

# ACTILYSE®

Alteplase

## Bột đông khô và dung môi pha tiêm, truyền

**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG  
NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN CỦA BÁC SỸ**

**ĐỂ XA TÀM TAY TRẸ EM**

**THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SỸ HOẶC DƯỢC SỸ NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC  
THUỐC BÁN THEO ĐƠN BÁC SỸ**

### Thành phần

ACTILYSE 50 mg

1 lọ thuốc tiêm chứa: 50 mg alteplase

1 lọ dung môi chứa: 50 mL nước pha tiêm vô trùng

**Tá dược:** L-arginine, acid phosphoric, polysorbate 80

**Chất tồn dư dạng vết:** gentamicin từ quy trình sản xuất

Dung dịch sau khi pha chứa 1 mg alteplase trong mỗi mL.

### Chỉ định

#### 1. Điều trị tiêu huyết khối trong nhồi máu cơ tim cấp.

Phác đồ liều dùng 90 phút (nhẹ) (xem Liều lượng và cách dùng): áp dụng cho những bệnh nhân có thể khởi đầu điều trị trong vòng 6 giờ từ khi xuất hiện triệu chứng (xem Liều lượng và cách dùng);

Phác đồ liều dùng 3 giờ (xem Liều lượng và cách dùng): áp dụng cho những bệnh nhân có thể được điều trị trong vòng 6 đến 12 giờ từ khi xuất hiện triệu chứng.

ACTILYSE đã được chứng minh làm giảm tỉ lệ tử vong trong 30 ngày ở bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp.

#### 2. Điều trị tiêu huyết khối trong thuyên tắc phổi cấp diện rộng với huyết động học không ổn định.

Chẩn đoán cần được xác định bất cứ lúc nào có thể được bằng các phương tiện khác quan như chụp X quang mạch máu phổi hay bằng các phương pháp không xâm lấn như chụp cắt lớp phổi. Chưa có thử nghiệm lâm sàng về tỉ lệ tử vong và tỉ lệ biến chứng muộn liên quan đến thuyên tắc phổi.

#### 3. Điều trị tiêu huyết khối trong đột quỵ cấp do thiếu máu cục bộ.

Điều trị phải được tiến hành càng sớm càng tốt trong vòng 4,5 giờ từ khi xuất hiện các triệu chứng đột quỵ và sau khi loại trừ xuất huyết nội sọ bằng các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh thích hợp (ví dụ như chụp cắt lớp điện toán (CT não) hoặc phương pháp chẩn đoán hình ảnh phát hiện nhạy tinh trạng xuất huyết). Hiệu quả điều trị phụ thuộc vào thời gian; do đó điều trị sớm hơn sẽ tăng khả năng có được kết quả thuận lợi.

### Liều lượng và cách dùng

Nên điều trị càng sớm càng tốt với ACTILYSE sau khi khởi phát triệu chứng.

#### 1. Nhồi máu cơ tim

a) Phác đồ liều 90 phút (nhẹ) áp dụng cho những bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim có thể bắt đầu điều trị trong vòng 6 giờ từ khi xuất hiện triệu chứng:

- tiêm nhanh, trọn vẹn 15 mg vào tĩnh mạch (intravenous bolus)
- truyền tĩnh mạch 50 mg trong 30 phút đầu tiên, tiếp theo thêm 1 lần truyền tĩnh mạch 35 mg trong 60 phút cho đến khi đạt tổng liều tối đa là 100 mg
- ở những bệnh nhân có thể trọng dưới 65 kg, tổng liều điều trị nên được điều chỉnh theo khối lượng với 15 mg tiêm tĩnh mạch nhanh, trọn vẹn (intravenous bolus) và truyền tĩnh mạch 0,75 mg/kg thể trọng trong 30 phút (liều tối đa là 50 mg), tiếp theo thêm 1 lần truyền tĩnh mạch liều 0,5 mg/kg trong 60 phút (liều tối đa 35 mg)

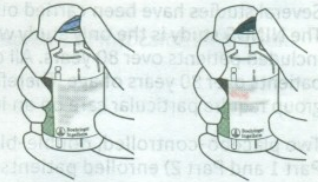
b) Phác đồ liều 3 giờ áp dụng cho những bệnh nhân có thể bắt đầu điều trị trong vòng từ 6 đến 12 giờ từ khi xuất hiện triệu chứng:

- tiêm nhanh, trọn vẹn 10 mg vào tĩnh mạch (intravenous bolus)
- truyền tĩnh mạch 50 mg trong giờ đầu tiên, tiếp theo bởi những lần truyền tĩnh mạch 10 mg trong 30 phút cho đến khi đạt tổng liều tối đa là 100 mg trong 3 giờ

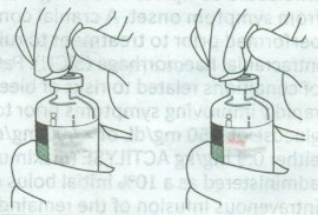


# Boehringer Ingelheim

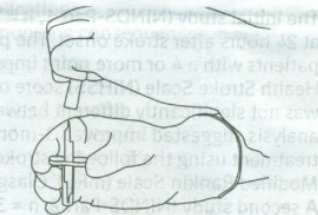
- 2 Tháo nắp bảo vệ từ hai lọ chứa nước pha tiêm vô trùng và bột đông khô Actilyse bằng cách dùng ngón tay cái lật nắp lên.



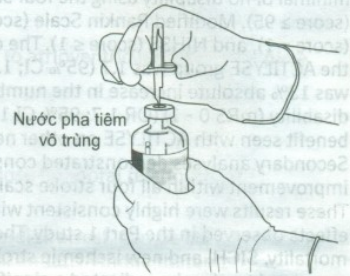
- 3 Dùng bông tẩm cồn lau phần cao su ở mỗi lọ.



- 4 Lấy dụng cụ chuyên\* (transfer cannula) từ túi đựng. Không tẩy trùng hoặc tiệt trùng dụng cụ chuyên. Dụng cụ này vô trùng. Mở nắp đậy ở một đầu của dụng cụ chuyên.

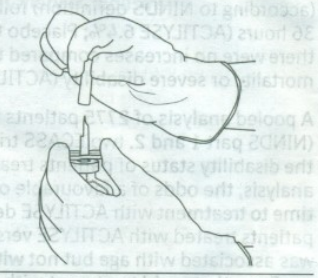


- 5 Dụng lọ nước vô trùng trên một bề mặt theo hướng thẳng đứng. Dùng dụng cụ chuyên chọc vào chính giữa nút cao su thẳng từ trên xuống, bằng cách ấn nhẹ nhàng dứt khoát, không xoay.



- 6 Giữ chắc lọ nước vô trùng và dụng cụ chuyên bằng cách cầm hai vành bên của dụng cụ.

Tháo nắp còn lại ở trên đầu của dụng cụ chuyên.



- 7 Dùng 1 tay giữ chắc lọ nước vô trùng và dụng cụ chuyên bằng cách cầm hai vành bên của dụng cụ chuyên.

Giữ lọ bột đông khô Actilyse ở trên dụng cụ chuyên và xác định đầu cắm của dụng cụ chuyên đâm vào lọ bột đông khô.





Chưa có nghiên cứu một cách đầy đủ về tính an toàn và hiệu quả của phác đồ liều này khi dùng đồng thời với heparin và acid acetylsalicylic trong vòng 24 giờ đầu sau khi xuất hiện các triệu chứng đột quỵ. Vì vậy, nên tránh việc sử dụng acid acetylsalicylic hoặc heparin tiêm tĩnh mạch trong vòng 24 giờ đầu sau khi điều trị với ACTILYSE. Nếu heparin được chỉ định cho mục đích điều trị khác (ví dụ như phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu) thì liều lượng không nên vượt quá 10.000 đơn vị mỗi ngày, tiêm dưới da.

Liều tối đa chấp nhận được của ACTILYSE trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp là 100 mg alteplase.

**Điều trị hỗ trợ :**

Liệu pháp chống huyết khối hỗ trợ được khuyến cáo dựa theo các hướng dẫn quốc tế hiện hành về xử trí bệnh nhân nhồi máu cơ tim có ST chênh lên.

**2. Thuyên tắc phổi**

Tổng liều 100 mg nên được sử dụng trong 2 giờ. Dưới đây là phác đồ thường được sử dụng nhất:

- tiêm nhanh, trộn vện 10 mg vào tĩnh mạch (intravenous bolus) trong 1 - 2 phút
  - truyền tĩnh mạch 90 mg trong 2 giờ
- Tổng liều không vượt 1,5 mg/kg thể trọng ở bệnh nhân có thể trọng dưới 65 kg.

**Điều trị hỗ trợ:**

Sau khi điều trị với ACTILYSE, liệu pháp heparin nên được bắt đầu (hoặc được tiếp tục) khi giá trị aPTT thấp hơn hai lần giới hạn trên của mức bình thường. Nên điều chỉnh phác đồ truyền để duy trì giá trị aPTT trong khoảng 50 - 70 giây (gấp 1,5 đến 2,5 lần giá trị tham chiếu).

**3. Đột quỵ cấp do thiếu máu cục bộ**

Liều đề nghị là 0,9 mg/kg thể trọng (tối đa là 90 mg) truyền tĩnh mạch trong 60 phút, khởi đầu với 10% tổng liều được tiêm tĩnh mạch nhanh, trộn vện (intravenous bolus).

Nên sử dụng thuốc càng sớm càng tốt trong vòng 4,5 giờ từ khi khởi phát triệu chứng. Hiệu quả điều trị phụ thuộc vào thời gian; do đó điều trị sớm hơn sẽ tăng khả năng có được kết quả thuận lợi.

**Điều trị hỗ trợ**

Chưa có nghiên cứu một cách đầy đủ về tính an toàn và hiệu quả của phác đồ liều này khi dùng đồng thời với heparin và acid acetylsalicylic trong vòng 24 giờ đầu sau khi xuất hiện các triệu chứng đột quỵ. Vì vậy, nên tránh việc sử dụng acid acetylsalicylic hoặc heparin tiêm tĩnh mạch trong vòng 24 giờ đầu sau khi điều trị với ACTILYSE. Nếu heparin được chỉ định cho mục đích điều trị khác (ví dụ như phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu) thì liều lượng không nên vượt quá 10.000 đơn vị mỗi ngày, tiêm dưới da.

**Hướng dẫn sử dụng**

Trong điều kiện vô khuẩn, một lọ thuốc tiêm ACTILYSE bột đông khô (50 mg) được hoà tan với nước pha tiêm vô trùng theo bảng dưới đây để có được dung dịch cuối cùng với nồng độ 1 mg alteplase/1 mL.

Lọ bột đông khô ACTILYSE	50 mg
Thể tích nước pha tiêm vô trùng cần thêm vào lọ bột đông khô:	50 mL
Dung dịch cuối cùng có nồng độ	1mg alteplase/mL

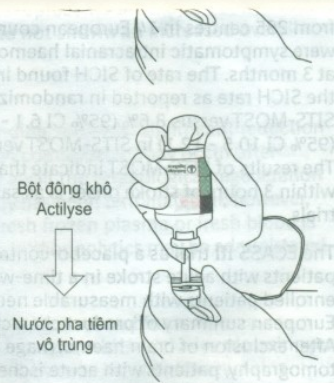
Để làm được điều này, một dụng cụ chuyên được kèm vào trong các hộp thuốc 50 mg.

**Hướng dẫn pha thuốc Actilyse**

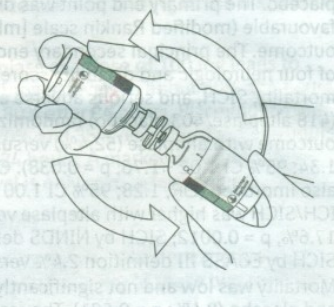
- 1 Hoàn nguyên thuốc trước khi sử dụng.



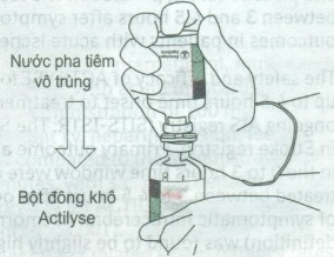
Đặt lọ thuốc tiêm ACTILYSE bột đông khô (50 mg) vào trong nước pha tiêm vô trùng theo hướng dẫn. Không lắc lọ thuốc. Sau khi pha thuốc xong, dung dịch phải trong suốt và không màu. Nếu có bọt, giữ yên dung dịch không lắc trong vài phút để bọt tan.



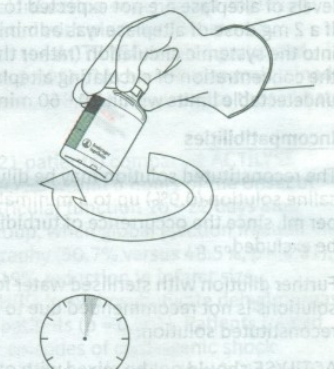
- 8 Xoay ngược hai lọ để nước chảy hết xuống lọ bột đông khô.



- 9 Tháo rời lọ nước vô trùng đã hết và dụng cụ chuyên. Có thể vứt bỏ chúng.



- 10 Cầm lọ thuốc đã hoàn nguyên Actilyse và xoay nhẹ nhàng để hoà tan bột còn lại, nhưng không lắc, vì lắc sẽ tạo bọt.

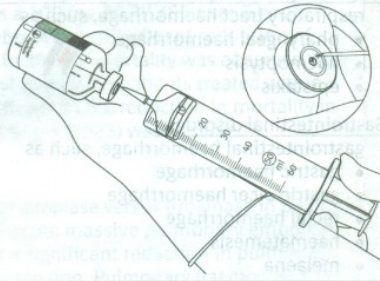


Nếu có bọt, giữ yên dung dịch không lắc trong vài phút để bọt tan.

- 11 Dung dịch chứa Actilyse 1mg/mL. Dung dịch phải trong và không màu cho đến vàng nhạt và không chứa bất kỳ hạt nhỏ nào.



12 Rút ra lượng dung dịch cần thiết bằng cách sử dụng một bơm kim tiêm. Không lấy từ vị trí dụng cụ chuyển đã chọc vào để tránh rò rỉ thuốc.



13 Sử dụng ngay.  
Loại bỏ dung dịch không sử dụng.

\* (Nếu một dụng cụ chuyển đã có sẵn trong một kit. Hoàn nguyên có thể được thực hiện với một ống tiêm và kim tiêm.)

Dung dịch hoàn nguyên 1 mg/mL có thể pha thêm với dung dịch nước muối sinh lý vô khuẩn 9 mg/mL (0,9%) để tiêm cho tới nồng độ tối thiểu 0,2 mg/mL.

Không khuyến cáo pha loãng thêm dung dịch đã hoàn nguyên nồng độ 1 mg/mL với nước pha tiêm vô trùng hoặc nhìn chung, sử dụng dịch truyền carbohydrate, như dextrose.

Không nên trộn ACTILYSE với các thuốc khác, kể cả trong cùng một lọ truyền cũng như không truyền chung đường truyền tĩnh mạch (ngay cả với heparin cũng không trộn chung).

### **Chỉ định**

Nhìn chung, trong tất cả các chỉ định, không sử dụng ACTILYSE cho những bệnh nhân đã biết quá mẫn với hoạt chất alteplase, gentamicin (một chất tồn dư dạng vết từ quy trình sản xuất) hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Giống như mọi thuốc tiêu huyết khối, và nhìn chung, trong tất cả các chỉ định, không sử dụng ACTILYSE cho những trường hợp có nguy cơ xuất huyết cao như:

- bị rối loạn chảy máu đáng kể hiện tại hoặc trong vòng 6 tháng trước, đã biết cơ địa dễ xuất huyết
- những bệnh nhân đang điều trị có hiệu quả với một thuốc chống đông đường uống, như natri warfarin (INR >1,3) (xem mục Thận trọng đặc biệt và cảnh báo, phần "Chảy máu")
- có tiền sử tổn thương hệ thần kinh trung ương (như khối u, phình mạch, phẫu thuật nội sọ hoặc cột sống)
- có tiền sử hoặc bằng chứng hoặc nghi ngờ xuất huyết nội sọ kể cả chảy máu dưới màng nhện
- tăng huyết áp động mạch trầm trọng chưa kiểm soát được
- đại phẫu hay chấn thương nặng trong 10 ngày trước (bao gồm bất kỳ chấn thương nào đi kèm với tình trạng nhồi máu cơ tim hiện tại), những chấn thương gần đây có liên quan đến đầu và hộp sọ
- hồi sức tim phổi kéo dài hoặc gây chấn thương (> 2 phút), mới sinh con trong vòng 10 ngày, mới chọc dò một mạch máu không thể băng ép được (ví dụ như chọc dò tĩnh mạch cảnh hay tĩnh mạch dưới đòn)
- suy chức năng gan nặng bao gồm suy gan, xơ gan, tăng áp lực tĩnh mạch cửa (giãn tĩnh mạch thực quản), viêm gan tiến triển
- viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, viêm ngoại tâm mạc
- viêm tụy cấp
- có ghi nhận loét dạ dày ruột trong 3 tháng trước
- chứng phình động mạch, dị dạng động mạch hay tĩnh mạch
- khối u có nguy cơ chảy máu tăng

Trong chỉ định cho nhồi máu cơ tim cấp và thuyên tắc phổi cấp, cần áp dụng thêm chống chỉ định sau:

- đột quy xuất huyết hoặc đột quy không rõ nguyên nhân tại bất kỳ thời điểm nào
- đột quy thiếu máu não cục bộ hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA) trong 6 tháng trước, ngoại trừ đột quy do thiếu máu não cục bộ hiện tại trong vòng 4,5 giờ

Trong chỉ định cho đột quy cấp do thiếu máu não cục bộ cần áp dụng thêm những chống chỉ định sau:

- các triệu chứng cơn thiếu máu não cục bộ khởi phát hơn 4,5 giờ trước khi bắt đầu truyền hoặc không biết rõ thời điểm khởi phát triệu chứng

Cũng như mọi thuốc tiêu huyết khối, cần phải cân nhắc thật kỹ giữa lợi ích có được do điều trị với ACTILYSE và nguy cơ chảy máu trong những điều kiện sau:

- mới tiêm bắp hoặc những chấn thương nhỏ gần đây như sinh thiết, chọc dò các mạch máu lớn, xoa bóp tim để hồi sức
- các bệnh lý làm tăng nguy cơ xuất huyết không được đề cập trong chống chỉ định.
- bệnh nhân đang điều trị với một thuốc kháng đông dạng uống  
Việc sử dụng ACTILYSE có thể được cân nhắc khi xét nghiệm phù hợp đối với hoạt tính kháng đông của một hoặc nhiều thuốc liên quan cho thấy không có hoạt tính có ý nghĩa lâm sàng.

**Trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp hoặc thuyên tắc phổi cấp, những cảnh báo và thận trọng đặc biệt cần được áp dụng thêm:**

- huyết áp tâm thu > 160 mmHg
- cao tuổi, có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết nội sọ. Do lợi ích điều trị cũng tăng trên bệnh nhân cao tuổi, việc đánh giá nguy cơ-lợi ích nên được tiến hành một cách kỹ lưỡng.

**Trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp cần áp dụng thêm những cảnh báo đặc biệt và thận trọng sau:**

### **Loạn nhịp**

Tiêu huyết khối ở mạch vành có thể dẫn đến loạn nhịp liên quan đến tái tưới máu.

Loạn nhịp tái tưới máu có thể dẫn đến cơn ngừng tim, có thể đe dọa đến tính mạng bệnh nhân và có thể cần sử dụng các thuốc điều trị loạn nhịp kinh điển.

### **Chất đối kháng Glyco-Protein IIb/IIIa:**

Sử dụng đồng thời chất đối kháng Glyco-Protein IIb/IIIa làm tăng nguy cơ xuất huyết

### **Thuyên tắc huyết khối**

Việc sử dụng thuốc tiêu huyết khối có thể làm gia tăng nguy cơ tai biến thuyên tắc huyết khối ở những bệnh nhân có huyết khối tim trái như hẹp van hai lá hoặc rung nhĩ.

**Trong điều trị đột quy cấp do thiếu máu cục bộ cần áp dụng thêm những cảnh báo đặc biệt và thận trọng sau:**

Việc điều trị phải được đảm trách bởi một bác sĩ đã được đào tạo và có kinh nghiệm trong chuyên khoa thần kinh. Để xác định chỉ định điều trị có thể cân nhắc áp dụng các biện pháp chẩn đoán từ xa một cách thích hợp (xem phần Chỉ định điều trị tiêu huyết khối trong đột quy cấp do thiếu máu cục bộ).

So với những chỉ định khác, bệnh nhân đột quy cấp do thiếu máu cục bộ điều trị với ACTILYSE có nguy cơ gia tăng đáng kể xuất huyết nội sọ do sự chảy máu xảy ra phần lớn ở vùng nhồi máu. Điều này áp dụng đặc biệt cho những trường hợp sau đây:

- tất cả những tình huống liệt kê trong phần chống chỉ định và tất cả những tình huống chung có liên quan đến nguy cơ cao chảy máu
- phình mạch não nhỏ không có triệu chứng
- chậm trễ trong điều trị sau khi khởi phát triệu chứng
- bệnh nhân đã được điều trị trước với acid acetylsalicylic (ASA) có nguy cơ chảy máu não cao hơn, đặc biệt nếu có điều trị ACTILYSE bị trì hoãn. Nên sử dụng không quá 0,9 mg alteplase/kg khối lượng cơ thể (tối đa 90 mg) do nguy cơ xuất huyết não tăng
- bệnh nhân trên 80 tuổi có tăng nguy cơ xuất huyết nội sọ và giảm lợi ích chung có được từ điều trị so với bệnh nhân trẻ tuổi hơn. Do vậy, nên cân nhắc sử dụng ACTILYSE cẩn thận với các nguy cơ định trước trên từng bệnh nhân cụ thể

Không nên tiến hành điều trị sau 4,5 giờ từ khi khởi phát triệu chứng vì tỉ số lợi ích/nguy cơ có thể không thuận lợi chủ yếu do các yếu tố sau:

- hiệu quả điều trị tốt giảm theo thời gian
- đặc biệt đối với những bệnh nhân đã điều trị trước với ASA tỉ lệ tử vong tăng
- tăng nguy cơ chảy máu có triệu chứng

Kiểm soát huyết áp trong khi đang sử dụng và cho đến 24 giờ là cần thiết, tiêm tĩnh mạch thuốc chống tăng huyết áp được khuyến cáo nếu huyết áp tâm thu > 180 mmHg hoặc huyết áp tâm trương > 105 mmHg.

Lợi ích điều trị sẽ giảm trên những bệnh nhân đã bị đột quy trước đó hoặc



- chóng hoặc chỉ là nhẹ trước khi bắt đầu truyền
- đột quy nặng theo đánh giá trên lâm sàng (ví dụ điểm NIHSS > 25) và/hoặc bằng các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh thích hợp
- bị co giật lúc khởi phát đột quy
- có tiền sử đột quy hay chấn thương đầu nặng trong vòng 3 tháng
- phối hợp giữa tiền sử đột quy và đái tháo đường
- điều trị heparin trong vòng 48 giờ trước khi khởi phát đột quy với thời gian thromboplastin hoạt hoá từng phần (aPTT) kéo dài lúc nhập viện
- số lượng tiểu cầu dưới 100.000/mm<sup>3</sup>
- huyết áp tâm thu > 185 mmHg hoặc huyết áp tâm trương > 110 mmHg hoặc đang điều trị tích cực (dùng thuốc đường tĩnh mạch) để hạ huyết áp tới những giới hạn này
- đường huyết < 50 hoặc > 400 mg/dL

ACTILYSE không được chỉ định điều trị đột quy cấp cho trẻ em hoặc thanh thiếu niên dưới 18 tuổi. Việc sử dụng trên bệnh nhân trên 80 tuổi, xin tham khảo mục "Cảnh báo đặc biệt và thận trọng".

**Cảnh báo đặc biệt và thận trọng**

Nên cẩn thận lựa chọn dạng trình bày thích hợp của thuốc alteplase và việc lựa chọn nên phù hợp với mục đích sử dụng. Dạng hàm lượng 2 mg của alteplase không được chỉ định trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp tính, thuyên tắc phổi cấp tính hoặc đột quy cấp do thiếu máu não cục bộ (do có nguy cơ sử dụng dưới liều một cách đáng kể). Chỉ có các hàm lượng 10 mg, 20 mg và 50 mg được sử dụng cho những chỉ định này.

**Các cảnh báo đặc biệt và thận trọng sau đây áp dụng trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp tính, thuyên tắc phổi cấp tính và đột quy cấp do thiếu máu cục bộ:**

ACTILYSE chỉ nên được sử dụng bởi những bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị tiêu huyết khối và có thiết bị theo dõi tình trạng sử dụng. Cũng như các thuốc điều trị tiêu huyết khối khác, ACTILYSE được khuyến cáo sử dụng khi có sẵn các thiết bị và thuốc hồi sức chuẩn trong mọi trường hợp.

**Quá mẫn**

Không ghi nhận sự tạo kháng thể kéo dài đối với chất hoạt hoá plasminogen tái tổ hợp từ mô người sau khi điều trị. Chưa có nhiều kinh nghiệm về việc sử dụng lặp lại ACTILYSE. Phản ứng kiểu phản vệ liên quan tới việc sử dụng ACTILYSE hiếm gặp và có thể gây ra do quá mẫn với hoạt chất alteplase, gentamicin (một chất tồn dư dạng vết từ quá trình sản xuất) hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc. Nút của lọ thủy tinh đựng bột ACTILYSE chứa cao su thiên nhiên (một dẫn xuất của latex) là thành phần có thể gây các phản ứng dị ứng.

Nếu một phản ứng phản vệ xuất hiện, nên ngưng truyền và tiến hành điều trị thích hợp.

Khuyến cáo theo dõi bệnh nhân, đặc biệt là bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế men chuyển (xem mục "Tác dụng phụ").

**Chảy máu**

Biến chứng thông thường nhất gặp phải trong quá trình điều trị với ACTILYSE là chảy máu. Việc sử dụng đồng thời thuốc kháng đông heparin có thể góp phần gây chảy máu. Do fibrin bị ly giải trong khi dùng ACTILYSE, chảy máu từ vị trí chọc dò gần đây có thể xảy ra. Vì vậy, liệu pháp tiêu huyết khối đòi hỏi phải hết sức thận trọng với tất cả các vị trí có thể chảy máu (bao gồm cả những vị trí đưa catheter vào, vị trí chọc dò bằng kim cũng như bộc lộ động mạch, tĩnh mạch). Tránh sử dụng những catheter cứng, tiêm bắp và những xoay trở không cần thiết ở bệnh nhân đang điều trị với ACTILYSE.

Khi xuất hiện chảy máu trầm trọng, đặc biệt là xuất huyết não, phải ngưng ngay lập tức trị liệu tiêu huyết khối và heparin phối hợp. Nên cân nhắc sử dụng protamine nếu heparin được sử dụng trong vòng 4 giờ trước khi xuất hiện triệu chứng chảy máu. Ở một vài bệnh nhân không đáp ứng với các biện pháp quy ước này, việc sử dụng thận trọng những sản phẩm từ máu có thể được chỉ định.

Truyền chất kết tủa lạnh, huyết tương tươi đông lạnh và tiểu cầu nên được cân nhắc và sau mỗi lần sử dụng phải đánh giá lại về mặt lâm sàng cũng như sinh hoá sau mỗi lần sử dụng. Mức fibrinogen mục tiêu 1 g/L là thích hợp khi truyền chất kết tủa lạnh. Cũng nên cân nhắc các tác nhân chống ly giải fibrin.

Không nên sử dụng liều vượt quá 100 mg ACTILYSE trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp cũng như thuyên tắc phổi và liều vượt quá 90 mg trong đột quy thiếu máu não cục bộ cấp do có thể tăng nguy cơ xuất huyết nội sọ.

nhưng bệnh nhân đái tháo đường không kiểm soát được. Hi so lợi ích/nguy cơ được cho là kém thuận lợi hơn mặc dù vẫn có ý nghĩa tích cực trên những bệnh nhân này.

Ở những bệnh nhân đột quy rất nhẹ, nguy cơ vượt trội lợi ích mong đợi và không nên điều trị với ACTILYSE.

Ở những bệnh nhân đột quy nặng có nguy cơ xuất huyết não và tử vong cao cũng không nên điều trị bằng ACTILYSE.

Những bệnh nhân có vùng nhồi máu rộng có nguy cơ diễn tiến bất lợi cao hơn bao gồm chảy máu nội sọ nặng và tử vong. Ở những bệnh nhân này, nên xem xét cẩn thận tỉ số lợi ích/nguy cơ.

Ở những bệnh nhân đột quy, lợi ích điều trị sẽ giảm khi độ tuổi tăng lên, khi mức độ đột quy nặng hơn và đường huyết tăng khi nhập viện trong khi khả năng tàn phế nặng và tử vong hoặc xuất huyết nội sọ tăng lên, không lệ thuộc việc điều trị. Bệnh nhân bị đột quy nặng (theo đánh giá lâm sàng và/hoặc bằng những kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh thích hợp) và bệnh nhân với đường huyết < 50 mg/dL hoặc > 400 mg/dL lúc ban đầu không nên được điều trị với ACTILYSE.

Tái tưới máu ở vùng thiếu máu cục bộ có thể gây ra phù não ở vùng nhồi máu. Do sự gia tăng nguy cơ chảy máu, không nên bắt đầu điều trị với các thuốc chống kết tập tiểu cầu trong 24 giờ đầu tiên sau khi điều trị tiêu huyết khối với alteplase.

Tính đến hiện nay, kinh nghiệm sử dụng ACTILYSE trên trẻ em còn rất hạn chế.

**Tương tác thuốc**

Chưa tiến hành nghiên cứu chính thức về tương tác thuốc giữa ACTILYSE với những thuốc thường được sử dụng trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp.

Những thuốc tác động lên sự đông máu hoặc thay đổi chức năng tiểu cầu có thể làm tăng nguy cơ chảy máu trước khi, trong khi và sau khi dùng ACTILYSE.

Sử dụng phối hợp với thuốc ức chế men chuyển có thể làm tăng nguy cơ phản ứng kiểu phản vệ, bởi vì trong những trường hợp bị phản ứng như vậy, phần lớn bệnh nhân đang sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển.

**Khả năng sinh sản, thai kỳ và cho con bú**

**Thai kỳ**

Dữ liệu từ việc sử dụng ACTILYSE cho phụ nữ mang thai còn hạn chế. Các nghiên cứu tiền lâm sàng tiến hành với những liều alteplase cao hơn liều sử dụng ở người cho thấy thai nhi sinh non và/hoặc độc tính trên phổi thai, là hệ quả của hoạt tính được lý đã biết của thuốc. Alteplase không được xem là có thể gây quái thai.

Trong những trường hợp bị bệnh cấp tính đe dọa mạng sống, cần phải cân nhắc thận trọng giữa lợi ích và nguy cơ có thể có.

**Cho con bú**

Chưa biết rõ liệu alteplase có tiết qua sữa người mẹ không.

**Khả năng sinh sản**

Không có dữ liệu lâm sàng trên khả năng sinh sản cho ACTILYSE. Các nghiên cứu tiền lâm sàng được tiến hành với alteplase cho thấy không có ảnh hưởng bất lợi trên khả năng sinh sản.

**Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc**

Không áp dụng

**Tác dụng phụ**

**Chỉ định nhồi máu cơ tim, thuyên tắc phổi cấp tính và đột quy cấp do thiếu máu cục bộ:**

Tác dụng phụ thường gặp nhất của ACTILYSE là chảy máu (> 1:100, ≤ 1:100 chảy máu nặng; > 1:10: mọi xuất huyết) dẫn đến giảm haematocrit và/hoặc giảm haemoglobin. Xuất huyết tại bất kỳ vị trí hoặc khoang cơ thể có thể xảy ra và có thể đe dọa đến tính mạng, gây tàn phế vĩnh viễn hoặc tử vong.

Chảy máu liên quan đến liệu pháp tiêu huyết khối có thể chia thành 2 loại chính:

- xuất huyết nông, thường do chọc dò hay các mạch máu bị tổn thương
- xuất huyết nội tại bất kỳ vị trí nào hoặc khoang cơ thể

Trường hợp xuất huyết nội sọ các triệu chứng thần kinh có thể có như ngù gà, mất vận ngôn, liệt nửa người, co giật.

Phân loại thuyên tắc mỡ được dựa vào các báo cáo tự phát nhưng không quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng.



Số lượng bệnh nhân được điều trị trong các thử nghiệm lâm sàng với chỉ định điều trị thuyên tắc phổi hoặc đột quy cấp (trong giai đoạn cửa sổ điều trị từ 0 đến 4,5 giờ) là rất nhỏ so với số lượng bệnh nhân điều trị nhồi máu cơ tim như mô tả trên. Vì thế, những sự khác biệt nhỏ về mặt số học khi so sánh với số liệu trong nhồi máu cơ tim cấp có thể quy cho cỡ mẫu thử nghiệm nhỏ. Ngoại trừ xuất huyết nội sọ được xem như là tác dụng phụ trong chỉ định đột quy cũng như loạn nhịp sau tái tưới máu trong chỉ định nhồi máu cơ tim cấp thì không có một lý do về mặt y học nào để giải định rằng số lượng cũng như bản chất tác dụng phụ của ACTILYSE trong chỉ định thuyên tắc phổi và đột quy cấp do thiếu máu cục bộ là khác biệt so với trong chỉ định nhồi máu cơ tim.

**Rối loạn hệ miễn dịch**

- phản ứng kiểu phản vệ thường nhẹ nhưng có thể đe dọa tính mạng trong vài trường hợp riêng lẻ. Chúng có thể xuất hiện dưới dạng
  - o phát ban
  - o mày đay
  - o co thắt phế quản
  - o phù mạch
  - o tụt huyết áp
  - o sốc hoặc bất kỳ triệu chứng nào liên quan đến phản ứng quá mẫn.

Nếu có các triệu chứng trên, các thuốc kháng dị ứng kinh điển nên được sử dụng. Trong các trường hợp này, một tỉ lệ khá lớn bệnh nhân đang sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển. Chưa thấy có những phản ứng phản vệ rõ ràng (qua trung gian IgE) với ACTILYSE. Sự tạo kháng thể thoáng qua với ACTILYSE được nhận thấy ở một số ca hiếm gặp và với hiệu giá thấp, nhưng phát hiện này có ý nghĩa lâm sàng ra sao vẫn còn chưa rõ.

**Rối loạn mắt:**

- xuất huyết mắt

**Rối loạn tim:**

- xuất huyết màng ngoài tim

**Rối loạn mạch:**

- xuất huyết, như khối máu tụ
- thuyên tắc có thể dẫn đến hậu quả tương ứng trên các cơ quan có liên quan
  - o xuất huyết cơ quan nhu mô
  - o xuất huyết gan
  - o xuất huyết phổi

**Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất:**

- xuất huyết đường hô hấp, như:
  - o xuất huyết vùng họng
  - o ho ra máu
  - o chảy máu mũi

**Rối loạn đường tiêu hoá:**

- xuất huyết đường tiêu hoá, như
  - o xuất huyết dạ dày
  - o xuất huyết do loét dạ dày
  - o xuất huyết trực tràng
  - o nôn ra máu
  - o phân đen
  - o xuất huyết miệng
  - o chảy máu nướu răng
- xuất huyết sau phúc mạc, như là khối máu tụ sau phúc mạc
- buồn nôn
- nôn

Buồn nôn và nôn cũng có thể là những triệu chứng của nhồi máu cơ tim.

**Rối loạn da và mô dưới da:**

- vết bầm máu

**Rối loạn thận và tiết niệu:**

- xuất huyết đường niệu sinh dục, như
  - o đi tiểu ra máu
  - o xuất huyết đường tiết niệu

**Rối loạn toàn thân và tại nơi dùng:**

- xuất huyết tại vị trí tiêm, xuất huyết tại vị trí chọc dò, như
  - o khối máu tụ tại vị trí catheter
  - o xuất huyết tại vị trí catheter

**Xét nghiệm:**

**Phác đồ truyền nhanh ở những bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp**

Truyền nhanh ACTILYSE đã được nghiên cứu trong một nghiên cứu quốc tế đa trung tâm (GUSTO) ngẫu nhiên trên 41.021 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp được chia ngẫu nhiên cho 4 phác đồ tiêu huyết khối. Điều trị với 100 mg ACTILYSE trong hơn 90 phút, đồng thời truyền tĩnh mạch heparin cho kết quả tỉ lệ tử vong thấp hơn sau 30 ngày (6,3%) so với điều trị với streptokinase liều 1,5 triệu đơn vị trong 60 phút phối hợp với heparin tiêm tĩnh mạch hay tiêm dưới da (tỉ lệ tử vong là 7,3%). Tỉ lệ tử vong trong 30 ngày khi dùng ACTILYSE giảm tuyệt đối 1% so với streptokinase và có ý nghĩa thống kê (p = 0,001).

Những bệnh nhân được điều trị với ACTILYSE cho thấy tỉ lệ tái thông mạch vành liên quan nhồi máu sau 60 và 90 phút sau khi dùng thuốc tiêu huyết khối hơn là ở bệnh nhân điều trị với streptokinase. Tỉ lệ này không khác biệt ở thời điểm 180 phút hoặc lâu hơn.

Một nghiên cứu quy mô lớn đánh giá tử vong (ASSENT 2) trên xấp xỉ 17.000 bệnh nhân cho thấy alteplase và tenecteplase có hiệu quả điều trị tương đương trong việc làm giảm tỉ lệ tử vong (6,2% cho cả 2 loại điều trị, lúc 30 ngày). Việc sử dụng tenecteplase đi kèm với một tỉ lệ xuất huyết ngoài sọ thấp hơn đáng kể so với alteplase (26,4% so với 28,9%, p = 0,0003). Giảm nguy cơ chảy máu có thể liên quan đến tính đặc hiệu tăng lên của tenecteplase với fibrin và phác đồ chỉnh liều theo cân nặng đối với thuốc này.

**Phác đồ truyền 3 giờ ở những bệnh nhân nhồi máu cơ tim**

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi (5013 bệnh nhân) so sánh ACTILYSE với giả dược (nghiên cứu ASSET), bệnh nhân được truyền ACTILYSE trong vòng 5 giờ từ khi khởi phát các triệu chứng nhồi máu cơ tim cấp, tỉ lệ sống còn lúc 30 ngày được cải thiện so với những bệnh nhân điều trị với giả dược. Tại thời điểm 1 tháng tỉ lệ tử vong toàn bộ là 7,2% ở nhóm điều trị ACTILYSE và 9,8% ở nhóm dùng giả dược (p = 0,001). Lợi ích này được duy trì trong 6 tháng ở những bệnh nhân dùng ACTILYSE (10,4%) so với nhóm bệnh nhân điều trị với giả dược (13,1%, p = 0,008).

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi (721 bệnh nhân) so sánh ACTILYSE với giả dược, bệnh nhân được truyền ACTILYSE trong vòng 5 giờ từ khi khởi phát các triệu chứng, chức năng tâm thất được cải thiện sau 10 - 22 ngày điều trị so với nhóm dùng giả dược, khi phân suất tổng máu chung được xác định bằng chụp tâm thất cân quang (50,7% so với 48,5%, p = 0,01). Bệnh nhân được điều trị với ACTILYSE có giảm 19% kích thước vùng nhồi máu, được đo bằng sự phóng thích lũy tích hoạt tính HBD (alpha-hydroxybutyrate-dehydrogenase) so với nhóm bệnh nhân điều trị bằng giả dược (p = 0,001). Bệnh nhân được điều trị bằng ACTILYSE có số liệu thấp hơn đáng kể về số đợt choáng tim (p = 0,02), rung thất (p < 0,04) và viêm màng ngoài tim (p = 0,01) so với những bệnh nhân điều trị bằng giả dược. Tỉ lệ tử vong lúc 21 ngày ở nhóm bệnh nhân điều trị với ACTILYSE giảm còn 3,7% so với 6,3% ở nhóm giả dược (p 1 phía = 0,05). Mặc dù dữ liệu này không cho thấy chắc chắn việc giảm đáng kể tỉ lệ tử vong trong nghiên cứu trên, chúng cho thấy một xu hướng đã được ủng hộ bởi các kết quả trong nghiên cứu ASSET.

Trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với giả dược (LATE) trên 5.711 bệnh nhân nhồi máu cơ tim được điều trị trong vòng 6 - 24 giờ sau khi xuất hiện triệu chứng với ACTILYSE 100 mg truyền tĩnh mạch hơn 3 giờ so với giả dược. Tỉ lệ tử vong lúc 30 ngày của nhóm điều trị với ACTILYSE giảm không đáng kể 14,1% (KTC 95% 0 - 28,1%, p > 0,05). Trong một phân tích sống còn đã được hoạch định trước ở những bệnh nhân điều trị trong vòng 12 giờ sau khi khởi phát triệu chứng, tỉ lệ tử vong giảm đáng kể 25,6% được quan sát ở nhóm dùng ACTILYSE (KTC 95% 6,3 - 45%; p = 0,023).

**Bệnh nhân thuyên tắc phổi**

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên so sánh alteplase với urokinase trên 63 bệnh nhân bị thuyên tắc phổi cấp diện rộng được xác định bằng chụp mạch, cả hai nhóm điều trị cho thấy giảm đáng kể tăng huyết áp động mạch phổi gây ra bởi thuyên tắc phổi. Huyết động học ở phổi được cải thiện nhanh hơn đáng kể ở nhóm điều trị với ACTILYSE so với nhóm dùng urokinase.

**Bệnh nhân đột quy cấp do thiếu máu cục bộ**

Một số nghiên cứu đã được tiến hành trong lĩnh vực đột quy cấp do thiếu máu cục bộ. Nghiên cứu NINDS là nghiên cứu duy nhất không có giới hạn trên của tuổi, có nghĩa là bao gồm cả những bệnh nhân trên 80 tuổi. Tất cả các nghiên cứu ngẫu nhiên khác đều loại trừ bệnh nhân trên 80 tuổi. Do vậy, quyết định điều trị trong nhóm bệnh nhân này yêu cầu sự cân nhắc đặc biệt trên từng bệnh nhân cụ thể.



- tăng thân nhiệt

**Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng thủ thuật:**

- truyền tắc mớ, có thể dẫn đến hậu quả tương ứng ở những cơ quan liên quan

**Thủ thuật ngoại khoa và nội khoa**

- truyền máu

**Chỉ định nhồi máu cơ tim:**

**Rối loạn tim:**

- loạn nhịp sau tái tưới máu
  - o loạn nhịp
  - o ngoại tâm thu
  - o rung nhĩ
  - o block nhĩ thất từ độ một đến block nhĩ thất hoàn toàn
  - o nhịp tim chậm
  - o nhịp tim nhanh
  - o loạn nhịp thất
  - o rung thất
  - o nhịp nhanh thất xuất hiện có liên hệ chặt chẽ về thời gian với việc điều trị bằng ACTILYSE

Loạn nhịp sau tái tưới máu có thể dẫn đến ngừng tim, đe dọa tính mạng và đòi hỏi phải điều trị với các thuốc chống loạn nhịp kinh điển.

**Chỉ định nhồi máu cơ tim và truyền tắc phổi:**

**Rối loạn hệ thần kinh:**

- xuất huyết nội sọ não
  - o xuất huyết não
  - o khối máu tụ trong não
  - o đột quy xuất huyết
  - o đột quy chuyển dạng xuất huyết
  - o khối máu tụ trong sọ
  - o xuất huyết dưới màng nhện

**Chỉ định đột quy cấp do thiếu máu cục bộ:**

**Rối loạn hệ thần kinh:**

- xuất huyết nội sọ não
  - o xuất huyết não
  - o khối máu tụ trong não
  - o đột quy xuất huyết
  - o đột quy chuyển dạng xuất huyết
  - o khối máu tụ trong sọ
  - o xuất huyết dưới màng nhện

Xuất huyết não có triệu chứng chiếm phần lớn các biến cố bất lợi (lên tới 10% số bệnh nhân). Tuy nhiên, điều này chưa cho thấy một sự gia tăng về tử suất và bệnh suất chung.

**Quá liều**

Bất kể tính đặc hiệu tương đối của fibrin, sự suy giảm có ý nghĩa lâm sàng của fibrinogen và các yếu tố đông máu khác có thể xảy ra sau khi quá liều. Trong đa số các trường hợp có thể chờ sự phục hồi sinh lý các yếu tố này sau khi chấm dứt trị liệu ACTILYSE. Tuy nhiên, nếu hậu quả xuất huyết trầm trọng, khuyến cáo nên truyền huyết tương tươi đông lạnh hoặc máu tươi và nếu cần có thể sử dụng các chất chống tiêu sợi huyết tổng hợp.

**Đặc tính dược lý**

Hoạt chất của ACTILYSE là alteplase, chất hoạt hoá plasminogen từ mô người tái tổ hợp, một glycoprotein hoạt hóa trực tiếp plasminogen thành plasmin. Khi tiêm vào tĩnh mạch, alteplase vẫn tồn tại dưới dạng bất hoạt tương đối trong hệ tuần hoàn. Một khi gắn kết với fibrin, nó được hoạt hóa giúp chuyển plasminogen thành plasmin dẫn đến phân giải cục fibrin.

Do tính đặc hiệu tương đối của alteplase với fibrin, một liều 100 mg làm giảm vữa phải lượng fibrinogen trong tuần hoàn xuống còn khoảng 60% sau 4 giờ, lượng này thường sẽ trở lại khoảng 80% sau 24 giờ. Plasminogen và alpha-2-antiplasmin giảm còn khoảng 20% và 35% tương ứng sau 4 giờ và tăng trở lại trên 80% sau 24 giờ. Tình trạng giảm rõ rệt và kéo dài nồng độ fibrinogen trong tuần hoàn chỉ được quan sát ở một vài bệnh nhân.

**Bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp tính**

Hai phác đồ liều ACTILYSE đã được nghiên cứu ở những bệnh nhân đã bị nhồi máu cơ tim cấp tính. Chưa đánh giá được hiệu quả so sánh của hai phác đồ này.

Hai nghiên cứu mù đôi, đối chứng với giả dược (nghiên cứu đột quy NINDS t-PA, Phần 1 và phần 2) thu nhận bệnh nhân có khiếm khuyết thần kinh đơ lưỡng được và có thể hoàn tất khám sàng lọc cũng như bắt đầu điều trị trong vòng 3 giờ kể từ khi khởi phát triệu chứng.

Chụp cắt lớp điện toán (CT) não được tiến hành trước khi điều trị để loại trừ xuất huyết nội sọ có triệu chứng. Bệnh nhân cũng được loại trừ nếu có các tình trạng liên quan đến nguy cơ chảy máu, khi khiếm khuyết thần kinh nhẹ, các triệu chứng cải thiện nhanh chóng trước khi bắt đầu điều trị hoặc đường huyết < 50 mg/dL hoặc > 400 mg/dL. Bệnh nhân được chia nhóm ngẫu nhiên dùng ACTILYSE 0,9 mg/kg (tối đa 90 mg) hoặc giả dược. ACTILYSE được dùng với 10% liều tiêm tĩnh mạch nhanh trong 1 phút tiếp theo là truyền tĩnh mạch liên tục thêm còn lại trong 60 phút.

Nghiên cứu ban đầu (NINDS-Phần 1, n = 291) đánh giá sự cải thiện chức năng thần kinh vào thời điểm 24 giờ sau khởi phát đột quy. Tiêu chí chính, tỉ lệ bệnh nhân có từ 4 điểm cải thiện trở lên theo Thang điểm Đột quy của Viện Sức khỏe Quốc gia (NIHSS) hoặc hoàn toàn hồi phục (điểm NIHSS = 0), không khác biệt đáng kể giữa các nhóm điều trị. Một phân tích phụ gợi ý cho thấy kết quả cải thiện ở thời điểm 3 tháng khi điều trị với ACTILYSE dựa trên các thang điểm đánh giá đột quy sau: Chỉ số Barthel, Thang điểm Rankin có sửa đổi (mRS), Thang điểm kết cuộc Glasgow, và NIHSS. Một nghiên cứu thứ hai (NINDS - Phần 2, n = 333) đánh giá kết quả lâm sàng lúc 3 tháng là tiêu chí chính. Kết quả có lợi được định nghĩa là tàn phế tối thiểu hoặc không tàn phế sử dụng 4 thang điểm đánh giá đột quy: Chỉ số Barthel (điểm ≥ 95), Thang điểm Rankin có sửa đổi (điểm ≤ 1), Thang điểm kết cuộc Glasgow (điểm = 1), và NIHSS (điểm ≤ 1). Tỉ số chênh cho các kết quả có lợi trong nhóm điều trị với ACTILYSE là 1,7 (KTC 95%; 1,2 - 2,6). So với giả dược, có sự tăng tuyệt đối 13% số lượng bệnh nhân tàn phế tối thiểu hoặc không bị tàn phế (mRS 0 - 1) (OR 1,7; KTC 95% 1,1 - 2,6). Kết quả nhất quán về lợi ích cũng được ghi nhận với ACTILYSE về các thang điểm tàn phế và thần kinh. Các phân tích phụ cho thấy đã có sự cải thiện nhất quán về chức năng và thần kinh theo tất cả 4 thang điểm đột quy qua điểm số trung vị. Các kết quả này rất thống nhất với hiệu quả điều trị qua kết cuộc lúc 3 tháng được ghi nhận ở phần 1 của nghiên cứu. Tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân lúc 90 ngày, xuất huyết nội sọ có triệu chứng, và đột quy do thiếu máu cục bộ mới sau khi điều trị với ACTILYSE so với giả dược cho thấy có sự gia tăng đáng kể xuất huyết nội sọ có triệu chứng (theo định nghĩa của NINDS) sau khi điều trị với ACTILYSE trong vòng 36 giờ (ACTILYSE 6,4%; giả dược 0,65%). Nhóm bệnh nhân điều trị với ACTILYSE không có tăng tỉ lệ tử vong lúc 90 ngày hoặc tàn phế nặng so với giả dược (ACTILYSE 20,5%; Giả dược 17,3%).

Một phân tích gộp trên 2775 bệnh nhân từ 6 nghiên cứu lâm sàng, ngẫu nhiên chính (NINDS phần 1 và 2, 2 nghiên cứu ECASS và ATLANTIC phần A và B) đánh giá tình trạng tàn phế của bệnh nhân điều trị với ACTILYSE hoặc giả dược. Trong phân tích này, khả năng có kết quả có lợi lúc 3 tháng tăng lên khi thời gian đến khi điều trị với ACTILYSE rút ngắn lại. Tỉ lệ xuất huyết nội sọ có triệu chứng được quan sát thấy ở 5,9% bệnh nhân điều trị với ACTILYSE so với 1,1% ở nhóm đối chứng (p < 0,0001) có liên quan với tuổi tác nhưng không liên quan với thời gian đến khi điều trị. Phân tích này khẳng định rằng điều trị sớm với ACTILYSE sẽ dẫn đến kết quả tốt hơn tại thời điểm 3 tháng. Phân tích cũng đem lại bằng chứng cho thấy của số điều trị có thể mở rộng ra đến 4,5 giờ.

Trong một nghiên cứu quan sát quy mô lớn (SITS-MOST: Nghiên cứu Theo dõi Thực hành an toàn Tiêu huyết khối trong Đột quy), tính an toàn và hiệu quả của ACTILYSE trong điều trị đột quy cấp trong vòng 3 giờ trong bối cảnh thực hành lâm sàng thường quy được đánh giá và so sánh với các kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên (TNLSNN). Tất cả các bệnh nhân phù hợp với Tóm tắt đặc tính của sản phẩm ACTILYSE tại Châu Âu. Dữ liệu điều trị và kết quả của 6483 bệnh nhân từ 285 trung tâm ở 14 nước Châu Âu đã được thu thập. Tiêu chí chính là xuất huyết nội sọ có triệu chứng trong 24 giờ và tỉ lệ tử vong tại thời điểm 3 tháng. Tỉ lệ xuất huyết nội sọ có triệu chứng ghi nhận trong SITS-MOST tương tự tỉ lệ xuất huyết nội sọ có triệu chứng như đã được báo cáo trong các nghiên cứu ngẫu nhiên: 7,3% (KTC 95% 6,7 - 8,0) trong SITS-MOST so với 8,6% (KTC 95% 6,1 - 11,1) trong TNLSNN. Tỉ lệ tử vong là 11,3% (KTC 95% 10,5 - 12,1) trong SITS-MOST so với 17% (KTC 95% 13,9 - 20,7) trong TNLSNN. Kết quả của SITS-MOST cho thấy sử dụng ACTILYSE thường quy trên lâm sàng trong vòng 3 giờ từ khi khởi phát đột quy là an toàn như đã được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên.



Nghiên cứu ECASS III là một nghiên cứu mù đôi, đối chứng giả dược được tiến hành trên các bệnh nhân đột quỵ cấp với thời gian cửa sổ 3 đến 4,5 giờ. Nghiên cứu thu nhận bệnh nhân có khiếm khuyết thần kinh đo lường được phù hợp với Tóm tắt đặc tính sản phẩm của Châu Âu ngoại trừ cửa sổ điều trị. Sau khi loại trừ xuất huyết não hoặc ổ nhồi máu lớn bằng chụp cắt lớp điện toán, những bệnh nhân đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính được phân chia ngẫu nhiên mù đôi 1:1 để dùng alteplase đường tĩnh mạch (0,9 mg/kg cân nặng) hoặc giả dược. Tiêu chí chính là tình trạng tàn phế lúc 90 ngày với hai kết cuộc là có lợi (thang điểm Rankin sửa đổi [mRS] 0 đến 1) hoặc bất lợi (mRS 2 đến 6). Tiêu chí phụ quan trọng là phân tích kết cuộc toàn bộ kết hợp 4 thang điểm về thần kinh và tàn phế. Tiêu chí về an toàn bao gồm tỉ lệ tử vong, xuất huyết nội sọ có triệu chứng, và các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng. Tổng số 821 bệnh nhân được phân bố ngẫu nhiên (418 alteplase/403 giả dược). Tỉ lệ bệnh nhân đạt kết quả tốt cao hơn với alteplase (52,4%) so với giả dược (45,2%; tỉ số chênh [OR], 1,34; KTC 95% 1,02 - 1,76; p = 0,038). Theo phân tích toàn bộ, kết cuộc cũng được cải thiện (OR, 1,28; KTC 95% 1,00 - 1,65; p = 0,048). Tỉ lệ có bất kỳ xuất huyết nội sọ/xuất huyết nội sọ có triệu chứng cao hơn ở nhóm alteplase so với giả dược (bất kỳ xuất huyết nội sọ có triệu chứng là 27,0% so với 17,6%, p = 0,0012; xuất huyết nội sọ có triệu chứng theo định nghĩa NINDS 7,9% so với 3,5%, p = 0,006; xuất huyết nội sọ có triệu chứng theo định nghĩa của ECASS III 2,4% so với 0,2%, p = 0,008).

Tỉ lệ tử vong là thấp và không có sự khác biệt khi dùng alteplase (7,7%) và giả dược (8,4%; p = 0,681). Kết quả của nghiên cứu ECASS III cho thấy dùng ACTILYSE 3 đến 4,5 giờ sau khi khởi phát triệu chứng, kết quả lâm sàng được cải thiện ở những bệnh nhân đột quỵ cấp do thiếu máu cục bộ.

Tính an toàn và hiệu quả của ACTILYSE trong điều trị đột quỵ cấp do thiếu máu cục bộ cho đến 4,5 giờ sau khi khởi phát đột quỵ đã được đánh giá trong chương trình ghi nhận về đột quỵ cấp thiếu máu cục bộ (SITS - ISTR: Chương trình Ghi nhận Thực hành An toàn Tiêu huyết khối trong Đột quỵ). Dữ liệu về tỉ lệ tử vong và kết cuộc chính của 15.294 bệnh nhân trong thời gian cửa sổ từ 0 đến 3 giờ được so sánh với dữ liệu từ 947 bệnh nhân trong thời gian từ 3 đến 4,5 giờ sau khi khởi phát đột quỵ. Tại thời điểm 3 tháng tỉ lệ xuất huyết nội sọ có triệu chứng (theo định nghĩa NINDS) được ghi nhận có tăng nhẹ khi điều trị trong thời gian cửa sổ 3 đến 4,5 giờ (9,13%; KTC 95% 7,38 - 11,24) so với thời gian cửa sổ không quá 3 giờ (7,49%; KTC 7,07 - 7,93). Tỉ lệ tử vong là tương đương khi so sánh thời gian cửa sổ 3 đến 4,5 giờ (12,4%) với thời gian cửa sổ 0 đến 3 giờ (12,3%).

### **Dược động học**

ACTILYSE được thanh thải nhanh khỏi hệ tuần hoàn và chuyển hoá chủ yếu qua gan (độ thanh thải trong huyết tương là 550 - 680 mL/phút). Thời gian bán thải trong huyết tương  $T_{1/2}$  alpha là 4 - 5 phút. Điều này có nghĩa là sau 20 phút lượng thuốc ban đầu chỉ còn lại dưới 10% trong huyết tương. Đối với phần còn lại được giữ trong khoang sâu, thời gian bán thải  $T_{1/2}$  beta đo được khoảng 40 phút.

Khi ACTILYSE được dùng với mục đích làm thông các dụng cụ tiếp cận tĩnh mạch trung tâm hoạt động kém (do huyết khối) theo các hướng dẫn, nồng độ alteplase trong huyết tương khó có thể đạt được mức có tác dụng dược lý. Nếu dùng một liều alteplase 2 mg tiêm nhanh trực tiếp vào tuần hoàn hệ thống (thay vì nhỏ vào ống thông), nồng độ alteplase trong tuần hoàn được dự kiến sẽ trở về mức không thể được phát hiện trong vòng 30 - 60 phút.

### **Tính không tương thích**

Do không loại trừ được khả năng dung dịch thuốc đã pha chế có thể vẫn đục, dung dịch này có thể được pha loãng hơn với nước muối sinh lý vô khuẩn (0,9%) đến nồng độ tối thiểu 0,2 mg/mL alteplase.

Không khuyến cáo pha loãng thêm với nước pha tiêm hoặc dung dịch tiêm truyền có carbohydrate do làm tăng sự vẫn đục của dung dịch thuốc pha loãng.

Không nên trộn ACTILYSE với bất kỳ thuốc nào khác, kể cả trong cùng một lọ truyền cũng như không truyền chung một đường dây truyền tĩnh mạch (ngay cả với heparin).

### **Những thận trọng đặc biệt trong khi bảo quản**

Bảo quản bột đông khô tránh ánh sáng

Bảo quản dưới 30°C.

### **Độ ổn định về mặt hoá học và vật lý sau khi hoàn nguyên**

Dung dịch đã pha có thể cất giữ trong tủ lạnh được tối đa 24 giờ và giữ



được đến 8 giờ ở nhiệt độ không vượt quá 30°C.

### Độ ổn định vi sinh học sau khi hoàn nguyên

Theo quan điểm vi sinh học, sản phẩm nên được dùng ngay sau khi pha. Nếu không dùng được ngay, thời gian bảo quản trong khi dùng và điều kiện bảo quản trước khi dùng thuộc trách nhiệm của người sử dụng và thường không quá 24 giờ ở nhiệt độ 2 – 8°C.

### Trình bày

Hộp gồm 1 lọ thuốc tiêm chứa 50 mg hoạt chất và 1 lọ 50 mL nước pha tiêm

### Sản xuất bởi

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG  
Birkendorfer Straße 65 88397 Biberach an der Riss, Đức

### Hạn sử dụng

36 tháng kể từ ngày sản xuất áp dụng cho lọ bột đông khô pha tiêm và lọ dung môi.

**ACTINJ12/07032017**