

## 1. ชื่อผลิตภัณฑ์

แอคทิไลส์® ผงยาและน้ำกลั่นสำหรับทำละลายเพื่อฉีด และสารละลายที่ใช้หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ

## 2. ส่วนประกอบและปริมาณตัวยาสำคัญ

ใน 1 ขวด ยาฉีดขนาด 50 มล. ประกอบด้วยตัวยาสำคัญคือ

alteplase 50 มก.

ใน 1 ขวดของตัวทำละลาย ประกอบด้วยน้ำกลั่นปราศจากเชื้อ 50 มล.

สารละลายที่ผสมแล้ว 1 มล. ประกอบด้วย alteplase 1 มก.

ส่วนประกอบอื่นที่ไม่ใช่ตัวยาสำคัญ : l-arginine, phosphoric acid, polysorbate 80

## 3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

ผงยาและน้ำกลั่นสำหรับทำละลายเพื่อฉีด และสารละลายที่ใช้หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ

## 4. คุณสมบัติทางคลินิก

### 4.1 ข้อบ่งใช้

ใช้ในการรักษาเพื่อละลายลิ่มเลือดที่อุดตันในโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (acute myocardial infarction)

- วิธีการให้ยาแบบ 90 นาที (แบบเร่ง) (ดูรายละเอียดในหัวข้อ “ขนาดและวิธีการให้ยา”) ใช้สำหรับผู้ป่วยซึ่งสามารถเริ่มให้การรักษได้ภายใน 6 ชั่วโมงหลังจากเริ่มมีอาการ
- วิธีการให้ยาแบบ 3 ชั่วโมง (ดูรายละเอียดในหัวข้อ “ขนาดและวิธีการให้ยา”) ใช้สำหรับผู้ป่วยซึ่งสามารถเริ่มให้การรักษได้ภายใน 6-12 ชั่วโมงหลังจากเริ่มมีอาการ

แอคทิไลส์ได้รับการพิสูจน์แล้วว่าสามารถลดอัตราการตายที่ 30 วัน (30-day-Mortality) ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันได้

ใช้ในการรักษาเพื่อละลายลิ่มเลือดที่อุดตันในโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอดอย่างรุนแรงและเฉียบพลัน (acute massive pulmonary embolism) ที่มีภาวะการไหลเวียนของโลหิตไม่คงที่ร่วมด้วย

ในกรณีนี้เมื่อมีโอกาสควรมีการตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคด้วยวิธีอื่นๆ อีก เช่น pulmonary angiography หรืออาจตรวจโดยวิธี non-invasive เช่น lung scanning

ไม่มีข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับอัตราการตายหรืออัตราการเกิดโรคที่สัมพันธ์กับโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด

ใช้ในการรักษาเพื่อละลายลิ่มเลือดที่อุดตันในโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลัน (acute ischaemic stroke)

ต้องเริ่มให้การรักษเร็วที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ภายใน 4.5 ชั่วโมง หลังจากเริ่มมีอาการผิดปกติของหลอดเลือดสมอง (stroke) และภายหลังจากการที่ได้ตรวจแล้วว่าไม่มีอาการเลือดออกภายในกะโหลกศีรษะ โดยใช้ imaging

techniques ที่เหมาะสม เช่น cranial computerized tomography หรือวิธี diagnostic imaging อื่นๆ ที่มีความไว สำหรับการตรวจว่ามีเลือดออกหรือไม่) ผลการรักษาจะขึ้นอยู่กับเวลา ดังนั้น การให้การรักษาได้เร็วเท่าใดก็จะยิ่งเพิ่ม ความน่าจะเป็นที่จะได้ผลการรักษาที่น่าพอใจ

## 4.2 ขนาดยาและวิธีการให้ยา

### ขนาดการให้ยา

ควรให้การรักษาด้วยแอสไพรินให้เร็วที่สุดเท่าที่เป็นไปได้ เมื่อเกิดการอุดตันของหลอดเลือด

### โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (Acute Myocardial Infarction)

ก) วิธีการให้ยาแบบ 90 นาที (แบบเร่ง)

สำหรับผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน ซึ่งสามารถเริ่มให้การักษาได้ภายใน 6 ชั่วโมง หลังจากเริ่มมีอาการ :  
ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากกว่าหรือเท่ากับ 65 กก.

- ให้ยาในขนาด 15 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำครั้งเดียว ตามด้วย
- การให้ยาในขนาด 50 มก. ทันทีโดยการหยดเข้าทางหลอดเลือดดำภายใน 30 นาทีแรก
- ตามด้วยการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำทันทีในขนาด 35 มก. ภายในเวลา 60 นาที จนได้ขนาดยารวมสูงสุดที่ 100 มก.

ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 65 กก. ควรมีการปรับขนาดยาตามน้ำหนักตัว ดังนี้

- ให้ยาในขนาด 15 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำครั้งเดียว ตามด้วย
- การให้ยาในขนาด 0.75 มก./น้ำหนักตัว 1 กก. ทันทีโดยการหยดเข้าทางหลอดเลือดดำภายใน 30 นาทีแรก (สูงสุดไม่เกิน 50 มก.)
- ตามด้วยการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำทันทีในขนาด 0.5 มก./กก. ภายในเวลา 60 นาที (สูงสุดไม่เกิน 35 มก.)

ข) วิธีการให้ยาแบบ 3 ชั่วโมง ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันซึ่งสามารถเริ่มให้การรักษาได้ในช่วงระหว่าง 6-12 ชั่วโมงหลังจากเริ่มมีอาการ

ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากกว่าหรือเท่ากับ 65 กก.

- ให้ยาในขนาด 10 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำครั้งเดียว ตามด้วย
- การให้ยาในขนาด 50 มก. ทันทีโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำภายในหนึ่งชั่วโมงแรก ตามด้วย
- การหยดยาเข้าหลอดเลือดดำทันทีอีก 40 มก. เป็นเวลา 2 ชั่วโมง จนได้ขนาดยารวมสูงสุดที่ 100 มก.

ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 65 กก.

- ให้ยาในขนาด 10 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำครั้งเดียว ตามด้วย

- การหยดยาเข้าหลอดเลือดดำในทันทีเป็นเวลา 3 ชั่วโมง จนได้ขนาดยารวมสูงสุดไม่เกิน 1.5 มก./กก. ของน้ำหนักตัว

### ยาที่ใช้ร่วมในการรักษา

ปัจจุบัน แนวทางการรักษาในระดับนานาชาติ ได้แนะนำให้ใช้ Antithrombotic therapy ร่วมด้วย ในการรักษาผู้ป่วยที่มีโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันชนิด ST-elevation

### โรคกล้ามเนื้ออุดตันในปอดอย่างรุนแรงและเฉียบพลัน (Acute massive pulmonary embolism)

ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากกว่าหรือเท่ากับ 65 กก.

ขนาดของยาที่แนะนำให้ใช้คือ 100 มก. โดยให้ยาหมดในเวลา 2 ชั่วโมง จากการศึกษที่ผ่านมาแนะนำให้ใช้ยาในขนาดดังนี้คือ

- ให้ยาในขนาด 10 มก. ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำครั้งเดียวภายใน 1-2 นาที ตามด้วย
- การให้ยาในขนาด 90 มก. ทันทีโดยการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 2 ชั่วโมง จนกระทั่งได้ขนาดยารวมสูงสุดที่ 100 มก.

ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 65 กก.

- ให้ยาในขนาด 10 มก. ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำครั้งเดียวภายใน 1-2 นาที ตามด้วย
- การหยดยาเข้าหลอดเลือดดำในทันที เป็นเวลา 2 ชั่วโมง จนได้ขนาดยารวมสูงสุดไม่เกิน 1.5 มก./กก. ของน้ำหนักตัว

### ยาที่ใช้ร่วมในการรักษา

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาแอสปีริลีน ถ้าจะเริ่มให้ยา heparin ร่วมด้วย จะต้องให้ heparin เมื่อค่า aPTT น้อยกว่า 2 เท่าของค่าปกติสูงสุด และปรับขนาดยาให้เหมาะสม โดยกำหนดให้ค่า aPTT อยู่ระหว่าง 50-70 วินาที (1.5-2.5 เท่าของค่าปกติ)

### โรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลัน (Acute ischaemic stroke)

ขนาดยาทั้งหมดที่แนะนำ คือ 0.9 มก. ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 90 มก.) เริ่มให้ยาโดยแบ่ง 10% ของขนาดยาทั้งหมด ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ตามด้วยการหยดยาในส่วนที่เหลือเข้าหลอดเลือดดำทันที โดยใช้เวลาในการหยดยาไม่น้อยกว่า 60 นาที

ควรเริ่มให้การักษาให้เร็วที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ภายใน 4.5 ชั่วโมง หลังจากเริ่มเกิดอาการ (โปรดดูหัวข้อคำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษ) ผลการรักษารับขึ้นกับเวลา ดังนั้น การให้การักษาให้เร็วเท่าใด ก็ยิ่งจะเพิ่มโอกาสที่จะได้ผลการรักษาที่น่าพอใจ

ตารางขนาดยาสำหรับการรักษาโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลัน (Acute ischaemic stroke)			
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	ขนาดยาทั้งหมด (มิลลิกรัม)	ขนาดยาสำหรับฉีดเข้าหลอดเลือด เลือดยาแบบ bolus (มิลลิกรัม)	ขนาดยาสำหรับหยดเข้าหลอดเลือด เลือดยาแบบ infusion* (มิลลิกรัม)
40	36.0	3.6	32.4
42	37.8	3.8	34.0
44	39.6	4.0	35.6
46	41.4	4.1	37.3
48	43.2	4.3	38.9
50	45.0	4.5	40.5
52	46.8	4.7	42.1
54	48.6	4.9	43.7
56	50.4	5.0	45.4
58	52.2	5.2	47.0
60	54.0	5.4	48.6
62	55.8	5.6	50.2
64	57.6	5.8	51.8
66	59.4	5.9	53.5
68	61.2	6.1	55.1
70	63.0	6.3	56.7
72	64.8	6.5	58.3
74	66.6	6.7	59.9
76	68.4	6.8	61.6
78	70.2	7.0	63.2
80	72.0	7.2	64.8
82	73.8	7.4	66.4
84	75.6	7.6	68.0
86	77.4	7.7	69.7
88	79.2	7.9	71.3
90	81.0	8.1	72.9
92	82.8	8.3	74.5
94	84.6	8.5	76.1
96	86.4	8.6	77.8
98	88.2	8.8	79.4
100+	90.0	9.0	81.0

\* ให้ในความเข้มข้น 1 มก. ต่อมิลลิลิตร เป็นเวลา 60 นาที

## ยาที่ใช้ร่วมในการรักษา

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาอย่างเพียงพอถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของวิธีการให้ยาแอสทิไลต์ร่วมกับยา heparin หรือ ยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดเช่น acetylsalicylic acid ภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังจากผู้ป่วยเกิดภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงการให้ยา heparin (แบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ) หรือ ยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดเช่น acetylsalicylic acid ภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังได้รับการรักษาด้วยยาแอสทิไลต์ เนื่องจากความเสี่ยงในการเกิดการเลือดออกที่เพิ่มมากขึ้น หากมีความจำเป็นต้องให้ heparin เนื่องจากข้อบ่งชี้อื่น (เช่น บั๊องกันการเกิดเส้นเลือดอุดตัน)ขนาดของ heparin ไม่ควรมากกว่า 10,000 IU ต่อวันและให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

### **วิธีการให้ยา**

ควรให้สารละลายที่ผสมแล้วทางหลอดเลือดดำและให้ใช้ทันทีภายหลังการผสม

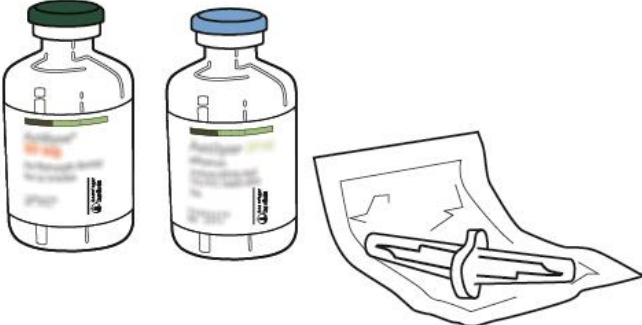
### **คำแนะนำสำหรับการให้ยา**

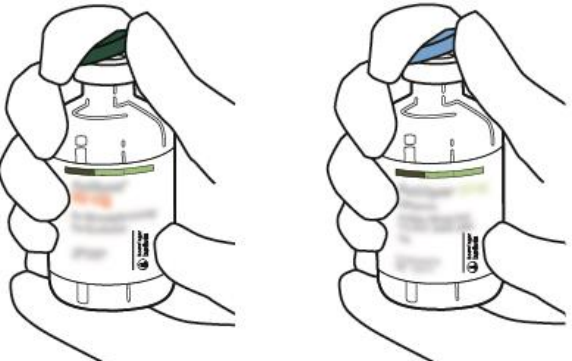
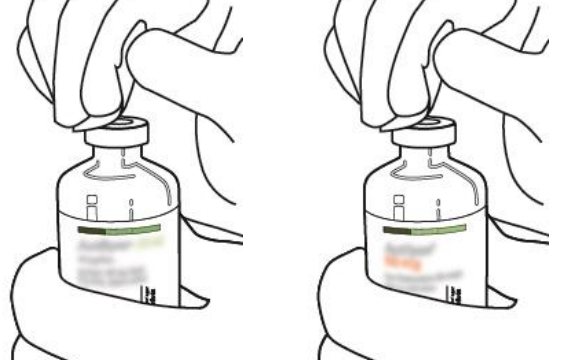
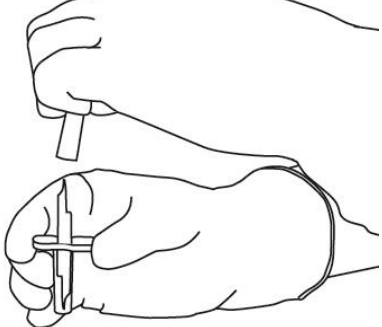
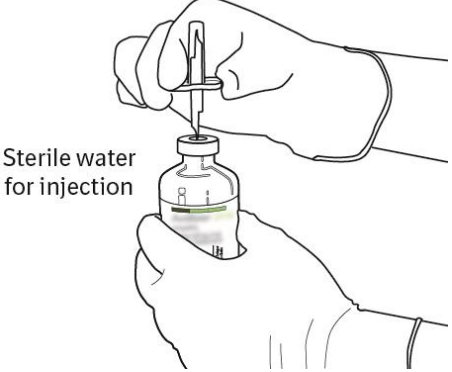
ควรเตรียมยาฉีดนี้ภายใต้ภาวะปลอดเชื้อ โดยใช้น้ำกลั่นละลายยาผงแห้ง (ขนาดขวดละ 50 มก.) ตามตารางต่อไปนี้ เพื่อให้มีความเข้มข้นของแอสทิไลต์ 1 มก. ต่อน้ำกลั่น 1 มล.

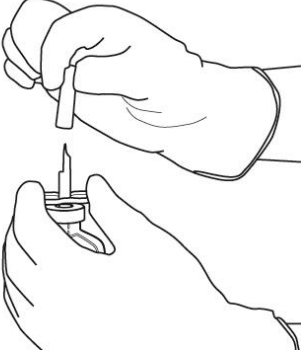

ผงยาแห้ง แอสทิไลต์	50 มก.
ปริมาณน้ำกลั่นที่ต้องเติมในผงยาแห้ง	50 มล.
ความเข้มข้นสุดท้าย	Alteplase 1 มก./มล.




มีหลอดสำหรับผสมยา (transfer cannula) เตรียมไว้ในห่อบรรจุ จำนวน 1 หลอด สำหรับขนาด 50 มก.

### **คำแนะนำในการผสมยาแอสทิไลต์**

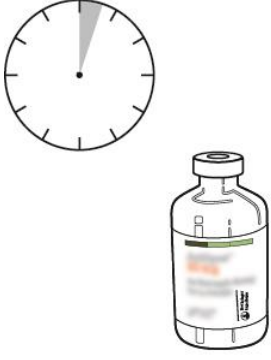
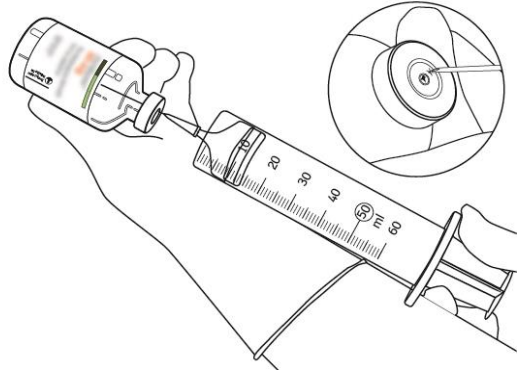
1	ควรผสมและใช้ทันที	
---	-------------------	--

2	แกะฝาขวดซึ่งบรรจุน้ำกลั่น และขวดบรรจุผงยาแห้งแอสทิลัยส์ ทั้งสองขวดโดยใช้นิ้วหัวแม่มือโป้งต้นฝาขวดขึ้น	
3	ใช้แอลกอฮอล์เช็ดทำความสะอาดฝาจุกยางของแต่ละขวด	
4	แกะหลอดผสมยา (transfer cannula)* ออกจากซอง ไม่ต้องการฆ่าเชื้อหรือทำความสะอาดหลอดผสมยาเนื่องจากหลอดผสมยาได้ผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อมาแล้ว ถอดฝาข้างหนึ่งของหลอดผสมยาออก	
5	ตั้งขวดบรรจุน้ำกลั่นตรงๆ บนพื้นผิวที่มั่นคง ใช้หลอดผสมยาเจาะฝาจุกยางจากด้านบนในแนวตรง ณ จุดกึ่งกลางของจุกยาง โดยค่อยๆ ดันหลอดผสมยาลงไปโดยไม่ต้องบิดหรือหมุนหลอดผสมยา	

<p>6</p>	<p>ใช้มือหนึ่งจับขวดบรรจุน้ำกลั่น และหลอดผสมยาให้แน่นโดยให้ จับบริเวณส่วนปีกของหลอดผสมยา</p> <p>ถอดฝาอีกด้านหนึ่งของหลอดผสมยาออก</p>	
<p>7</p>	<p>ใช้มือหนึ่งจับขวดบรรจุน้ำกลั่น และหลอดผสมยาให้แน่นโดยให้ จับบริเวณส่วนปีกของหลอดผสมยา</p> <p>ใช้อีกมือหนึ่งจับขวดบรรจุผงยาแห้งแอกทีไลส์ไว้ด้านบนหลอดผสมยาในแนวตั้ง และกะตำแหน่งให้ส่วนปลายของหลอดผสมยาอยู่ตรงกึ่งกลางของจุกยางขวดบรรจุผงยาแห้งแอกทีไลส์</p> <p>ดันขวดบรรจุผงยาแห้งแอกทีไลส์ลงไปหาหลอดผสมยาจากด้านบน โดยให้หลอดผสมยาเจาะไปที่ฝาจุกยางของขวดบรรจุผงยาแห้งแอกทีไลส์ในแนวตรง โดยค่อยๆ ดันขวดยาลงไปโดยไม่ต้องบิดหรือหมุนขวดยา</p>	

8	<p>กลับหัวขวดยาทั้งสองเพื่อให้น้ำ กลั่นไหลลงไปในช่วงผงยาแห้ง ทั้งหมด</p>	 <p>Sterile water for injection ↓ Actilyse® (dry substance)</p>
9	<p>ดึงขวดน้ำกลั่นทั้งหมดแล้ว ออกมาพร้อมกับหลอดผสมยา และสามารถนำไปกำจัดทิ้งได้</p>	
10	<p>นำขวดยาแอดทีไลส์ที่มีการผสม แล้วมาแกว่งเบาๆ เพื่อให้ผงยาที่ เหลือละลายทั้งหมด ห้ามเขย่าขวด ยาเนื่องจากอาจทำให้เกิดฟองได้</p>	



	หากมีฟองเกิดขึ้น ให้ตั้งขวดยาทิ้งไว้เป็นเวลาประมาณ 2-3 นาที เพื่อให้ฟองหาย	
11	สารละลายที่ผสมแล้ว จะประกอบไปด้วยตัวยาแอกทิไลส์ความเข้มข้น 1 มก./มล. โดยสารละลายที่ได้ควรมีลักษณะใส ไม่มีสีถึงสีเหลืองอ่อน และไม่ควรมีอนุภาคใดๆ เจือปน	
12	ดูดยาตามปริมาณที่ต้องการโดยใช้กระบอกฉีดยาและเข็มฉีดยาเท่านั้น ไม่ควรทำการเจาะจุกยางในบริเวณเดียวกับที่เคยใช้หลอดผสมยาเพื่อหลีกเลี่ยงการรั่วของยา	
13	ควรใช้ยาทันที และกำจัดสารละลายที่ไม่ได้ใช้ทิ้งไป	

\*ในกรณีที่มีหลอดผสมยารวมอยู่ในชุด สามารถใช้กระบอกฉีดยาและเข็มฉีดยาในการผสมยาได้เช่นกัน

#### 4.3 ข้อห้ามใช้

แอกทิไลส์มีข้อห้ามใช้ใน

- ผู้ป่วยที่ทราบว่ามีภาวะไตบกพร่องต่อตัวยาสำคัญ alteplase หรือส่วนประกอบอื่นๆ ของยา
- ผู้ที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะเลือดออก เช่น
  - ผู้ป่วยที่กำลังมีภาวะเลือดออกผิดปกติ หรือมีประวัติว่าเคยเป็นภายใน 6 เดือนก่อน หรือมีโรคที่ทำให้เลือดออกง่ายผิดปกติ
  - ผู้ป่วยที่กำลังได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่มีประสิทธิภาพ เช่น warfarin sodium และมีค่า INR > 1.3 (โปรดดูหัวข้อ ค่าเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษ หัวข้อย่อย “ภาวะการมีเลือดออก (Bleeding)”)

- มีประวัติการเจ็บป่วยของระบบประสาทส่วนกลาง (เช่น เนื้องอก หลอดเลือดโป่งพอง การผ่าตัดสมองหรือไขสันหลัง)
- มีประวัติ หรือมีหลักฐาน หรือสงสัยว่ามีเลือดออกในสมอง รวมทั้งเลือดออกในชั้นใต้เยื่อหุ้มสมอง (sub-arachnoid)
- ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงอย่างรุนแรงที่ไม่สามารถควบคุมได้
- การผ่าตัดใหญ่หรือการบาดเจ็บอย่างรุนแรงในช่วง 10 วันที่ผ่านมา (รวมถึงการบาดเจ็บใดๆ ที่เกี่ยวกับกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันที่เป็นอยู่) การบาดเจ็บที่ศีรษะหรือกะโหลก
- มีประวัติการบาดเจ็บอันเนื่องมาจากการนวดหัวใจ (cardiopulmonary resuscitation) หรือการนวดหัวใจเป็นเวลานาน (> 2 นาที) และการคลอดบุตรในช่วงไม่เกิน 10 วันที่ผ่านมา การเจาะหลอดเลือดในตำแหน่งที่ไม่สามารถกดหลอดเลือดเหล่านี้เพื่อให้เลือดหยุดได้ (เช่น การเจาะ subclavian หรือ jugular vein)
- โรคตับชนิดรุนแรง รวมถึงภาวะตับล้มเหลว ตับแข็ง ความดันเลือดภายในตับสูง ทำให้เกิดเส้นเลือดในหลอดเลือดอาหารโป่งพอง และโรคตับอักเสบ
- การติดเชื้อแบคทีเรียของลิ้นหัวใจ (bacterial endocarditis) หรือเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (pericarditis)
- ตับอ่อนอักเสบอย่างเฉียบพลัน (acute pancreatitis)
- ผู้ป่วยที่มีประวัติมีแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา
- มีการโป่งพองของหลอดเลือดแดง (arterial aneurysms) การเกิดเส้นเลือดผิดปกติ (arterial/venous malformations)
- เนื้องอกที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกมาได้ง่าย

ในข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน มีข้อห้ามใช้เพิ่มเติมต่อไปนี้

- โรคหลอดเลือดในสมองแตก หรืออัมพาตจากโรคหลอดเลือดในสมองที่ไม่ทราบสาเหตุในทุกช่วงเวลา
- ผู้ป่วยที่มีประวัติอัมพาตจากโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน หรือ transient ischaemic attack (TIA) ในระยะเวลา 6 เดือนก่อน ยกเว้นผู้ป่วยที่เพิ่งจะเกิดอัมพาตจากภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ภายในเวลา 4.5 ชั่วโมง

ในข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคกล้ามเนื้ออุดตันในปอดอย่างรุนแรงและเฉียบพลัน มีข้อห้ามใช้เพิ่มเติมต่อไปนี้

- โรคหลอดเลือดในสมองแตก หรืออัมพาตจากโรคหลอดเลือดในสมองที่ไม่ทราบสาเหตุในทุกช่วงเวลา
- ผู้ป่วยที่มีประวัติอัมพาตจากโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน หรือ transient ischaemic attack (TIA) ในระยะเวลา 6 เดือนก่อน ยกเว้นผู้ป่วยที่เพิ่งจะเกิดอัมพาตจากภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ภายในเวลา 4.5 ชั่วโมง

ในข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลัน มีข้อห้ามใช้เพิ่มเติมดังต่อไปนี้

- เริ่มมีอาการของภาวะขาดเลือดในสมองมากกว่า 4.5 ชั่วโมงก่อนให้ยา หรือไม่ทราบเวลาเกิดอาการเริ่มต้น

- อาการของการขาดเลือดในสมองเฉียบพลัน ดีขึ้นรวดเร็ว หรือเป็นเล็กน้อยก่อนให้ยา
- ได้รับการประเมินทางคลินิก และ/หรือ จากการตรวจด้วย imaging technique ที่เหมาะสมและพบว่าเกิดเส้นเลือดอุดตันที่รุนแรง (เช่น NIHSS > 25)
- มีอาการชักเกร็ง ขณะเริ่มเกิดโรคหลอดเลือดสมอง
  - มีประวัติโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) มาก่อน หรือมีการขาดเลือดรุนแรงที่ศีรษะภายในช่วง 3 เดือน
  - มีประวัติโรคหลอดเลือดสมองร่วมกับโรคเบาหวาน
  - ได้รับ heparin ภายในช่วง 48 ชั่วโมง ก่อนเริ่มมีโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน และมีค่า aPTT สูงขึ้น
  - มีปริมาณเกล็ดเลือดน้อยกว่า 100,000/ลูกบาศก์มิลลิเมตร
  - ความดันโลหิตขณะหลอดเลือดบีบตัว (systolic) > 185 มม.ปรอท หรือความดันโลหิตขณะหลอดเลือดคลายตัว (diastolic) > 110 มม.ปรอท หรือจำเป็นต้องให้การรักษาโดยให้ยาฉีดเข้าหลอดเลือดเพื่อลดความดันโลหิตให้อยู่ในเกณฑ์นี้
  - น้ำตาลในเลือด < 50 มก./ดล. หรือ > 400 มก./ดล.
  - ในเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 16 ปี (สำหรับเด็กที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 16 ปี โปรดดูหัวข้อคำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษ)

#### 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

**คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษใช้สำหรับกรณีการรักษากล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน ลิ่มเลือดอุดตันในปอดอย่างรุนแรงและเฉียบพลัน หลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลัน**

การใช้ **แอคทีไลส์** เพื่อละลายลิ่มเลือดที่อุดตันในหลอดเลือด ควรใช้โดยแพทย์ผู้ชำนาญและมีประสบการณ์มาก่อน และต้องเตรียมเครื่องมือช่วยเหลือต่างๆ ให้พร้อมเช่นเดียวกับยาละลายลิ่มเลือดอื่นๆ แนะนำว่าการใช้ยาแอคทีไลส์ ต้องมีเครื่องมือและยาที่ใช้ในการกู้ชีวิต (resuscitation) เตรียมพร้อมอยู่เสมอในทุกกรณี

#### การแพ้ยา (Hypersensitivity)

ปฏิกิริยาการแพ้ยาแบบ immune-mediated hypersensitivity ซึ่งสัมพันธ์กับการให้ยา **แอคทีไลส์** นั้นอาจมีสาเหตุจากตัวยาสำคัญ alteplase หรือ ส่วนประกอบอื่นๆ ในตำรับยา (โปรดดูข้อมูลเพิ่มเติมในข้อห้ามใช้)

หลังการรักษาด้วย **แอคทีไลส์** ไม่พบการเหนี่ยวนำให้เกิด antibody ต่อโมเลกุลของ recombinant human Tissue-type plasminogen activator ยังไม่มีประสบการณ์เมื่อให้แอคทีไลส์ซ้ำ

ทั้งนี้ยังพบความเสี่ยงในการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาที่ไม่ผ่านกลไกทางระบบภูมิคุ้มกันด้วย

อาการบวมชนิด Angio-oedema เป็นปฏิกิริยาการแพ้ยาที่พบรายงานบ่อยที่สุดจากการใช้ยา แอคติไลส์ ความเสี่ยงนี้อาจเพิ่มขึ้นจากการใช้ยาในข้อบ่งใช้โรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลัน และ/หรือ จากการใช้ยาในการรักษาร่วมกับยาในกลุ่ม ACE inhibitors (โปรดดูหัวข้อ ปฏิกิริยาจากการใช้ยาร่วมกัน)

ควรมีการเฝ้าระวังการเกิดภาวะ angio-oedema ในระหว่างการรักษาด้วยยา แอคติไลส์ และ 24 ชั่วโมงภายหลังการหยุดยา ไม่ว่าจะใช้รักษาในข้อบ่งใช้ใดก็ตาม

ถ้ามีปฏิกิริยาการแพ้ยาที่รุนแรง (เช่น ภาวะบวมชนิด angio-oedema) เกิดขึ้น ควรหยุดการให้ยาและให้การรักษาที่เหมาะสมในทันทีซึ่งอาจรวมไปถึงการสอดท่อช่วยหายใจ

### ภาวะการมีเลือดออก (Bleeding)

ภาวะเลือดออก (Bleeding) เป็นอาการแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยที่สุดระหว่างการรักษาด้วย **แอคติไลส์** และจะเพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกับยาที่มีผลต่อการแข็งตัวของเลือดหรือส่งผลต่อการทำงานของเกร็ดเลือด เนื่องจากไฟบรินจะถูกทำลายระหว่างการรักษาด้วยแอคติไลส์ จึงอาจทำให้เกิดเลือดออกจากบริเวณที่ถูกเจาะมานานก่อนหน้านี้ได้ ดังนั้นการรักษาโดยวิธีละลายลิ่มเลือดที่อุดตันต้องคอยระมัดระวังบริเวณที่จะมีเลือดออกได้ง่ายทั้งหมด (รวมถึงการสวนท่อ การทำ cutdown ที่หลอดเลือดแดงและดำและบริเวณที่แทงเข็ม) เมื่อรักษาด้วย **แอคติไลส์** ควรหลีกเลี่ยงการใช้สายสวนชนิดแข็ง การฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ และอื่นๆ ที่ไม่จำเป็น

ภาวะการมีเลือดออกที่อันตรายอาจเกิดได้ โดยเฉพาะภาวะเลือดออกในสมอง ซึ่งต้องหยุดยาละลายลิ่มเลือดและ heparin ที่ให้ร่วมด้วยโดยทันที และควรพิจารณาให้ protamine ในกรณีผู้ป่วยได้รับ heparin เข้าไปภายใน 4 ชม. ก่อนเริ่มมีเลือดออกในผู้ป่วยบางรายที่การรักษาดังกล่าวไม่ได้ผลอาจจำเป็นต้องให้ผลิตภัณฑ์ของเลือด (transfusion products) ด้วยความระมัดระวัง การให้ cryoprecipitate, fresh frozen plasma และเกล็ดเลือด (platelets) ควรทำโดยมีการประเมินผลทั้งทางคลินิกและทางห้องปฏิบัติการภายหลังการให้ทุกครั้ง ระดับเป้าหมายของไฟบริโนเจนที่ต้องการภายหลังการให้ cryoprecipitate คือ 1 กรัม/ลิตร การใช้ยาต้านการละลายไฟบริน (Antifibrinolytic agents) ควรจะพิจารณาเป็นอีกทางเลือกหนึ่ง

ไม่ควรใช้ **แอคติไลส์** ในขนาดเกิน 100 มก. ในกรณีกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน และกรณีที่มีลิ่มเลือดอุดตันในปอด และไม่เกิน 90 มก. ในกรณีหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลัน เนื่องจากพบว่า **แอคติไลส์** ที่ใช้ในขนาดสูงกว่าที่กล่าวแล้วมีความสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในกะโหลกศีรษะได้เพิ่มขึ้น

เช่นเดียวกับยาละลายลิ่มเลือดทุกๆ ตัว ที่ควรจะมีการพิจารณาผลดีที่จะได้รับกับผลเสียที่อาจเกิดขึ้นจากการรักษาอย่างรอบคอบ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยดังต่อไปนี้

- ผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ มีบาดแผลเล็กน้อยหรือเพิ่งผ่านการผ่าตัดขนาดเล็ก เช่น การตัดชิ้นเนื้อไปตรวจ (biopsies) การเจาะเลือดจากหลอดเลือดใหญ่ๆ การนวดหัวใจเพื่อช่วยชีวิตผู้ป่วย
- ภาวะใดๆ ที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกที่ไม่ได้ระบุไว้ในข้อห้ามใช้ยา

- ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน อาจพิจารณาให้ **แอสไพริน** ก็ต่อเมื่อได้ทำการทดสอบฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมแล้ว พบว่าไม่แสดงถึงฤทธิ์ที่มีความสัมพันธ์ทางคลินิก

**สำหรับการรักษากล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน มีข้อควรระวังเป็นพิเศษเพิ่มเติม ดังนี้ :**

- ความดันโลหิต (systolic) > 160 มม.ปรอท โปรดดูข้อมูลเพิ่มเติมใน “ข้อห้ามใช้”
- อายุมากซึ่งอาจมีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมอง (intracerebral haemorrhage) เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม การรักษาด้วย **แอสไพริน** ให้ผลบวกในการรักษาผู้ป่วยสูงอายุ จึงควรประเมินผลได้ผลเสียให้รอบคอบ

#### หัวใจเต้นผิดจังหวะ (Arrhythmias)

การละลายลิ่มเลือดที่อุดตันในหลอดเลือดหัวใจ (coronary) อาจทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ ซึ่งอาจเกิดจากการที่มีเลือดกลับไปเลี้ยงที่หัวใจ (reperfusion)

อาการหัวใจเต้นผิดจังหวะจากการที่มีเลือดกลับไปเลี้ยงที่หัวใจ (Reperfusion arrhythmias) อาจเป็นสาเหตุที่ทำให้หัวใจหยุดเต้นจนเป็นอันตรายถึงชีวิต และอาจต้องให้การรักษาอาการเต้นของหัวใจผิดปกติ (conventional antiarrhythmic therapies)

#### Glyco-ProteinIIb/IIIa antagonists

การใช้ยาต้านการทำงานของ GPIIb/IIIa ร่วมด้วย จะเพิ่มความเสี่ยงของภาวะเลือดออกผิดปกติ

#### ลิ่มเลือดอุดตัน (thrombo-embolism)

การใช้ยาละลายลิ่มเลือดสามารถเพิ่มอัตราเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่มีลิ่มเลือดที่หัวใจห้องซ้าย เช่น ในกรณี mitral stenosis หรือ atrial fibrillation

**สำหรับการรักษาโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอดอย่างรุนแรงและเฉียบพลัน มีข้อควรระวังเป็นพิเศษเพิ่มเติม ดังนี้ :**

- ความดันโลหิต (systolic) > 160 มม.ปรอท โปรดดูข้อมูลเพิ่มเติมใน “ข้อห้ามใช้”
- อายุมากซึ่งอาจมีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมอง (intracerebral haemorrhage) เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม การรักษาด้วย **แอสไพริน** ให้ผลบวกในการรักษาผู้ป่วยสูงอายุ จึงควรประเมินผลได้ผลเสียให้รอบคอบ

**สำหรับการรักษาโรคหลอดเลือดสมองอุดตันอย่างเฉียบพลัน มีข้อควรระวังเป็นพิเศษเพิ่มเติม ดังนี้ :**

การรักษาต้องกระทำภายใต้ความรับผิดชอบของแพทย์ที่ได้รับการฝึกฝนและมีความชำนาญทางด้านระบบประสาท เป็นอย่างดี สำหรับการพิสูจน์ของข้อบ่งใช้ในการรักษา อาจพิจารณาใช้วิธีวินิจฉัยระยะไกล (remote diagnostic

measures) ตามความเหมาะสม (โปรดดูหัวข้อ ข้อบ่งใช้ 3. ใช้ในการรักษาเพื่อละลายลิ่มเลือดที่อุดตันในโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลัน (acute ischaemic stroke))

### ภาวะเลือดออก

ภาวะเลือดออกในสมองเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญที่พบ (เกิดขึ้นประมาณ 15% ของผู้ป่วย) อย่างไรก็ตามภาวะที่เกิดขึ้นไม่ได้แสดงถึงการเพิ่มขึ้นของอัตราการเกิดโรคและอัตราการตายทั้งหมด

เมื่อเปรียบเทียบการใช้ **แอสไพริน** ในข้อบ่งใช้อื่นๆ การรักษาโรคหลอดเลือดสมองอุดตันอย่างเฉียบพลันจะมีอัตราเสี่ยงของการมีเลือดออกในกะโหลกเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ จากการที่มีเลือดออกในบริเวณที่เนื้อสมองตาย

โดยเฉพาะในกรณีต่อไปนี้

- ทุกสถานการณืตามทีกล่าวในหัวข้อ “ข้อห้ามใช้” และ สถานการณ์อื่นๆ โดยทั่วไปที่มีส่วนสัมพันธ์กับการมีเลือดออกในอัตราเสี่ยงสูง
- การเริ่มให้การรักษาช้าหลังจากเกิดอาการ (late time-to-treatment onset)
- ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย acetyl salicylic acid (ASA) มาก่อนอาจมีอัตราเสี่ยงต่อการมีเลือดออกในสมอง (intracerebral haemorrhage) มากขึ้น โดยเฉพาะถ้าให้การรักษาด้วย **แอสไพริน** ซ้ำออกไป
- เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยอายุน้อย ผู้ป่วยสูงอายุ (ที่มีอายุมากกว่า 80 ปี) มักมีผลลัพธ์จากเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นด้อยกว่าโดยไม่เกี่ยวข้องกับการรักษาและอาจมีความเสี่ยงที่จะมีเลือดออกในสมองเพิ่มขึ้นเมื่อได้รับการสลายลิ่มเลือด ผู้ป่วยสูงอายุเหล่านี้ยังมีความเสี่ยงที่จะมีภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันอย่างรุนแรงซึ่งสัมพันธ์กับความเสี่ยงสัมบูรณ์ที่เพิ่มขึ้นของภาวะเลือดออกในสมองเมื่อได้รับการสลายลิ่มเลือดเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดอุดตันที่มีความรุนแรงน้อยกว่าและได้รับการสลายลิ่มเลือด หรือเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการสลายลิ่มเลือด โดยทั่วไปแล้วการสลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยสูงอายุยังมีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น ควรมีการประเมินประโยชน์และความเสี่ยงเป็นรายบุคคลในการสลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันอย่างเฉียบพลัน

ต้องเริ่มการรักษาภายใน 4.5 ชั่วโมงหลังเริ่มมีอาการ เนื่องจากสัดส่วนระหว่างผลดีและผลเสียที่ไม่น่าพอใจจะขึ้นกับ

- ผลการรักษาลดลงเมื่อเวลาผ่านไปนานมากขึ้น
- อัตราตายในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย ASA มาก่อนเพิ่มขึ้น
- อัตราเสี่ยงของการมีเลือดออกและเกิดอาการเพิ่มขึ้น

### การติดตามความดันโลหิต

ต้องมีการตรวจวัดความดันโลหิตระหว่างให้ยาจนถึง 24 ชั่วโมง และกรณีที่ความดันโลหิต systolic > 180 มม.ปรอท หรือ ความดันโลหิต diastolic > 105 มม.ปรอท แนะนำให้ชะลอความดันโลหิตชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

### ผู้ป่วยกลุ่มพิเศษที่สัดส่วนประโยชน์ต่อความเสี่ยงลดลง

ผลการรักษาจะลดลงในผู้ป่วยที่เคยมีโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (stroke) (โปรดดูข้อมูลเพิ่มเติมใน “ข้อห้ามใช้”) หรือมีโรคเบาหวานที่ควบคุมไม่ได้ร่วมด้วย ทำให้สัดส่วนระหว่างผลดีและผลเสียลดลง แม้จะยังให้ผลการรักษาที่เป็นบวกอยู่ก็ตาม

ผู้ป่วยที่มีเนื้อสมองตายบริเวณกว้าง ควรพิจารณาถึงผลดีผลเสียอย่างรอบคอบเมื่อจะรักษาด้วย **แอกทิไลส์** เพราะผลการรักษาอาจไม่ดีพอ โดยมีอัตราเสี่ยงสูงที่จะเกิดเลือดออกและเสียชีวิตได้

ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันที่ได้รับการรักษาหลังจากเริ่มเกิดอาการช้า มีอายุมาก มีความรุนแรงมากและมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงขณะรับตัวเข้ารักษา จะได้ประโยชน์จากผลการรักษาน้อยลง ในขณะที่โอกาสเกิดความรู้สึกที่รุนแรงและเสียชีวิตหรือมีเลือดออกในกะโหลกแบบที่มีอาการ (symptomatic intracranial bleeding) เพิ่มขึ้น โดยไม่ขึ้นกับการรักษา

#### ภาวะสมองบวม

เมื่อมีเลือดกลับไปเลี้ยงสมองบริเวณที่ขาดเลือด อาจทำให้เนื้อสมองส่วนที่ตายเกิดการบวมน้ำได้

#### ผู้ป่วยเด็ก

มีประสบการณ์ที่จำกัดในการใช้ **แอกทิไลส์** ในเด็ก

ในผู้ป่วยเด็กที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 16 ปี ควรมีการประเมินประโยชน์เทียบกับความเสี่ยงอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยแต่ละราย

เด็กที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 16 ปี ควรได้รับการรักษาตามคำแนะนำในการรักษาสำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่หลังจากได้รับการยืนยันว่าผู้ป่วยเกิดอาการหลอดเลือดสมองอุดตันจากลิ่มเลือด (ตัดความเป็นไปได้ในการเกิดอาการอื่นๆ ที่คล้ายหลอดเลือดสมองอุดตัน (stroke mimics))

#### การติดตามการใช้ผลิตภัณฑ์ยาในผู้ป่วย

เพื่อความสามารถในการตรวจสอบผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่ใช้ในผู้ป่วย ควรมีการระบุชื่อการค้าและรุ่นการผลิตสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ลงในเวชระเบียนของผู้ป่วยให้ชัดเจน

### 4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ

ยังไม่มีการศึกษาอย่างเป็นทางการเกี่ยวกับการใช้ **แอกทิไลส์** ร่วมกับยาอื่น ๆ ที่มักใช้ในการรักษาผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน

#### ยาที่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของเลือดหรือการทำงานของเกร็ดเลือด

ความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกอาจเพิ่มขึ้น เมื่อใช้ **แอสทิลิเซ** ก่อน หรือร่วมกับ หรือหลังจากยาอื่นๆ ที่มีผลต่อการแข็งตัวของเลือด, ยาต้านเกล็ดเลือด ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาเหล่านี้ในช่วงเวลา 24 ชั่วโมงแรกหลังได้รับการรักษาโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันด้วยยาแอสทิลิเซ โปรดดูข้อมูลเพิ่มเติมใน “ข้อห้ามใช้”

#### ยากลุ่ม ACE inhibitors

การใช้ยาร่วมกับ ACE Inhibitors อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาแพ้ยา (โปรดดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษ)

### **4.6 การใช้ในสตรีมีครรภ์ สตรีระหว่างให้นมบุตร และผลต่อภาวะเจริญพันธุ์**

#### หญิงมีครรภ์

ยังมีจำนวนข้อมูลค่อนข้างจำกัดเกี่ยวกับการใช้ **แอสทิลิเซ** ในหญิงมีครรภ์

การศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกที่ทำโดยใช้ alteplase ขนาดสูงกว่าขนาดที่ใช้ในมนุษย์แสดงให้เห็นถึงความไม่เจริญเต็มวัยของลูกในท้อง (fetal immaturity) และ/หรือ ความเป็นพิษต่อตัวอ่อน (embryotoxicity) ซึ่งเป็นผลทุติยภูมิจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของตัวยาซึ่งเป็นที่ทราบกันดี alteplase ไม่ถูกพิจารณาว่ามีผลกำเนิดทารกวิรูป (teratogenic) (โปรดดูหัวข้อ 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก )

ในกรณีที่จำเป็นในโรคเฉียบพลันและอาจถึงแก่ชีวิตได้ แพทย์ต้องพิจารณาให้รอบคอบถึงประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับเปรียบเทียบกับความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นได้

#### มารดาที่ให้นมบุตร

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการขับออกทางน้ำนมมนุษย์ของ **แอสทิลิเซ**

ควรระมัดระวังเมื่อมีการใช้ยาแอสทิลิเซในหญิงที่ให้นมบุตรและควรมีการพิจารณาถึงการหยุดให้นมบุตรในช่วงเวลา 24 ชั่วโมงแรกภายหลังได้รับยาแอสทิลิเซ

#### หญิงวัยเจริญพันธุ์

ไม่มีข้อมูลทางคลินิกเกี่ยวกับภาวะเจริญพันธุ์สำหรับ **แอสทิลิเซ** การศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกที่ทำโดยใช้ alteplase ไม่แสดงผลไม่พึงประสงค์ต่อภาวะเจริญพันธุ์ (โปรดดูหัวข้อ 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก )

### **4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักร**

ไม่มี

### **4.8 อาการไม่พึงประสงค์**



อาการข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดของ**แอกทีไลส์**คือการมีเลือดออก ( $\geq 1:100$  ถึง  $< 1:10$  เป็นภาวะเลือดออกรุนแรง,  $\geq 1:10$  ภาวะเลือดออกทุกระดับ) เป็นผลให้ระดับ haematocrit และ/หรือ haemoglobin ลดต่ำลง ภาวะเลือดออกผิดปกตินี้พบได้ในทุกส่วนของร่างกาย และอาจเป็นอันตรายแก่ชีวิต หรือเกิดความพิการอย่างถาวร

การเกิดเลือดออกเนื่องมาจากการรักษาเพื่อละลายลิ่มเลือด สามารถแบ่งได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ

- การมีเลือดออกบริเวณผิวของร่างกาย โดยมากมักเกิดจากการเจาะเลือดหรือบริเวณที่หลอดเลือดมีการฉีกขาด
- การมีเลือดออกภายใน พบได้ในทุกส่วนของร่างกาย

การที่มีเลือดออกในสมอง จะพบอาการผิดปกติของระบบประสาท เช่น ซึม พูดไม่รู้เรื่อง อัมพาต ชัก

จำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษาในข้อบ่งใช้สำหรับการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในปอดอย่างรุนแรงและเฉียบพลัน และการเกิดหลอดเลือดในสมองอุดตันเฉียบพลัน (ภายในช่วงเวลา 0 - 4.5 ชั่วโมง) มีจำนวนน้อยมาก เมื่อเทียบกับจำนวนที่ศึกษาในข้อบ่งใช้สำหรับกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน ดังนั้นค่าตัวเลขที่มีความแตกต่างกันเล็กน้อยที่พบ เมื่อเทียบกับการศึกษาในข้อบ่งใช้สำหรับกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน จึงอาจเข้าใจได้ว่าเนื่องจากมีจำนวนตัวอย่างน้อยไป แต่ยังไม่เห็นผลทางการแพทย์ที่จะสรุปได้ว่าอาการข้างเคียงทั้งในเชิงคุณภาพและเชิงปริมาณของ **แอกทีไลส์** ในข้อบ่งใช้สำหรับการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในปอดอย่างรุนแรงและเฉียบพลัน และการเกิดหลอดเลือดในสมองอุดตันเฉียบพลัน แตกต่างจากเมื่อใช้ในข้อบ่งใช้สำหรับกล้ามเนื้อหัวใจตาย ยกเว้นการเกิดเลือดออกในกะโหลก (intracranial haemorrhage) ซึ่งเป็นอาการข้างเคียงที่พบ เมื่อใช้สำหรับหลอดเลือดในสมองอุดตันอย่างเฉียบพลัน และการเกิดหัวใจเต้นผิดปกติจากการที่มีเลือดกลับมาเลี้ยงที่หัวใจ (reperfusion arrhythmias) เมื่อใช้สำหรับรักษากล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน

#### ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย

มีปฏิกิริยาแพ้ยา ซึ่งปกติจะไม่รุนแรงแต่มีได้บางกรณีที่อาจถึงกับชีวิต อาการที่อาจปรากฏ เช่น

- ผื่น
- ลมพิษ
- หลอดลมหดรัดเกร็ง
- หลอดเลือดบวม (angio-oedema)
- ความดันโลหิตต่ำ
- ช็อค หรือ อาการอื่นๆ ที่สัมพันธ์กับปฏิกิริยาไวผิดปกติต่อยา

#### ความผิดปกติของระบบประสาท

มีเลือดออกในกะโหลกศีรษะ เช่น

- เลือดออกในเนื้อสมอง
- ก้อนเลือดในสมอง

- เส้นเลือดในสมองแตก (haemorrhagic stroke)
- ภาวะเลือดออกแทรกซ้อนในรอยโรคจากเส้นเลือดสมองอุดตัน
- ก้อนเลือดในช่องกะโหลกศีรษะ
- เลือดออกใต้ชั้นเยื่อสมอง (subarachnoid haemorrhage)

ความผิดปกติที่ตา:

พบภาวะเลือดออกที่ตา

ความผิดปกติที่หัวใจ:

พบภาวะเลือดออกที่เยื่อหุ้มหัวใจ

ความผิดปกติของหลอดเลือด:

ภาวะเลือดออกผิดปกติ เช่น ก้อนเลือด (haematoma)

เกิดลิ่มเลือดอุดตัน (embolism) ซึ่งอาจนำไปสู่ความผิดปกติของการทำงานของอวัยวะเกี่ยวข้อง

พบภาวะเลือดออกในอวัยวะต่างๆ

- เลือดออกในตับ

ความผิดปกติของระบบหายใจ ทรวงอก และ ผ่นังกั้นกลางช่องอก:

พบภาวะเลือดออกในทางเดินหายใจ เช่น

- เลือดออกที่ช่องปากและคอ
- ไอมีเลือดออก
- เลือดกำเดาไหล
- เลือดออกในปอด

ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร:

พบภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร เช่น

- เลือดออกในกระเพาะอาหาร
- เลือดออกจากแผลในกระเพาะอาหาร
- เลือดออกที่ส่วนปลายของลำไส้ใหญ่
- อาเจียนเป็นเลือด
- ถ่ายอุจจาระเป็นเลือด
- เลือดออกในช่องปาก
- มีเลือดออกบริเวณเหงือก

พบภาวะเลือดออกในด้านหลังของเยื่อช่องท้อง เช่น มีก้อนเลือดในด้านหลังเยื่อช่องท้อง

คลื่นไส้

อาเจียน

อาการคลื่นไส้อาเจียนนี้ อาจเป็นอาการของโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย

ความผิดปกติที่ผิวหนัง และชั้นใต้ผิวหนัง:

จ้ำเลือดที่ผิวหนัง (ecchymosis)

ความผิดปกติที่ไตและทางเดินปัสสาวะ:

ภาวะเลือดออกผิดปกติในระบบทางเดินปัสสาวะ เช่น

- ปัสสาวะเป็นเลือด
- เลือดออกในทางเดินปัสสาวะ

ความผิดปกติทั่วไปและบริเวณที่ขีดข่วน:

มีเลือดออกบริเวณที่ขีดข่วน มีเลือดออกบริเวณที่แทงเข็ม เช่น

- มีจ้ำเลือดที่ตำแหน่งที่ใส่สายสวนหลอดเลือด
- มีเลือดออกบริเวณที่ใส่สายสวนหลอดเลือด

ความผิดปกติจากการตรวจต่างๆ:

ความดันโลหิตลดลง

อุณหภูมิของร่างกายสูงขึ้น

การบาดเจ็บและความเป็นพิษและภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา:

ภาวะหลอดเลือดอุดตันจากตะกอนไขมัน (fat embolism)\* ซึ่งอาจทำให้เกิดการเจ็บป่วยในอวัยวะส่วนนั้นๆ ตามมา

การรักษาด้วยการผ่าตัดหรือการให้ยา:

จำเป็นต้องให้เลือด

\*ไม่พบภาวะหลอดเลือดอุดตันจากตะกอนไขมัน (fat embolism) จากผู้ป่วยในการศึกษาทางคลินิกแต่พบจากรายงาน

อาการไม่พึงประสงค์หลังยาออกวางจำหน่าย

**อาการไม่พึงประสงค์ที่พบเพิ่มเติมสำหรับข้อบ่งชี้ในการรักษากล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน**

ความผิดปกติของการทำงานของหัวใจ:

Reperfusion arrhythmia เช่น

- ภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ

- extrasystoles
- atrial fibrillation
- atrioventricular block ชั้นที่ 1 ถึงระดับสมบูรณ์
- หัวใจเต้นช้าผิดปกติ
- หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ
- ventricular arrhythmia
- ventricular fibrillation
- ventricular tachycardia พบเพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับการใช้ยาแอสไพริน

#### 4.9 การได้รับยาเกินขนาด

##### อาการแสดง

หากขนาดยาที่ให้เกินกว่าขนาดยาแนะนำสูงสุด จะมีความเสี่ยงของการเกิดอาการเลือดออกในสมองเพิ่มมากขึ้น ถึงแม้ว่ายาจะมีความเฉพาะเจาะจงต่อไฟบริโนสูงก็ตามระดับของไฟบริโนเจนรวมทั้งองค์ประกอบอื่นๆ ที่จำเป็นต่อการแข็งตัวของเลือดอาจจะลดลงได้ภายหลังจากได้รับยามากเกินขนาด

##### การรักษา

โดยส่วนใหญ่แล้วร่างกายจะสามารถปรับตัวให้กลับคืนสู่สภาพปกติได้เองหลังจากที่หยุดให้ยา ในกรณีที่เกิดมีเลือดออกมากผิดปกติ ควรใช้พลาสมาแช่แข็ง (fresh frozen plasma) หรือให้เลือดที่เตรียมใหม่ๆ (fresh blood) แก่ผู้ป่วย และในกรณีที่จำเป็นอาจจะให้ยาห้ามการละลายไฟบริโน (synthetic antifibrinolytics) ร่วมด้วย

### 5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

#### 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลุ่มเภสัชวิทยานำบำบัด: ยาต้านการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน

ATC Code: B01AD02

##### กลไกการออกฤทธิ์

องค์ประกอบที่สำคัญของแอสไพรินคือ alteplase ซึ่งเป็น recombinant human tissue-type plasminogen activator หรือ ไกลโคโปรตีนซึ่งเป็นตัวกระตุ้นโดยตรงให้พลาสมาโนเจนเปลี่ยนไปเป็นพลาสมิน เมื่อฉีด alteplase เข้าหลอดเลือดดำ ยาจะคงอยู่ในระบบไหลเวียนโลหิตในรูปที่ไม่ออกฤทธิ์ (inactive) จนเมื่อจับกับไฟบริโน จึงจะถูกกระตุ้นและทำให้พลาสมาโนเจนเปลี่ยนไปเป็นพลาสมิน เป็นผลให้เกิดการละลายของลิ่มเลือด

##### เภสัชพลศาสตร์

ผลจากคุณสมบัติที่มีความเฉพาะเจาะจงต่อไฟบริโนทำให้ alteplase ที่ขนาด 100 มก. ส่งผลให้เกิดการลดของระดับไฟบริโนเจนที่ไหลเวียนอยู่ภายในกระแสโลหิตลงไปเหลือประมาณ 60% ที่ 4 ชั่วโมง ซึ่งโดยทั่วไปแล้วจะกลับสู่ปกติที่ระดับสูงกว่า 80% หลังจาก 24 ชั่วโมง พลาสมิโนเจนและ alpha-2-antiplasmin ลดลงไปเหลือประมาณ 20% และ 35% ตามลำดับ และจะกลับเพิ่มขึ้นมาที่ระดับสูงกว่า 80% ที่ 24 ชั่วโมงเช่นกัน การลดลงของระดับไฟบริโนเจนที่ไหลเวียนอยู่ในกระแสโลหิตอาจจะลดลงอย่างมากและลดลงอยู่เป็นเวลานานได้ในผู้ป่วยบางราย

การศึกษาทางคลินิก

### **ผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (Acute Myocardial Infarction, AMI)**

ได้มีการศึกษาขนาดยาแอสเททิไลส์ สองแบบในผู้ป่วยที่มีอาการกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน ยังไม่มีการประเมินเปรียบเทียบประสิทธิผลของขนาดยาทั้งสองแบบนี้

### **การให้ยาหยุดเข้าหลอดเลือดดำแบบเร่ง (Accelerated infusion) ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน**

การศึกษาวิจัยชนิด international, multi-centre trial (GUSTO) ซึ่งให้แอสเททิไลส์ หยุดเข้าหลอดเลือดดำแบบเร่ง (Accelerated infusion) ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันจำนวน 41,021 ราย ที่ได้รับการสุ่มให้การรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด 4 ชนิด การให้แอสเททิไลส์ ขนาด 100 มิลลิกรัม ในเวลา 90 นาที ร่วมกับการหยุดยา heparin เข้าทางหลอดเลือดดำ พบว่าทำให้อัตราการเสียชีวิตหลังจาก 30 วันลดลง (6.3%) เมื่อเทียบกับการให้ streptokinase 1.5 ล้าน IU ในเวลา 60 นาที ร่วมกับ heparin ที่ให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง หรือทางหลอดเลือดดำ (7.3%) อัตราการเสียชีวิตที่ 30 วัน ลดลงอย่างสัมบูรณ์ 1% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P = 0.001$ ) ในผู้ที่ได้รับแอสเททิไลส์ เมื่อเทียบกับ streptokinase

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย แอสเททิไลส์ จะมีอัตราการกลับมาเปิดได้ใหม่ของหลอดเลือดที่อุดตัน (patency rate) ที่สัมพันธ์กับการเกิดกล้ามเนื้อตายเมื่อเวลา 60 และ 90 นาที หลังเกิดการละลายลิ่มเลือด สูงกว่าผู้ป่วยซึ่งได้รับการรักษาด้วย streptokinase แต่ไม่พบความแตกต่างของอัตราการกลับมาเปิดได้ใหม่ของหลอดเลือดที่อุดตัน เมื่อเวลา 180 นาที หรือนานกว่านั้น

การศึกษาวิจัยขนาดใหญ่ที่ดูผลการเสียชีวิต (ASSENT 2) ในผู้ป่วยประมาณ 17,000 รายแสดงให้เห็นว่า alteplase และ tenecteplase ให้ผลการรักษาที่เท่าเทียมกันในการลดการเสียชีวิต (6.2% ในทั้งสองกลุ่มการรักษาที่ 30 วัน) การใช้ tenecteplase มีความเกี่ยวข้องกับอุบัติการณ์การมีเลือดออกที่ไม่ใช่ภายในกะโหลกศีรษะน้อยกว่าเมื่อเทียบกับ alteplase อย่างมีนัยสำคัญ (26.4% เทียบกับ 28.9%,  $p = 0.0003$ ) การลดลงของความเสี่ยงที่จะมีเลือดออกมีความสัมพันธ์กับความจำเพาะต่อการจับไฟบริโนของ tenecteplase ที่เพิ่มขึ้น และรูปแบบการรักษาที่ปรับตามน้ำหนักตัว

### **การหยุดยาเข้าหลอดเลือดดำภายใน 3 ชั่วโมงในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน**

การศึกษาวิจัยชนิด double-blind, randomized trial (ผู้ป่วยจำนวน 5,013 ราย) ซึ่งเปรียบเทียบ แอสเททิไลส์ กับยาหลอก (ASSET study) ผู้ป่วยที่ได้รับแอสเททิไลส์ โดยการหยุดเข้าหลอดเลือดดำภายในเวลา 5 ชั่วโมงหลังจากเริ่มเกิดอาการกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน มีโอกาสรอดชีวิตใน 30 วันดีขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ในเวลา 1

เดือนอัตราการเสียชีวิตทั้งหมดในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย **แอสพิริน** มีค่า 7.2% และในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย ยาหลอก 9.8% ( $p = 0.001$ )

ประโยชน์ที่เกิดขึ้นนี้ยังคงอยู่ในระยะเวลา 6 เดือนสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย **แอสพิริน** (10.4%) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (13.1%,  $p = 0.008$ )

การศึกษาวิจัยชนิด double-blind, randomized trial (ผู้ป่วยจำนวน 721 ราย) ซึ่งเปรียบเทียบ **แอสพิริน** กับยา หลอก ผู้ป่วยที่ได้รับ**แอสพิริน** โดยการหยุดเข้าหลอดเลือดดำภายในเวลา 5 ชั่วโมงหลังจากเริ่มเกิดอาการ พบว่าการ ทำงานของหัวใจห้องล่างดีขึ้นในเวลา 10 – 22 วันหลังจากการรักษา เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยวัดค่า global ejection fraction ด้วยวิธี contrast ventriculography (50.7% เทียบกับ 48.5%,  $p = 0.01$ ) ผู้ป่วยที่ได้รับ**แอสพิ ริน** มีขนาดของกล้ามเนื้อตายลดลง 19% โดยวัดจากการหลังสะสมของ HBD ( $\alpha$ -hydroxybutyrate dehydrogenase) activity เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ( $p = 0.001$ ) ผู้ป่วยที่ได้รับ**แอสพิริน** เกิดอาการ cardiogenic shock ( $p = 0.02$ ) การเต้นผิดจังหวะของหัวใจห้องล่าง (ventricular fibrillation) ( $p < 0.04$ ) และเยื่อหุ้ม หัวใจอักเสบ (pericarditis) ( $p = 0.01$ ) น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ การเสียชีวิตที่ 21 วันในผู้ป่วยที่ได้รับ**แอสพิริน** ลดลงเป็น 3.7% เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอกที่มีการเสียชีวิต 6.3% (1-sided  $p = 0.05$ ) ถึงแม้ว่าข้อมูลเหล่านี้ไม่ได้แสดงถึงการลดลงของการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ แต่ก็ ชี้ให้เห็นถึงแนวโน้มดังที่ได้รับการสนับสนุนจากผลการศึกษาของ ASSET study

การศึกษาวิจัยที่มียาหลอกเป็นกลุ่มควบคุม (LATE) ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันที่เริ่มมีอาการเกิดขึ้น ระหว่าง 6 – 24 ชั่วโมง จำนวน 5,711 ราย โดยให้ **แอสพิริน** 100 มิลลิกรัมหยุดเข้าหลอดเลือดดำภายใน 3 ชั่วโมง เทียบกับยาหลอก พบว่าการเสียชีวิตที่ 30 วันในผู้ป่วยที่ได้รับ**แอสพิริน** ลดลง 14.1% แต่ไม่มีนัยสำคัญ (95% CI 0 - 28.1%,  $p > 0.05$ ) จากการวิเคราะห์ pre-specified survival analysis ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาภายใน 12 ชั่วโมง เมื่อเริ่มมีอาการ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ**แอสพิริน** มีการเสียชีวิตลดลง 25.6% อย่างมีนัยสำคัญ (95% CI 6.3 – 45%;  $p = 0.023$ )

### **ผู้ป่วยโรคลิ้มเลือดอุดตันในปอดอย่างรุนแรงและเฉียบพลัน**

การศึกษาวิจัยชนิดสุ่มเปรียบเทียบ alteplase กับ urokinase ในผู้ป่วยจำนวน 63 รายที่มีอาการลิ้มเลือดอุดตันในปอด อย่างเฉียบพลันโดยมีผลการเอกซเรย์หลอดเลือดยืนยัน พบว่ามีการลดลงของการเกิดโรคความดันในหลอดเลือดปอด สูงที่เกิดจากการมีลิ้มเลือดอุดตันในปอด (pulmonary embolism-induced pulmonary hypertension) ในทั้งสองกลุ่ม การรักษา การไหลเวียนของเลือดภายในปอดดีขึ้นอย่างรวดเร็วกว่าในกลุ่มที่ได้รับ**แอสพิริน** เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ urokinase

### **ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลัน**

มีการศึกษาวิจัยยานี้ในโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันหลายการศึกษา NINDS study เป็นการศึกษาเพียง การศึกษาเดียวที่ไม่ได้จำกัดอายุสูงสุดกล่าวคือได้รวมผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 80 ปี ด้วย ในการศึกษาวิจัยชนิดสุ่มอื่นๆ

ทั้งหมดไม่ได้รวมผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 80 ปี ไว้ในการศึกษา ควรมีการประเมินประโยชน์และความเสี่ยงของผู้ป่วยแต่ละรายในการรักษาด้วยการละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลัน

มีการศึกษาวิจัยชนิด double-blind และมีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก สองการศึกษา (NINDS t-PA Stroke Trial, Part 1 และ Part 2) ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีความบกพร่องของการทำงานของระบบประสาทที่วัดได้ ซึ่งต้องสามารถเข้ารับการคัดกรอง และเริ่มให้การรักษากายใน 3 ชั่วโมงหลังจากเริ่มมีอาการ มีการเอกซเรย์สมองด้วยคอมพิวเตอร์ (cranial computerized tomography, CT) ก่อนให้การรักษา เพื่อที่จะให้มั่นใจว่าไม่มีเลือดออกภายในกะโหลกศีรษะชนิดมีอาการ (symptomatic intracranial haemorrhage, SICH) ผู้ป่วยที่ไม่ได้เข้าร่วมการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีสถานะต่างๆ ที่มีอาการสัมพันธ์กับความเสี่ยงของการมีเลือดออก ผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของการทำงานของระบบประสาทเล็กน้อย (minor neurological deficit) ผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นอย่างรวดเร็วก่อนเริ่มให้การรักษา หรือผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือดน้อยกว่า 50 มิลลิกรัม/เดซิลิตร หรือ มากกว่า 400 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ผู้ป่วยจะได้รับการสุ่มให้ได้รับการรักษาด้วย **แอสทิไลต์** ขนาด 0.9 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (ขนาดสูงสุด 90 มิลลิกรัม) หรือยาหลอก เริ่มให้ **แอสทิไลต์** ในปริมาณ 10% ของขนาดยาโดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำทันที (initial bolus) ภายใน 1 นาที ตามด้วยการหยดยาที่เหลือเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องภายใน 60 นาที

การศึกษาแรก (NINDS-Part 1, n = 291) ประเมินการทำงานของระบบประสาทที่ดีขึ้น ณ เวลา 24 ชั่วโมงหลังจากเริ่มเกิดอาการหลอดเลือดสมองอุดตัน พบว่าผลลัพธ์หลักของการศึกษา ได้แก่ สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีค่าคะแนนของการแสดงระดับอาการดีขึ้นในระดับที่เท่ากับหรือมากกว่า 4 จากการประเมินด้วย National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) หรือฟื้นตัวเป็นปกติอย่างสมบูรณ์ (คะแนนจาก NIHSS = 0) ในทั้งสองกลุ่มการรักษาไม่มีความแตกต่างกันอย่างชัดเจน การวิเคราะห์ในขั้นที่สอง แสดงให้เห็นว่า ผลการรักษาที่ดีขึ้นใน 3 เดือนมีความเกี่ยวข้องกับการรักษาด้วย **แอสทิไลต์** โดยใช้ stroke assessment scales ต่อไปนี้: Barthel Index, Modified Rankin Scale (mRS), Glasgow Outcome Scale และ NIHSS การศึกษาที่สอง (NINDS-Part 2, n = 333) ประเมินถึงผลทางคลินิกที่ได้รับจากการรักษา ณ ที่ 3 เดือนเป็นผลลัพธ์หลัก ผลการรักษาที่น่าพอใจหมายถึง เกิดความพิการน้อยที่สุด หรือไม่มี ความพิการ (disability) เกิดขึ้น โดยใช้ stroke assessment scales 4 ข้อ ได้แก่ Barthel Index (คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 95) Modified Rankin Scale (คะแนนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1) Glasgow Outcome Scale (คะแนน = 1) และ NIHSS (คะแนนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1) ค่า Odds ratio สำหรับผลการรักษาที่น่าพอใจในกลุ่มที่ได้รับ **แอสทิไลต์** เท่ากับ 1.7 (95% CI; 1.2 - 2.6) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบว่ามีการเพิ่มขึ้นอย่างสัมบูรณ์ 13% ของจำนวนของผู้ป่วยที่มีความพิการเกิดขึ้นน้อยที่สุดหรือไม่มี ความพิการ (mRS 0 - 1) (OR 1.7; 95% CI 1.1 - 2.6) ยังพบว่า การรักษาด้วย **แอสทิไลต์** ยังก่อให้เกิดประโยชน์ที่สอดคล้องต่อค่าชี้วัดการทำงานของระบบประสาท และความพิการอื่นๆ การวิเคราะห์ขั้นที่สองแสดงให้เห็นถึงการทำงานของระบบประสาทที่ดีขึ้นของค่า stroke scales ทั้ง 4 ข้อ โดยดูจากค่า median scores ผลต่างๆ เหล่านี้มีความสอดคล้องอย่างมากกับผลการรักษาในเวลา 3 เดือนที่พบในการศึกษาแรก เมื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์ของการเสียชีวิตที่ 90 วันจากสาเหตุใดๆ ทั้งหมด การมีเลือดออกภายในกะโหลกศีรษะชนิดมีอาการ และมีหลอดเลือดสมองอุดตันเกิดขึ้นใหม่ หลังจากการรักษาด้วย **แอสทิไลต์** กับยาหลอก พบว่าเลือดออกภายในกะโหลกศีรษะชนิดมีอาการ (SICH, ตามคำจำกัดความของ NINDS) เกิดเพิ่มขึ้นอย่างมี

นัยสำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย**แอสเททิไลส** ภายใน 36 ชั่วโมง (**แอสเททิไลส** 6.4%; ยาหลอก 0.65%) ไม่มีการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์การเสียชีวิตที่ 90 วัน หรือ เกิดความพิการอย่างรุนแรง ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย**แอสเททิไลส** เมื่อเทียบกับยาหลอก (**แอสเททิไลส** 20.5%; ยาหลอก 17.3%)

การวิเคราะห์ข้อมูลรวมของผู้ป่วยจำนวน 2,775 ราย จากการศึกษาวิจัยทางคลินิกชนิดสุ่มที่สำคัญ 6 การศึกษา (NINDS part 1 และ 2, ECASS trial ทั้ง 2 การศึกษา และ ATLANTIS part A และ B) ได้ประเมินสภาวะความพิการของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย**แอสเททิไลส** หรือยาหลอก จากการวิเคราะห์นี้ ค่า odds ของผลลัพธ์การรักษา ณ ที่ 3 เดือนเพิ่มขึ้น เมื่อระยะเวลาตั้งแต่เริ่มเกิดอาการจนถึงการได้รับการรักษาด้วย**แอสเททิไลส** ลดลง พบอัตราการมีเลือดออกภายในกะโหลกศีรษะชนิดมีอาการ 5.9% ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย**แอสเททิไลส** เทียบกับ 1.1% ของกลุ่มควบคุม ( $p < 0.0001$ ) ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับอายุ แต่ไม่สัมพันธ์กับเวลาที่ให้จนได้รับการรักษา การวิเคราะห์นี้ยืนยันอย่างชัดเจนว่าการได้รับการรักษาด้วย**แอสเททิไลส** อย่างรวดเร็วมีความเกี่ยวข้องกับผลลัพธ์ที่ดีขึ้นของการรักษา ณ ที่ 3 เดือน นอกจากนี้ยังเป็นหลักฐานแสดงว่าช่วงเวลาที่ให้ผลการรักษา (therapeutic window) อาจขยายออกไปได้ถึง 4.5 ชั่วโมง

การศึกษาระบบ observation study ขนาดใหญ่ (SITS-MOST: The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study) ได้ประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลของ**แอสเททิไลส** สำหรับการรักษาโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันภายใน 3 ชั่วโมง ใน routine clinical setting เทียบกับผลที่ได้จากการศึกษาวิจัยชนิดสุ่มต่างๆ (randomized clinical trials, RCTs) ผู้ป่วยทั้งหมดต้องเข้าตามเกณฑ์ของ European summary of product characteristics ของ**แอสเททิไลส** ได้มีการเก็บข้อมูลการรักษาและผลลัพธ์ของการรักษาในผู้ป่วยจำนวน 6,483 ราย จากศูนย์การศึกษา 285 แห่ง ในยุโรป 14 ประเทศ ผลลัพธ์หลักของการศึกษาคือ การมีเลือดออกในกะโหลกศีรษะชนิดมีอาการภายใน 24 ชั่วโมง และการเสียชีวิต ณ ที่ 3 เดือน อัตราการเกิดเลือดออกในกะโหลกศีรษะชนิดมีอาการ (SICH) ในการศึกษา SITS-MOST เทียบได้กับที่มีรายงานในการศึกษาวิจัยชนิดสุ่มอื่นๆ กล่าวคือ 7.3% (95% CI 6.7 – 8.0) ในการศึกษา SITS-MOST เทียบกับ 8.6% (95% CI 6.1 – 11.1) ในการศึกษาวิจัยชนิดสุ่ม การเสียชีวิตเกิดขึ้น 11.3% (95% CI 10.5 – 12.1) ในการศึกษา SITS-MOST เทียบกับ 17% (95% CI 13.9 – 20.7) ในการศึกษาวิจัยชนิดสุ่ม ผลที่ได้จากการศึกษา SITS-MOST ชี้ให้เห็นว่าการใช้**แอสเททิไลส** ในการรักษาทางคลินิกตามปกติ ภายใน 3 ชั่วโมงเมื่อเริ่มเกิดอาการหลอดเลือดสมองอุดตัน มีความปลอดภัย เช่นเดียวกับที่รายงานในการศึกษาวิจัยชนิดสุ่ม

การศึกษาวิจัย ECASS III trial เป็นการศึกษาแบบ double-blind ชนิดมีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก โดยศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในระยะเวลาที่เริ่มมีอาการจนถึงได้รับการรักษา 3 – 4.5 ชั่วโมง (time-window) ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีความผิดปกติของการทำงานของระบบประสาทที่ตรวจวัดได้ซึ่งเป็นไปตาม European summary of product characteristics (SPC) ยกเว้นระยะเวลาที่เริ่มมีอาการจนถึงได้รับการรักษา หลังจากที่แยกผู้มีอาการเลือดออกในสมอง หรือมีกล้ามเนื้อตายในบริเวณที่สำคัญ โดยการเอกซเรย์สมองด้วยคอมพิวเตอร์ ออกไปแล้ว ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลัน ได้รับการสุ่มแบบ 1:1 double-blind ให้ได้รับการรักษาด้วย alteplase (0.9 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักร่างกาย) หรือยาหลอก ผลลัพธ์หลักของการศึกษา ได้แก่ การเกิดความพิการที่ 90 วัน



ผลลัพธ์ของการรักษาที่นำพองใจ (modified Rankin scale [mRS] 0 – 1) หรือ ผลลัพธ์ของการรักษาที่ไม่นำพองใจ (mRS 2 - 6) ผลลัพธ์ทุติยภูมิของการศึกษา คือ global outcome analysis ของคะแนนรวมจากการประเมินการทำงานของระบบประสาท และความพิการ 4 หัวข้อ ผลลัพธ์หลักของความปลอดภัย ได้แก่ การเสียชีวิต การเกิดเลือดออกในกะโหลกศีรษะชนิดมีอาการ (SICH) และเกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง ผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 821 ราย ได้รับการสุ่มเข้ารับการรักษา (alteplase 418 ราย/ยาหลอก 403 ราย) มีผู้ป่วยที่ได้รับผลการรักษาเป็นที่น่าสนใจในกลุ่มที่ได้รับ alteplase มากกว่า (52.4%) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (45.2%; odds ratio [OR], 1.34; 95% CI 1.02 – 1.76; p = 0.038) จาก global analysis ผลลัพธ์ของการรักษาดีขึ้น (OR, 1.28; 95% CI 1.00 – 1.65; p = 0.048) พบอุบัติการณ์ของการเกิดเลือดออกในกะโหลกศีรษะ (ICH) แบบต่างๆ/การเกิดเลือดออกในกะโหลกศีรษะชนิดมีอาการ (SICH) ในกลุ่มที่ได้รับ alteplase สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (การเกิดเลือดออกในกะโหลกศีรษะแบบต่างๆ 27.0% เทียบกับ 17.6%, p = 0.0012; การเกิดเลือดออกในกะโหลกศีรษะชนิดมีอาการตามคำจำกัดความของ NINDS 7.9% เทียบกับ 3.5%, p = 0.006; การเกิดเลือดออกในกะโหลกศีรษะชนิดมีอาการตามคำจำกัดความของ ECASS III 2.4% เทียบกับ 0.2%, p = 0.008) พบการเสียชีวิตต่ำและไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มที่ได้รับ alteplase (7.7%) และยาหลอก (8.4%; p = 0.681) ผลจากการศึกษา ECASS III แสดงให้เห็นว่าการให้แอสทิลโลส ระหว่าง 3 – 4.5 ชั่วโมงหลังจากเริ่มเกิดอาการ ทำให้อาการทางคลินิกของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ

มีการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลของแอสทิลโลส สำหรับการรักษาโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลัน ในเวลาไม่เกิน 4.5 ชั่วโมงเมื่อเริ่มเกิดอาการ (onset to treatment) ในการศึกษา AIS registry ที่ดำเนินอยู่ (SITS-ISTR: The Safety Implementation of Thrombolysis in Stroke registry) มีการเปรียบเทียบผลลัพธ์หลักของการศึกษา และข้อมูลการเสียชีวิตในผู้ป่วยจำนวน 21,566 รายในระยะเวลา 0 – 3 ชั่วโมงเมื่อเริ่มเกิดอาการจนถึงได้รับการรักษา กับข้อมูลจากผู้ป่วยจำนวน 2,376 รายที่ได้รับการรักษา ระหว่าง 3 – 4.5 ชั่วโมงหลังจากเริ่มมีอาการหลอดเลือดสมองอุดตัน (ข้อมูลจากปี พ.ศ. 2553) พบว่ามีอุบัติการณ์ของการเกิดเลือดออกภายในสมองชนิดมีอาการ (ตามคำจำกัดความของ NINDS) สูงขึ้นเล็กน้อยในกลุ่มที่ได้รับการรักษา ระหว่าง 3 – 4.5 ชั่วโมงหลังจากเริ่มมีอาการ (7.4%) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาในเวลาไม่เกิน 3 ชั่วโมงหลังจากเริ่มมีอาการ (7.1%; adjusted odds ratio 95% CI: 1.18 (0.99-1.41 p=0.06)) อัตราการเสียชีวิต ณ เวลาที่ 3 เดือน มีความคล้ายคลึงกันในกลุ่มที่ได้รับการรักษา ระหว่าง 3 – 4.5 ชั่วโมงหลังจากเริ่มมีอาการ (12.0%) กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาในเวลา 0 - 3 ชั่วโมง (12.3%)

## 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

Alteplase ถูกกำจัดออกจากกระแสเลือดอย่างรวดเร็วโดยตับ (อัตราการกำจัดยาออกจากพลาสมา มีค่าระหว่าง 550-680 มล./นาที) ภายใต้สภาวะในร่างกาย ยา alteplase ส่วนใหญ่ในกระแสเลือดจะถูกจับอยู่กับตัวรับยับยั้ง (inhibitor-bound) การขับออกของยา alteplase ผ่านตับนั้นจะไม่ถูกชะลอกจากโปรตีนชนิดอื่นๆ ซึ่งรวมไปถึงตัวรับยับยั้งของยา alteplase ด้วย โดยสารประกอบเชิงซ้อนของยา alteplase และตัวรับยับยั้งนั้นจะถูกกำจัดออกในรูปแบบ alteplase อิสระ

เนื่องจากค่าครึ่งชีวิตอัลฟา (half-life  $T_{1/2}$  alpha) มีค่าระหว่าง 4-5 นาที ดังนั้นระดับของยาในพลาสมาจะเหลือน้อยกว่า 10% หลังจากที่ได้รับยาไปภายในเวลา 20 นาที สำหรับยาส่วนที่เหลือจะถูกเก็บไว้ใน deep compartment ของร่างกาย และมีค่าครึ่งชีวิตบีต้า (beta-half-life) ประมาณ 40 นาที

### 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

ในการศึกษาความเป็นพิษกึ่งเรื้อรังในหนู (rat) และ ลิง (marmoset) ไม่พบอาการข้างเคียงที่ไม่ได้คาดหมายอื่น ๆ นอกจากภาวะเลือดออกที่เพิ่มขึ้น เมื่อใช้ยาในขนาดสูงขึ้น

ในการทดสอบการผ่าเหล่า (mutagenic tests) ไม่พบสิ่งบ่งบอกของแนวโน้มในการกลายพันธุ์

ในสัตว์ที่ตั้งท้องเมื่อให้ยาโดย infusion ในขนาดที่ให้ผลทางเภสัชวิทยา ไม่พบผลเสียต่อตัวอ่อน (teratogenic effects) แต่ในกระต่ายพบความเป็นพิษกับตัวอ่อน (ทำให้ตัวอ่อนตาย ไม่เติบโต) เมื่อใช้ยา > 3 มก./กก./วัน ในหนู (rat) ไม่พบผลต่อ peri-postnatal development หรือ ต่อการสืบพันธุ์ เมื่อใช้ยาจนถึง 10 มก./กก./วัน

## 6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

### 6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

ผงยา

L-arginine

Phosphoric acid

Polysorbate 80

ตัวทำละลาย

น้ำกลั่นปราศจากเชื้อ

### 6.2 ความไม่เข้ากันของยา

อาจเจือจางสารละลายที่ได้จากการผสมที่มีความเข้มข้น 1 มก./มล. ต่อไปอีกด้วยสารละลายโซเดียมคลอไรด์ ปราศจากเชื้อสำหรับฉีด 9 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร (0.9%) จนได้ความเข้มข้นไม่ต่ำกว่า 0.2 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร เพราะจะไม่สามารถสังเกตเห็นว่าน้ำยาที่เตรียมขุ่นหรือไม่

ไม่ควรเจือจางสารละลายที่ได้จากการผสมที่มีความเข้มข้น 1 มก./มล. ที่เตรียมไว้ข้างต้นด้วยน้ำกลั่นหรือสารละลายพวกคาร์โบไฮเดรต เช่น เด็กซ์โทรส เพราะจะทำให้น้ำยาขุ่นได้

ไม่ควรผสม **แอสทิลิซิส** ร่วมกับยาอื่น ๆ ไม่ว่าจะในขวดน้ำเกลือเดียวกัน หรือให้ทางสายน้ำเกลือเดียวกัน (ไม่ยกเว้น แม้แต่การให้ร่วมกับ heparin)

### 6.3 อายุของยา

ขวดยาที่ยังไม่ได้เปิด

อายุยา 3 ปี

สารละลายที่ผสมแล้ว

สารละลายที่ได้จากการผสมแสดงให้เห็นว่าสามารถคงสภาพได้เป็นเวลา 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 2-8°C และเป็นเวลา 8 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 30°C

เมื่อพิจารณาทางด้านจุลชีววิทยา น้ำยาที่เตรียมเสร็จแล้วควรต้องใช้ทันที แต่ถ้าไม่ใช้ทันทีผู้ใช้จะต้องคอยดูแลระยะเวลาในการเก็บและสภาพก่อนการใส่ซึ่งปกติไม่ควรเกิน 24 ชั่วโมง ที่ 2- 8°C

#### **6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา**

ควรเก็บยาผงแห้งนี้ไว้ในที่ที่ไม่โดนแสงสว่าง

เก็บยาไว้ในที่อุณหภูมิไม่เกิน 30 °C

#### **6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ**

ขนาดบรรจุซึ่งประกอบด้วย ตัวยาสำคัญ 50 มก. 1 ขวด และน้ำสำหรับละลายยาฉีด 50 มล. 1 ขวด

#### **7. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร**

บริษัท เบริงเกอร์ อินเทลไฮม์ (ไทย) จำกัด

#### **8. เลขทะเบียนตำรับยา**

1C 260/31

#### **9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา/วันที่มีการต่ออายุทะเบียนตำรับยา**

วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา: 22 กันยายน 2531

วันที่มีการต่ออายุทะเบียนตำรับยาล่าสุด: 27 สิงหาคม 2567

#### **10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร**

27 สิงหาคม 2567