şiddetliye kadar derecede inme göstermiştir, medyan NIHSS skoru 9'dur (aralık 1-30).

90. gün mRS skorları 25 hastanın 21 tanesi için mevcuttur. 90. günde, 14/21 hastada mRS soru 0-1 (herhangi bir semptom veya önemli engellilik yok) ve diğer 5 hastada mRS skoru =2'dir (hafif engellilik). Bu durum, 19/21 (%90'dan fazla) hastanın, mRS dikkate alındığında, 90. günde olumlu bir sonlanım sağladığını göstermektedir. Kalan 2 hasta için ya orta şiddette engellilik sonlanımı bildirilmiş (mRS=4; n=1) veya 7 gün içinde ölüm (mRS=6) bildirilmiştir (n=1).

4 hasta için 90. gün mRS skoru bildirilmemiştir. Mevcut son bilgi, 2/4 hastanın 7. günde mRS=2 gösterdiğini ve 2/4 hasta için ise 7. günde açık bir global iyileşme bildirildiğini göstermiştir. Kanamalar ve ödem şeklindeki advers olaylara ait güvenilirlik verileri de kayıta mevcuttur. 16-17 yaş grubundaki 25 hastadan hiçbirinde semptomatik intraserebral kanama (sİKK, İKK kanama tipi PH2) ortaya çıkmamıştır. 5 vakada alteplaz tedavisinden sonra serebral ödem görülmüştür. Serebral ödem görülen 4/5 hasta ya 90.gün mRS değeri 0-2 olarak bildirilmiş veya tedaviden sonra 7. günde global bir iyileşme göstermiştir. 1 hasta için 90. günde mRS=4 (orta şiddetli engellilik) bildirilmiştir. Hiçbir vaka ölümle sonuçlanmamıştır.

Özetle, SITS Kayıt sisteminde, 16-17 yaş grubunda, akut iskemik inme geçirmiş ve alteplazla erişkinler için yapılan önerilere göre tedavi görmüş hastalara ait 25 bildirim bulunmuştur. Her ne kadar bu küçük örneklem sayısı bir istatistiksel analize imkan vermese de, genel sonuçlar, bu hastalarda kullanılan erişkin dozlarıyla pozitif bir eğilimi göstermektedir. Bu veriler, erişkin hastalarla karşılaştırıldığında, semptomatik intraserebral kanama veya ödem için riskte bir artışı işaret etmemektedir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### Genel özellikler

#### Emilim:

İntravenöz yoldan uygulanır.

#### Dağılım:

Alteplaz kan dolaşımından hızla temizlenir. Fizyolojik koşullar altında, dolaşımdaki alteplazın büyük bir kısmı inhibitöre bağlıdır.

#### Biyotransformasyon:

Alteplaz, esas olarak karaciğerde metabolize edilir (plazma klirensi 550-680 mL/dk).

#### Eliminasyon:

Alteplazın hepatik klerensi, alteplaz inhibitörleri dahil olmak üzere diğer proteinlerin varlığı tarafından engellenmemektedir. Alteplaz ve inhibitörünün kompleksleri, serbest alteplaz

olarak elimine edilir. Plazma yarı ömrü  $t_{1/2}$  alfa 4-5 dakikadır. Bu değer, uygulamadan 20 dakika sonra, plazmada başlangıçtaki değerlerin %10'undan daha azının bulunduğu anlamına gelir. Derin kompartmanda bulunan geri kalan miktar için, 40 dakika civarında bir beta yarı ömrü ölçülmüştür.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Özel veri bulunmamaktadır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Sıçanlar ve ipek maymunlarında yürütülen subkronik toksisite çalışmalarında, beklenmedik herhangi bir yan etki bulunmamıştır. Mutajenik testlerde, mutajenik bir potansiyelin varlığına yönelik hiçbir gösterge elde edilmemiştir.

Gebe hayvanlarda, farmakolojik olarak etkili dozların intravenöz infüzyonundan sonra, teratojenik etkiler gözlenmemiştir. Tavşanlarda embriyotoksisite (embriyoletalite, büyüme retardasyonu), 3 mg/kg/gün' ün üzerindeki dozlarla indüklenmiştir. Sıçanlarda 10 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda, peri-post natal gelişim ya da fertilitate parametreleri üzerinde hiç etki gözlenmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Toz

L-Arjinin

Fosforik asit (pH ayarlanması için)

Polisorbat 80

Çözücü

Steril enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Sulandırılarak hazırlanan çözelti, steril sodyum klorür 9 mg/mL (% 0,9) enjeksiyonluk çözeltisi ile 0,2 mg/mL alteplaz düzeyindeki bir minimal konsantrasyona kadar seyreltilebilir.

Sulandırılarak hazırlanan çözeltide giderek artan bulanıklık nedeniyle, daha fazla seyreltme, seyreltim için enjeksiyonluk su kullanılması, ya da genel olarak örneğin, dekstroz gibi karbonhidratlı infüzyon çözeltilerinin kullanılması önerilmez.

ACTILYSE, aynı infüzyon flakonu ya da aynı kateter içinde, diğer ilaçlarla (heparin ile bile) karıştırılmamalıdır.

### **6.3. Raf ömrü**

Açılmamış flakonlar

36 ay

Sulandırılmış çözelti

Sulandırılmış çözeltinin 2°C - 8°C' de 24 saat, 25°C' de ise 8 saat stabil olduğu gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan, ürün sulandırıldıktan hemen sonra kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmazsa, kullanım sırasındaki saklama süreleri ve kullanımdan önceki koşulların sorumluluğu kullanıcıya aittir ve normalde 2-8°C' de 24 saatten daha uzun olmamalıdır.

#### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

25°C' nin altındaki sıcaklıkta saklayınız.

Sulandırılarak hazırlanmış ilacın saklama koşulları için, Bölüm 6.3'e bakınız.

#### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

ACTILYSE 50 mg flakon ambalajı; steril, silikonize, gri renkte butil-liyofilizasyon-tipi tıpa ile alüminyum/plastik malzemesinden yapılmış yeşil renkli flip-off başlığı ve içinde liyofilize madde bulunan 50 mL' lik 1 adet steril, Tip I renksiz borasilikat cam flakon + gri renkte kauçuk tıpa ile alüminyum/plastik malzemesinden yapılmış mavi renkli flip-off başlığı ve içinde enjeksiyonluk su bulunan, 50 mL' lik 1 adet Tip I renksiz enjeksiyonluk flakon + 1 adet transfer kanülü içermektedir.

#### 6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

##### Hazırlama ve uygulama talimatı:

1 mg/mL alteplaz konsantrasyonu elde etmek için, ambalaj içinde bulunan çözücünün tamamı ACTILYSE toz içeren flakona aktarılmalıdır. Bu amaç için, 20 ve 50 mg' lık ambalajların içine, kullanılacak olan transfer kanülü de eklenmiştir. 10 mg'lık ambalaj büyüklüğü için bir enjektör kullanılmalıdır.

2 mg/mL alteplaz konsantrasyonu elde etmek için, ambalaj içinde bulunan çözücünün yalnızca yarısı kullanılmalıdır (aşağıdaki tabloya göre). Bu gibi durumlarda, gerekli miktardaki çözücüyü ACTILYSE toz içeren flakona aktarmak için her zaman bir enjektör kullanılmalıdır.

Aseptik koşullar altında, ACTILYSE enjeksiyonluk flakon içeriği (10 mg veya 20 mg veya 50 mg) enjeksiyonluk su ile aşağıdaki tabloya göre, final konsantrasyon 1 mg alteplaz/ veya 2 mg alteplaz/mL elde etmek için çözülür:

ACTILYSE kuru madde	10 mg	20 mg	50 mg
(a) Kuru maddeye eklenecek enjeksiyonluk sterilize su miktarı	10 mL	20 mL	50 mL
Final konsantrasyon	1 mg alteplaz/mL	1 mg alteplaz/mL	1 mg alteplaz/mL

(b) Kuru maddeye eklenecek enjeksiyonluk sterilize su miktarı	5 mL	10 mL	25 mL
Final konsantrasyon	2 mg alteplaz/mL	2 mg alteplaz/mL	2 mg alteplaz/mL



Sonra sulandırılmış çözelti intravenöz olarak uygulanmalıdır. 1 mg /mL sulandırılmış çözelti, steril sodyum klorür 9 mg/mL (% 0,9) enjeksiyonluk çözelti ile 0,2 mg/mL düzeyindeki bir minimal konsantrasyona kadar seyreltilebilir çünkü sulandırılmış çözeltide bulanıklık ortaya çıkması göz ardı edilemez. 1 mg alteplaz/mL sulandırılmış çözeltinin enjeksiyonluk steril su ile daha fazla seyreltilmesi, ya da genel olarak örneğin, dekstroz gibi karbonhidratlı infüzyon solüsyonlarının kullanılması önerilmez, çünkü sulandırılmış çözeltide bulanıklık oluşumu artar.


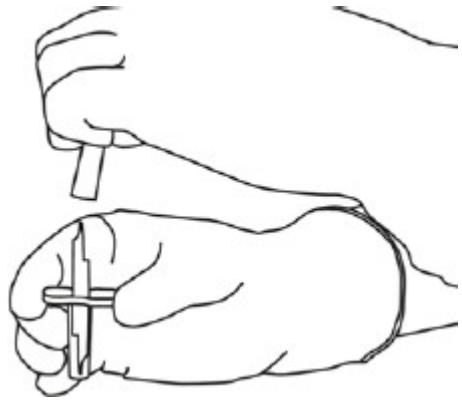

ACTILYSE, aynı infüzyon flakonu içinde, diğer ilaçlarla (heparin ile bile) karıştırılmamalıdır.


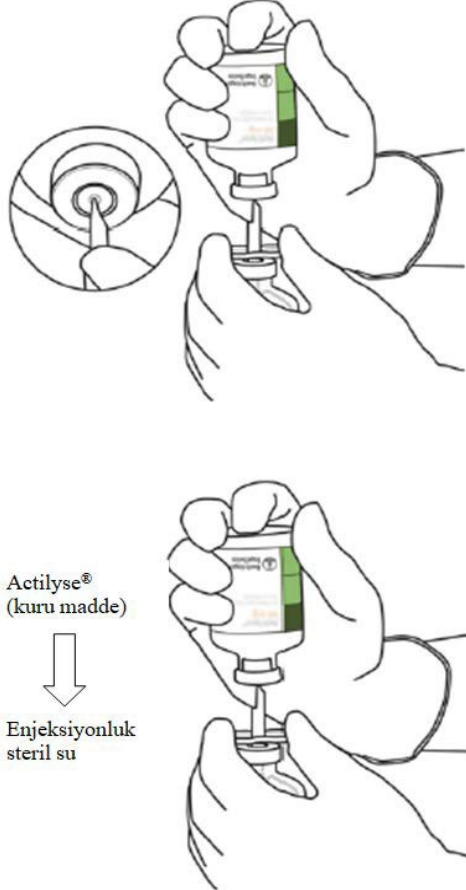
Geçimsizlikler için bkz. Bölüm 6.2.

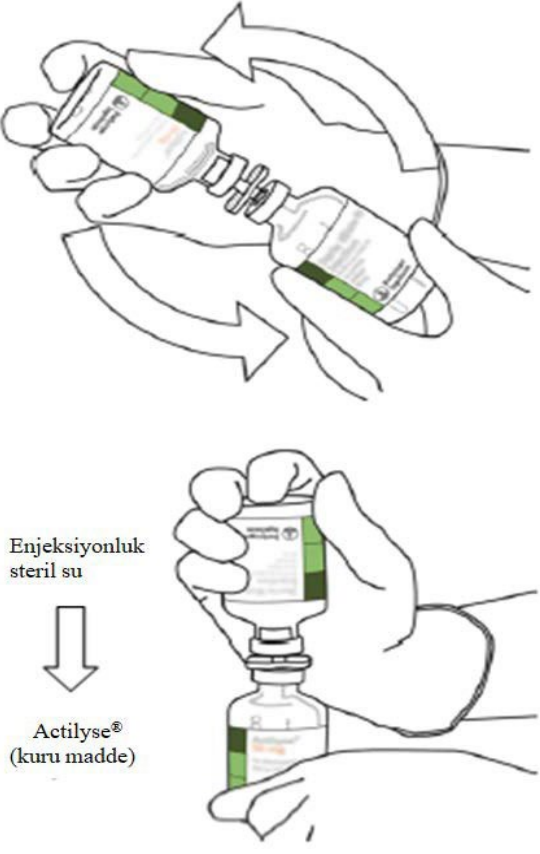
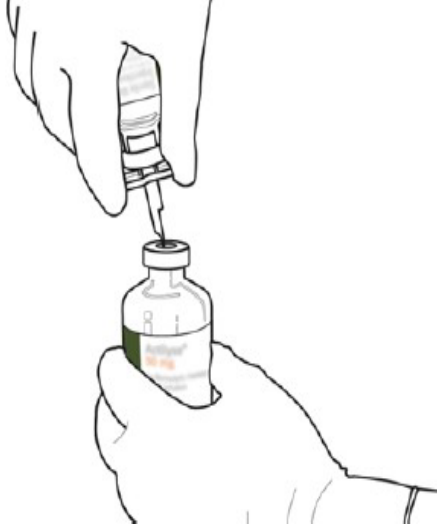
Hazırlanmış çözelti yalnızca tek kullanımlıktır. Kullanılmayan çözelti ya da atık madde lokal gerekliliklere uygun olarak atılmalıdır.

#### ACTILYSE' in sulandırma talimatları

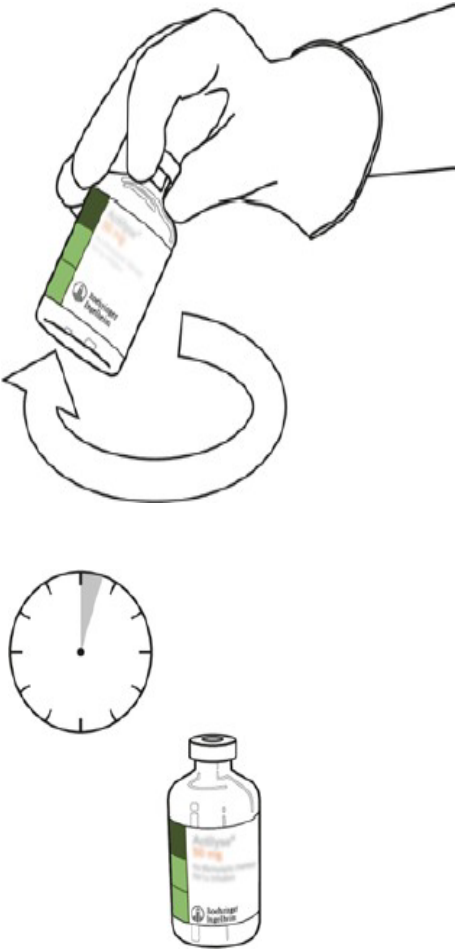
1	Uygulamadan hemen önce sulandırınız.	
2	Steril su ve ACTILYSE kuru maddenin bulunduğu iki flakondaki koruyucu başlığı baş parmakla yukarı kaldırarak çıkarınız.	

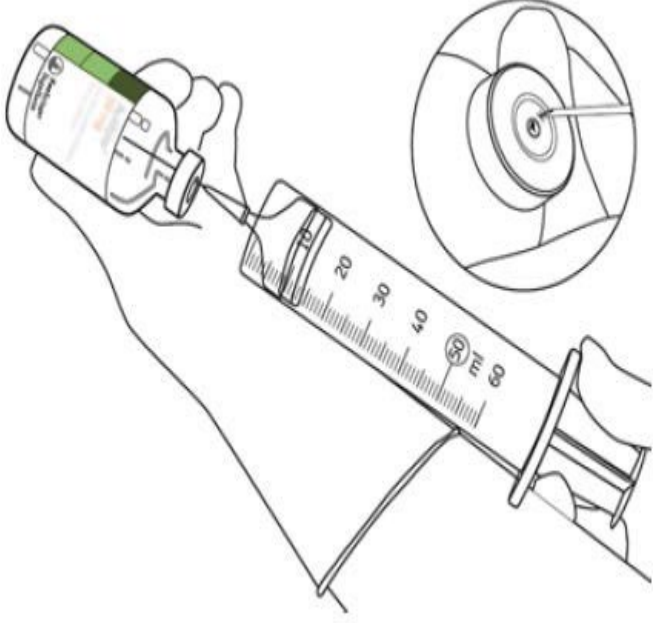
3	Her flakonun üst kauçuk bölümünü alkollü bir bezle siliniz.	
4	Transfer kanülünü* kabından çıkarınız. Transfer kanülünü dezenfekte etmeyiniz veya sterilize etmeyiniz; sterildir. Kapağı çıkarınız.	
5	Steril su flakonunu stabil yüzeye dik tutunuz. Doğrudan yukarıdan, transfer kanülü ile kauçuk tıpayı, tıpa merkezine dikey olarak yavaşça bastırarak ancak dümdüz, bükmeden deliniz.	

6	<p>Steril su flakonunu ve transfer kanülünü, iki taraflı kanadı kullanarak bir elinizle sabit tutunuz.</p> <p>Transfer kanülünün üstündeki kalan kapağı çıkarınız.</p>	
7	<p>Steril su flakonunu ve transfer kanülünü, iki taraflı kanadı kullanarak bir elinizle sabit tutunuz.</p> <p>ACTILYSE kuru madde içeren flakonu, transfer kanülü üzerinde dik olarak tutunuz ve transfer kanülünün ucunu tıpanın tam ortasına yerleştiriniz.</p> <p>Kuru madde flakonunu, yukarıdan doğrudan transfer kanülünün üzerine, kauçuk tıpayı dikey olarak ve yavaşça ancak dümdüz, bükmeden delerek itiniz.</p>	

8	<p>İki flakonu ters çeviriniz ve suyun tamamen kuru maddeye aktarılmasına izin veriniz.</p>	 <p>Enjeksiyonluk steril su</p> <p>↓</p> <p>Actilyse® (kuru madde)</p>
9	<p>Boş su flakonu ile transfer kanülünü çıkarınız. Su flakonu ve transfer kanülü imha edilebilir.</p>	



10	<p>Sulandırılmış ACTILYSE flakonunu alınız ve geri kalan tozu çözmek için yavaşça döndürünüz, ancak sallamayınız, çünkü bu köpük üretecektir.</p> <p>Kabarcıklar varsa, kaybolması için, çözeltinin hareketsiz olarak birkaç dakika durmasına izin veriniz.</p>	
11	<p>Sulandırılmış çözelti, 1 mg/mL alteplazdan oluşur. Şeffaf ve renksiz ila soluk sarı olmalı ve herhangi bir partikül içermemelidir.</p>	

12	Sadece bir iğne ve bir şırınga kullanarak gereken miktarı çekiniz. Sızıntıyı önlemek için transfer kanülünden kalan delik yeri kullanmayınız.	
13	Derhal kullanınız. Kullanılmayan çözeltiyi imha ediniz.	

(\*Kit içinde transfer kanülü varsa. Sulandırma işlemi bir şırınga ve iğne ile de gerçekleştirilebilir.)

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Boehringer Ingelheim İlaç Tic. A.Ş.  
Esentepe Mah. Harman 1 Sok.  
Nidakule Levent No:7/9 Kat: 15  
34394 Şişli / İstanbul

Tel: (0 212) 329 1100  
Faks: (0 212) 329 1101

## 8. RUHSAT NUMARASI

116/79

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:07.12.2004  
Ruhsat yenileme tarihi:10.02.2014

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ