

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Actilyse injektio-/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 injektio-pullo, jossa on kuiva-ainetta sisältää:  
10 mg (vastaa 5 800 000 IU:ta) alteplaasia tai  
20 mg (vastaa 11 600 000 IU:ta) alteplaasia tai  
50 mg (vastaa 29 000 000 IU:ta) alteplaasia

Alteplaasi tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla käyttäen kiinalaisen hamsterin munasarjasolulinjaa. WHO:n toisen kansainvälisen t-PA-standardin mukaan määritetyn valmistajan alteplaasireferenssin spesifinen aktiivisuus on 580 000 IU/mg. Alteplaasierien spesifinen aktiivisuus vaihtelee välillä 522 000-696 000 IU/mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Väritön tai vaaleankeltainen lyofilisoitu jauhekakku. Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkas ja väritön tai vaaleankeltainen.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1. Käyttöaiheet

#### Akuutin sydäninfarktin trombolyyttinen hoito

- 90 minuutin (nopeutettu) anto (ks. kohta 4.2): potilaille, joiden hoito voidaan aloittaa 6 tunnin kuluessa oireiden alkamisesta.
- 3 tunnin anto (ks. kohta 4.2): potilaille, joiden hoito voidaan aloittaa 6-12 tunnin kuluessa oireiden alkamisesta - edellyttäen, että diagnoosi on selvästi varmistettu.

Akuutin sydäninfarktin saaneilla potilailla Actilyse-hoidon on osoitettu vähentävän 30 päivän kuolleisuutta.

#### Akuutin massiivisen keuhkoembolian ja siihen liittyvän hemodynaamisen häiriön trombolyyttinen hoito

Diagnoosi pitää varmistaa objektiivisin menetelmin kuten keuhkoangiografialla tai ei-invasiivisin menetelmin kuten keuhkokartoituksella aina kun se on mahdollista. Keuhkoemboliassa valmisteella ei ole havaittu olevan myönteisiä vaikutuksia kuolleisuuteen eikä myöhäissairastuvuuteen.

#### Akuutin iskeemisen aivohalvauksen trombolyyttinen hoito

Hoito on aloitettava niin pian kuin mahdollista 4,5 tunnin kuluessa aivohalvauksen oireiden alkamisesta ja ennen hoitoa on varmistettava asianmukaisin kuvantamistutkimuksin, että potilaalla ei ole kallonsisäistä verenvuotoa (esim. kallonsisäinen tietokonetomografia tai muu diagnostinen kuvantamismenetelmä, jolla

havaitaan herkästi verenvuoto). Koska hoidon teho on aikariippuvaista, aikainen hoidon aloitus lisää suotuisan hoitotuloksen todennäköisyyttä.

#### 4.2. Annostus ja antotapa

Actilyse-valmiste pitää antaa niin aikaisin kuin mahdollista oireiden alkamisen jälkeen. Annostuksessa noudatetaan seuraavia ohjeita.

##### Akuutti sydäninfarkti

##### *Annostus*

a) 90 minuutin (nopeutettu) anto potilaille, joilla on akuutti sydäninfarkti ja joiden hoito voidaan aloittaa 6 tunnin kuluessa oireiden alkamisesta.

Potilaat, joiden paino  $\geq 65$  kg:

	Annostelumäärä alteplaasipitoisuuden mukaan	
	1 mg/ml	2 mg/ml
15 mg i.v. boluksena, jonka jälkeen välittömästi	15 ml	7,5 ml
50 mg i.v. infuusiona tasaisella nopeudella ensimmäisen 30 minuutin aikana, jonka jälkeen välittömästi	50 ml	25 ml
35 mg i.v. infuusiona tasaisella nopeudella 60 minuutin aikana, kunnes kokonaismaksimiannos 100 mg on annettu	35 ml	17,5 ml

Potilaille, joiden paino  $< 65$  kg kokonaisannos määritetään painon mukaan seuraavan taulukon mukaisesti:

	Annostelumäärä alteplaasipitoisuuden mukaan	
	1 mg/ml	2 mg/ml
15 mg i.v. boluksena, jonka jälkeen välittömästi	15 ml	7,5 ml
0,75 mg/painokilo i.v. infuusiona tasaisella nopeudella ensimmäisen 30 minuutin aikana, jonka jälkeen välittömästi	0,75 ml/painokilo	0,375 ml/painokilo
0,5 mg/painokilo i.v. infuusiona tasaisella nopeudella 60 minuutin aikana	0,5 ml/painokilo	0,25 ml/painokilo

b) 3 tunnin anto potilaille, joilla on akuutti sydäninfarkti ja joiden hoito voidaan aloittaa 6 - 12 tunnin kuluessa oireiden alkamisesta.

Potilaat, joiden paino  $\geq 65$  kg:

	Annostelumäärä alteplaasipitoisuuden mukaan	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg i.v. boluksena, jonka jälkeen välittömästi	10 ml	5 ml
50 mg i.v. infuusiona tasaisella nopeudella ensimmäisen tunnin aikana, jonka jälkeen välittömästi	50 ml	25 ml

40 mg i.v. infuusiona tasaisella nopeudella seuraavien 2 tunnin aikana, kunnes kokonaismaksimiannos 100 mg on annettu	40 ml	20 ml
---	-------	-------

Potilaat, joiden paino < 65 kg:

	Annostelumäärä alteplaasipitoisuuden mukaan	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg i.v. boluksena, jonka jälkeen välittömästi	10 ml	5 ml
i.v. infuusiona tasaisella nopeudella seuraavien 3 tunnin aikana kokonaismaksimiannokseen 1,5 mg/painokilo	1,5 ml/painokilo	0,75 ml/painokilo

*Lisähoito:* Antitromboottista lisälääkitystä suositellaan nykyisten kansainvälisten hoitosuositusten mukaisesti ST-nousuinfarktipotilaille.

#### *Antotapa*

Käyttökuntoon saatettu liuos annostellaan laskimoon ja on tarkoitettu välittömästi käytettäväksi. 2 mg:n alteplaasipulloja ei ole tarkoitettu tähän käyttöaiheeseen. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet käyttökuntoon saattamisesta/ annostelusta.

#### Akuutti massiivinen keuhkoembolia

#### *Annustus*

Potilaat, joiden paino  $\geq$  65 kg:

Kokonaissannos on 100 mg alteplaasia annettuna 2 tunnin aikana. Kliinistä kokemusta on eniten seuraavasta annostuksesta:

	Annostelumäärä alteplaasipitoisuuden mukaan	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg i.v. boluksena 1-2 minuutin aikana, jonka jälkeen välittömästi	10 ml	5 ml
90 mg i.v. infuusiona tasaisella nopeudella seuraavien 2 tunnin aikana, kunnes kokonaismaksimiannos 100 mg on annettu	90 ml	45 ml

Potilaat, joiden paino < 65 kg:

	Annostelumäärä alteplaasipitoisuuden mukaan	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg i.v. boluksena 1-2 minuutin aikana, jonka jälkeen välittömästi	10 ml	5 ml
i.v. infuusiona tasaisella nopeudella seuraavien 2 tunnin aikana kokonaismaksimiannokseen 1,5 mg/painokilo	1,5 ml/painokilo	0,75 ml/painokilo

*Lisähoito:* Alteplaasihoidon jälkeen hepariinihoito tulisi aloittaa (tai sitä tulisi jatkaa), kun APTT -arvot ovat alle kaksinkertaisia normaaliarvojen ylärajaan nähden. Infuusio tulisi säätää siten, että APTT -arvot ovat välillä 50 – 70 s (1,5 - 2,5 -kertaisia viitearvoihin nähden).

### Antotapa

Käyttökuntoon saatettu liuos annetaan laskimoon ja on tarkoitettu välittömästi käytettäväksi. 2 mg:n alteplaasipulloja ei ole tarkoitettu tähän käyttöaiheeseen. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet käyttökuntoon saattamisesta / annostelusta.

### Akuutti iskeeminen aivohalvaus

Hoidon voi toteuttaa ainoastaan sellaisten lääkäreiden vastuulla ja seurannassa, joilla on koulutusta ja kokemusta neurovaskulaarisesta hoidosta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Lääkärin on oltava vastuussa hoidosta ja sen seurannasta.

Actilyse-hoito on aloitettava niin aikaisin kuin mahdollista 4,5 tunnin kuluessa oireiden alkamisesta (ks. kohta 4.4). Jos Actilyse-hoito aloitetaan yli 4,5 tuntia aivohalvausoireiden alkamisen jälkeen, Actilysen antoon liittyy negatiivinen hyöty-riskisuhde, joten hoitoa ei pidä aloittaa (ks. kohta 5.1).

### Annostus

Suosittelava kokonaisannos on 0,9 mg alteplaasia painokiloa kohti (enintään 90 mg). Hoito aloitetaan 10 % kokonaisannoksesta sisältävällä laskimonsisäisellä boluksella, jonka jälkeen välittömästi annetaan jäljellä oleva määrä kokonaisannoksesta laskimonsisäisenä infuusiona 60 minuutin aikana.

ANNOSTELUTAULUKKO AKUUTISSA ISKEEMISESSÄ AIVOHALVAUKSESSA			
Käyttämällä suositeltua standardipitoisuutta 1 mg/ml, annettava määrä millilitroina vastaa suositeltua annosta milligrammoina			
Paino (kg)	Kokonaisannos (mg)	Bolusannos (mg)	Infuusioannos*
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

\*annettuna pitoisuudella 1 mg/ml 60 minuutin aikana tasaisen nopeuden infuusiona

*Lisähoito:* Tämän hoidon turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole riittävästi tutkittu annettaessa hepariinia tai verihutiuleiden estäjiä, kuten asetyylilalisyylihappoa, samanaikaisesti ensimmäisen 24 tunnin aikana oireiden alkamisesta. Tämän vuoksi laskimonsisäisen hepariinin tai verihutiuleiden estäjien, kuten asetyylilalisyylihapon, käyttöä pitää välttää ensimmäisen 24 tunnin aikana Actilyse-hoidon jälkeen lisääntyneen verenvuotoriskin takia. Jos hepariinia tarvitaan muiden käyttöaiheiden vuoksi (kuten syvän laskimotromboosin ehkäisyyn) annos ei saa ylittää ihon alle annettuna 10000 kansainvälistä yksikköä vuorokaudessa.

#### *Antotapa*

Käyttökuntoon saatettu liuos annetaan laskimoon ja on tarkoitettu välittömästi käytettäväksi. 2 mg:n alteplaasipulloja ei ole tarkoitettu tähän käyttöaiheeseen. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet käyttökuntoon saattamisesta / annostelusta.

#### Pediatriset potilaat

Actilyse-valmisteen käytöstä lapsille ja nuorille on vain vähän tietoa. Actilyse-valmisteen käyttö on vasta-aiheista lasten ja alle 16-vuotiaiden nuorten akuutin iskeemisen aivohalvauksen hoidossa (ks. kohta 4.3). Annos 16–17-vuotiaille nuorille on sama kuin aikuisille (katso suositukset ennen hoitoa käytettävistä kuvantamistekniikoista kohdasta 4.4.)

### **4.3. Vasta-aiheet**

Actilyse-valmistetta ei yleensä tule missään käyttöaiheessa antaa potilaille, jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle alteplaasille tai mille tahansa kohdassa 6.1 luetelluille apuaineille.

Vasta-aiheena akuutissa sydäninfarktissa, akuutissa massiivisessa keuhkoemboliassa ja akuutissa iskeemisessä aivohalvauksessa:

Actilyse-valmiste on vasta-aiheinen, kun hoitoon liittyy suuri verenvuotoriski kuten seuraavissa tapauksissa:

- merkittävä vuotohäiriö samanaikaisesti tai viimeisen 6 kuukauden aikana
- verenvuototaipumus
- tehokasta oraalista antikoagulanttihoitoa (esim. varfariini, INR > 1,3) saavat potilaat (ks. kohta 4.4)
- ilmeinen tai äskettäin ollut vakava tai vaarallinen vuoto
- aikaisemmin havaittu tai epäilty kallonsisäinen verenvuoto
- epäilty lukinkalvonalainen verenvuoto tai aneurysmasta johtuvan lukinkalvonalaisen verenvuodon jälkitila
- keskushermostovaurio (esim. kasvain, aneurysma, intrakraniaalinen tai spinaalinen operaatio)
- äskettäin (10 vrk:n sisällä) traumaattinen ulkoinen sydänhieronta, synnytys tai äskettäin tehty punktio suureen suoneen, johon ei voida laittaa kiristyssidettä (esim. v.subclavia tai v.jugularis)
- vaikea kontrolloimaton arteriaalinen hypertensio
- bakteeriendokardiitti, perikardiitti
- akuutti pankreatiitti
- 3 kuukauden sisällä todettu haavainen maha-suolikanavan sairaus, ruokatorven laskimonlaajentumat, valtimonpulistuma, valtimon/laskimon epämuodostuma
- kasvain, johon liittyy lisääntynyt vuotoriski
- vakava maksasairaus, mukaanlukien maksan vajaatoiminta, kirroosi, portaalinen hypertensio (ruokatorven laskimonlaajentumat) ja aktiivinen hepatiitti
- suurehko leikkaus tai vakava trauma viimeisten 3 kuukauden aikana.

Lisäksi vasta-aiheena akuutissa sydäninfarktissa on:

- aiempi aivohalvaus, johon on liittynyt verenvuotoa tai aivohalvaus, jonka syntyä ei tunneta
- aiempi iskeeminen aivohalvaus tai ohimenevä iskeeminen kohtaus (TIA) viimeisen 6 kuukauden aikana, paitsi akuutti iskeeminen aivohalvaus 4,5 tunnin sisällä

Lisäksi vasta-aiheena akuutissa massiivisessa keuhkoemboliassa on:

- aiempi aivohalvaus, johon on liittynyt verenvuotoa tai aivohalvaus, jonka syntyä ei tunneta
- aiempi iskeeminen aivohalvaus tai ohimenevä iskeeminen kohtaus (TIA) viimeisen 6 kuukauden aikana, paitsi akuutti iskeeminen aivohalvaus 4,5 tunnin sisällä

Lisäksi vasta-aiheina akuutissa iskeemisessä aivohalvauksessa ovat:

- yli 4,5 tuntia ennen infuusion aloittamista alkaneet iskeemisen kohtauksen oireet tai oireet, joiden alkamisen ajankohta ei ole tiedossa ja jotka ovat mahdollisesti alkaneet yli 4,5 tuntia aiemmin (ks. kohta 5.1).
- lievät neurologiset puutosoireet tai oireet, jotka helpottuvat nopeasti ennen infuusion aloittamista
- vakava aivohalvaus, joka on vahvistettu kliinisesti (esim. NIHSS > 25) ja/tai asianmukaisilla kuvantamistutkimuksilla
- kouristelu aivohalvauksen alkaessa
- kallonsisäiseen verenvuotoon viittaava löydös tietokonetomografiakuvassa
- lukinkalvonalaiseen verenvuotoon viittaavat oireet, vaikka tietokonetomografiakuva on normaali
- viimeisen 48 tunnin sisällä annettu hepariinihoito ja tromboplastiiniaika, joka ylittää normaalin laboratorioarvon ylärajan
- aiempi aivohalvaus ja samanaikainen diabetes
- aiempi aivohalvaus viimeisen 3 kuukauden aikana
- verihiutaleiden määrä alle 100 000/mm<sup>3</sup>
- systolinen verenpaine > 185 mmHg tai diastolinen verenpaine > 110 mmHg tai jos verenpaineen alentamiseksi näihin rajoihin tarvitaan aggressiivista hoitoa (laskimonsisäinen lääkahoito)
- veren glukoosipitoisuus < 50 mg/dl tai > 400 mg/dl (< 2,8 mM tai > 22,2 mM).

Käyttö lapsilla ja nuorilla

Actilyse-valmistetta ei pidä käyttää akuutin iskeemisen aivohalvauksen hoitoon alle 16-vuotiaille lapsille (16-vuotiaat ja sitä vanhemmat nuoret ks. kohta 4.4).

#### **4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Käytettävän alteplaasivalmisteen pakkauskoosta tulee valita huolellisesti käyttöaiheen mukaisesti. 2 mg:n alteplasi-injektiopulloa ei ole tarkoitettu käytettäväksi akuutin sydäninfarktin, akuutin massiivisen keuhkoembolian tai akuutin iskeemisen aivohalvauksen hoitoon (suuresta aliannostuksen riskistä johtuen). Ainoastaan 10 mg, 20 mg tai 50 mg injektiopullot on tarkoitettu näihin käyttöaiheisiin.

Trombolyyttinen/fibrinolyyttinen hoito vaatii riittävää seurantaa. Actilyse-hoidon voi toteuttaa ainoastaan sellaisten lääkäreiden vastuulla ja seurannassa, joilla on koulutusta ja kokemusta trombolyyttisistä hoidoista ja mahdollisuus hoidon seurantaan. Actilyse-valmistetta annettaessa suositellaan kaikissa tilanteissa normaalin ensiapuvälineistön ja -lääkityksen saatavilla oloa.

Yliherkkyys

Immuunivälitteiset yliherkkyysreaktiot Actilyse-valmisteen annon yhteydessä voivat johtua vaikuttavasta aineesta alteplaasista tai mistä tahansa apuaineesta. Hoidon jälkeen ei ole havaittu pysyvää vasta-aineiden muodostumista rekombinantille ihmisen kudostyyppin plasminogeeniaktivaattorimolekyylille. Actilyse-valmisteen toistuvasta annostelusta ei ole systemaattista kokemusta.

Myös ei-immunologisen mekanismin kautta välittyvien yliherkkyysoireiden riski on olemassa.

Angioedeema on yleisin Actilyse-valmisteen käytön yhteydessä raportoitu yliherkkyysoire. Tämä riski voi olla suurentunut käyttöaiheessa akuutti iskeeminen aivohalvaus ja/tai samanaikaisen ACE-estäjähoitoon yhteydessä (ks. kohta 4.5). Minkä tahansa hyväksytyyn käyttöaiheeseen vuoksi hoidettavia potilaita on seurattava angioedeeman varalta infuusion aikana ja 24 tunnin ajan sen jälkeen.

Jos potilas saa vaikean yliherkkyysoireen (esim. angioedeeman), infuusio on lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava heti. Tähän voi sisältyä intubaatio.

### Verenvuodot

Yleisin komplikaatio Actilyse-hoidon aikana on verenvuoto. Hepariniantikoagulaation samanaikainen käyttö voi edistää verenvuodon ilmaantumista. Fibriniin hajotetaan Actilyse-hoidon aikana, minkä vuoksi verenvuotoa voi ilmaantua äskettäisissä pistoskohdissa. Tämän vuoksi trombolyyttinen hoito vaatii kaikkien mahdollisten vuotopaikkojen (ml. katetrien laittopaikat, valtimo- ja laskimopistospaikkojen sekä neulanpistosten) huolellista seuranta. Jäykkä katetreja, lihaksensisäisiä pistoja ja potilaan tarpeetonta käsittelyä on vältettävä Actilyse-hoidon aikana.

Vakavan verenvuodon, erityisesti aivoverenvuodon ilmaantuessa fibrinolyttinen hoito on keskeytettävä ja samanaikainen hepariinin anto on lopetettava välittömästi. Hyytymistekijöiden korvaaminen ei kuitenkaan yleensä ole tarpeen, koska alteplaasin puoliintumisaika on lyhyt ja sen vaikutus veren hyytymistekijöihin vähäinen. Suurin osa potilaista, joilla verenvuotoa esiintyy, voidaan hoitaa keskeyttämällä trombolyyttinen ja antikoagulanttihoito, korvaamalla plasmavuolumin vaje ja painamalla suonta. Protamiinisulfaatin antoa pitää harkita, jos hepariinia on annettu 4 tunnin sisällä vuodon alkamisesta. Niille harvoille potilaille, joilla em. konservatiivisella hoidolla ei saada aikaan hoitovastetta, voidaan harkita verensiirtovalmisteiden kuten kryopresipitaatin, tuorepakastetun plasman (jääplasma) ja verihiutaleiden antamista ja jokaisen annon jälkeen tilanne pitää aina arvioida uudelleen kliinisen tilan ja laboratorioarvojen perusteella. Fibrinogeenitaso, johon kryopresipitaatti-infuusioilla pyritään, on 1 g/l. Viimeisenä vaihtoehtona voidaan käyttää synteettisiä antifibrinolyttisiä aineita.

Ikäikäillä potilailla kallon sisäisen verenvuodon riski on lisääntynyt, siksi näillä potilailla hyöty-riskisuhde pitää arvioida tarkkaan.

Kuten kaikkia trombolyyttisiä aineita myös alteplasia käytettäessä pitää hyöty-riskiarviointi tehdä huolellisesti erityisesti potilaille, joilla on

- pieniä, äskettäisiä traumoja kuten esim. biopsiat, punktiot suuriin suoniin, i.m.-injektiot, sydämen elvytyshieronta
- muita kohdassa 4.3 mainitsemattomia sairauksia, joihin liittyy lisääntynyt verenvuototaipumus.

### Oraalista antikoagulaatiohoitoa saavat potilaat:

Actilyse-valmisteen käyttöä voidaan harkita, kun annostus tai viimeksi otetusta antikoagulanttiannoksesta kulunut aika viittaavat jäännöstehon epätodennäköisyyteen, mikä on vahvistettu asianmukaisilla kyseisten valmisteiden antikoagulanttiaktiivisuutta mittaavilla kokeilla, jotka poissulkevat kliinisesti merkittävän vaikutuksen koagulaatiojärjestelmään (esim. K-vitamiiniantagonistilla  $INR \leq 1,3$  tai muille oraalille antikoagulantteille tarkoitettujen kokeiden tulokset ovat normaaliarvojen ylärajoilla).

### Pediatriset potilaat

Actilyse-valmisteen käytöstä lapsille ja nuorille on toistaiseksi vain vähän kokemuksia.

Kun Actilyse-valmistetta harkitaan akuutin iskeemisen aivohalvauksen hoitoon tarkoin valikoiduille 16 vuotta täyttäneille nuorille, hoidon hyötyjä ja riskejä on punnittava huolellisesti yksilökohtaisesti. Niistä on myös keskusteltava potilaan ja vanhemman/huoltajan kanssa kuten asianmukaisesti. 16 vuotta täyttäneitä nuoria hoidetaan aikuisia koskevien valmisteyhteenvedon ohjeiden mukaisesti, kun asianmukaisella kuvantamistekniikalla on suljettu pois aivohalvausta muistuttavat tilat ja neurologista puutosoiretta vastaava valtimotukos on vahvistettu (ks. kohta 5.1).

### Akuutin sydäninfarktin ja akuutin massiivisen keuhkoembolian hoitoon liittyvät lisävaroitukset ja varotoimet:

Alteplaasin 100 mg:n maksimiannosta ei saa ylittää, koska siihen liittyy lisääntynyt kallonsisäisen verenvuodon vaara. Erityistä huomiota täytyy kiinnittää siihen, että infusoidun alteplaasiannoksen varmistetaan olevan se, mitä kohdassa 4.2 on kuvattu.

Odotettavissa oleva terapeutinen hyöty on punnittava erityisen huolellisesti suhteessa mahdollisiin riskeihin etenkin potilaille, joilla systolinen verenpaine on > 160 mmHg (ks. kohta 4.3) ja iäkkäille, koska heillä on suurentunut riski saada kallonsisäinen verenvuoto. Koska terapeutinen hyöty on positiivinen myös iäkkäillä potilailla, riski-hyötyarviointi on tehtävä huolellisesti.

#### GPIIb/IIIa antagonistit:

Samanaikainen GPIIb- ja IIIa-antagonistien käyttö lisää vuotoriskiä.

### Akuutin sydäninfarktin hoitoon liittyvät lisävaroitukset ja varotoimet

#### Rytmihäiriöt:

Sepelvaltimoiden trombolyyysi voi johtaa reperfuusioarytmiaan.

Reperfuusioarytmiat voivat johtaa sydämenpysähdykseen, voivat olla henkeä uhkaavia ja voivat vaatia konventionaalisten rytmihäiriöhoitojen käyttöä.

#### Tromboembolia:

Trombolyyttien käyttö voi suurentaa tromboembolisten tapahtumien riskiä potilailla, joilla on sydämen vasemman puolen trombeja, esim. mitraalistennoosi tai eteisvärinä.

### Akuutin iskeemisen aivohalvauksen hoitoon liittyvät lisävaroitukset ja varotoimet:

#### Käyttöön liittyvät varotoimet:

Hoidon voi toteuttaa ainoastaan sellaisten lääkäreiden vastuulla ja seurannassa, joilla on koulutusta ja kokemusta neurovaskulaarisesta hoidosta. Käyttöaiheen varmistamiseksi voidaan tarpeen mukaan käyttää etädiagnostisia menetelmiä (ks. kohta 4.1).

#### Erityisvaroitukset / tilanteet, joissa hyöty-riskisuhde on alentunut:

Kallonsisäinen verenvuoto on merkittävin haittavaikutus akuutin iskeemisen aivohalvauksen hoidossa (jopa 15 % potilaista, ilman että se lisäsi kokonaiskuolleisuutta tai yhdistettyä kokonaiskuolleisuutta ja vakavaa vammautumista, modified Rankin scale -asteikolla (mRS) pisteet 5 tai 6). Actilyse-valmisteella hoidettavilla akuuttia iskeemistä aivohalvausta sairastavilla potilailla on huomattavasti kohonnut kallonsisäisten verenvuotojen riski muihin käyttöaiheisiin verrattuna, koska vuoto tapahtuu pääasiassa infarktialueelle. Tätä esiintyy erityisesti seuraavissa tilanteissa:

- kaikki kohdassa 4.3. mainitut tilanteet ja yleensäkin kaikki tilanteet, joihin liittyy suuri verenvuotoriski
- pidempi aika aivohalvausoireiden alkamisen ja hoidon aloittamisen välillä pienentää kliinistä kokonaishyötyä. Tämän vuoksi Actilyse-valmisteen antoa ei saa viivästyttää.
- niillä potilailla, jotka ovat saaneet asetyylisalisyylihappoa (ASA), saattaa olla suurempi aivojen sisäisen verenvuodon riski, etenkin jos Actilyse-hoito viivästyy.
- Iäkkäillä (yli 80-vuotiailla) potilailla hoitotulokset voivat olla hoidosta riippumatta jossain määrin huonommat kuin nuoremmilla potilailla. Heillä voi myös todennäköisemmin olla vaikeampia aivohalvauksia, joiden yhteydessä kallonsisäisen verenvuodon absoluuttinen riski on trombolyyttistä hoitoa käytettäessä suurempi kuin lievemmissä aivohalvauksissa trombolyyttistä hoitoa käytettäessä tai ilman trombolyyttistä hoitoa. Vaikka saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että Actilyse-hoidon kokonaishyöty on yli 80-vuotiailla potilailla pienempi kuin nuoremmilla, Actilyse-hoitoa voidaan antaa yli 80-vuotiaille potilaille potilasakohtaisen hyöty-riskiarvion perusteella (ks. kohta 5.1). Iäkkäiden potilaiden kohdalla potilasvalinta on toteutettava hyvin huolellisesti, ja siinä on otettava huomioon sekä potilaan yleisvointi että neurologinen tila.
- Terapeutinen hyöty on alentunut potilailla, joilla on aiemmin ollut aivohalvaus (ks. myös kohta 4.3) tai joilla tiedetään olevan huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, joten hyöty-riskisuhteen



katsotaan olevan alentunut, mutta kuitenkin vielä positiivinen.

- Potilailla, joilla on hyvin lievä aivohalvaus, riskit ovat suuremmat kuin odotettavissa oleva hyöty (ks. kohta 4.3).
- Potilailla, joilla on hyvin vaikea aivohalvaus, on suurempi kallonsisäisen verenvuodon ja kuoleman riski, eikä heitä pitäisi hoitaa (ks. kohta 4.3).
- Potilailla, joilla on laaja-alainen infarkti, on suurempi riski huonoon hoitotulokseen ja vaikeisiin verenvuotoihin ja kuolemaan. Näillä potilailla hyöty-riskisuhde pitää arvioida huolellisesti.
- Aivohalvauspotilailla hyvien hoitotulosten todennäköisyys pienenee mitä pidempi aika kuuluu hoidon aloittamiseen oireiden alkamisesta, iän myötä, aivohalvauksen vaikeusasteen kasvaessa ja tulohetkellä mitatun veren glukoosipitoisuuden suurenemisen myötä. Tällöin vaikean vammautumisen ja kuoleman tai oireisten kallonsisäisten verenvuotojen todennäköisyys kasvaa hoidosta huolimatta.

Hoitoa ei saa aloittaa, jos on kulunut enemmän kuin 4,5 tuntia oireiden alkamisesta, sillä hyöty-riskisuhde on epäsuotuisa perustuen pääasiassa seuraaviin:

- hoidon positiiviset vaikutukset vähenevät ajan kuluessa
- erityisesti aiemmin asetyylisilylihappona saaneiden potilaiden kuolleisuus kasvaa
- oireisen verenvuodon riski kasvaa

#### Verenpaineen seuranta

Verenpaineen seuranta hoidon aikana sekä 24 tuntia hoidon jälkeen on perusteltua, myös suonensisäistä verenpainelääkitystä suositellaan, jos systolinen verenpaine on  $> 180$  mmHg tai diastolinen verenpaine  $> 105$  mmHg.

#### Muut erityisvaroitukset:

Iskeemisen alueen läpivirtauksen palautuminen saattaa aiheuttaa aivoedeemaa infarktoituneella alueella.

Lisääntyneen verenvuotoriskin vuoksi verihutaleiden aggregaatiota estävien aineiden käyttöä ei saa aloittaa 24 tunnin sisällä Actilyse-hoidon jälkeen.

### 4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia Actilyse-valmisteen ja akuutin sydäninfarktin hoidossa yleisesti käytettyjen lääkkeiden kanssa ei ole tehty.

#### Veren hyytymiseen/verihutaleiden toimintaan vaikuttavat lääkevalmisteet

Kumariinijohdosten, oraalisten antikoagulanttien, verihutaleiden aggregaatiota estävien aineiden, fraktioimattoman hepariinin tai pienimolekyylisen hepariinin tai hyytymiseen vaikuttavien lääkeaineiden käyttö (ennen Actilyse-hoitoa, hoidon aikana tai 24 tuntia hoidon jälkeen) lisää verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.3).

#### ACE-estäjät

ACE-estäjien samanaikainen käyttö voi lisätä yliherkkyysoireiden esiintymisriskiä (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen GPIIb- ja IIIa-antagonistien käyttö lisää vuotoriskiä.

### 4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

#### Raskaus

Actilyse-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Ei-kliinisissä kokeissa alteplaasilla havaittiin lääkkeen tunnetun farmakologisen vaikutuksen lisäksi sikiön epäkypsyyttä ja/tai alkiotoksisuutta, kun sitä annosteltiin ihmisille annettavia annoksia suuremmilla annoksilla. Alteplaasia ei pidetä teratogeenisena (ks. kohta 5.3).

Akuuteissa, henkeäuhkaavissa tilanteissa mahdollinen hyöty ja riski pitää punnita tarkkaan.

### Imetys

Ei tiedetä erittykö alteplaasi äidinmaitoon.

### Hedelmällisyys

Actilyse-valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavissa kliinisiä tietoja. Alteplaasilla tehdyt ei-kliiniset tutkimukset eivät osoittaneet hedelmällisyyteen liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3).

## **4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Ei merkityksellinen

## **4.8. Haittavaikutukset**

Yleisin Actilyse-valmisteeseen liitetty haittavaikutus on erityyppiset verenvuodot, jotka aiheuttavat hematokriitti- ja/tai hemoglobiiniarvojen laskua.

Alla luetellut haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden ja elinjärjestelmän mukaisesti. Yleisyydet on määritelty käyttäen seuraavaa tapaa: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Lukuun ottamatta kallonsisäistä verenvuotoa aivohalvauksindikaation haittavaikutuksena sekä reperfuusiosta johtuvia arytmioita akuutissa sydäninfarkti-indikaatiossa ei ole lääketieteellistä syytä olettaa, että Actilyse-valmisteen kvalitatiivinen ja kvantitatiivinen haittavaikutusprofiili olisi indikaatioilla akuutti massiivinen keuhkoembolia ja akuutti iskeeminen aivohalvaus erilainen kuin indikaatiolla akuutti sydäninfarkti.

Taulukko 1 Haittavaikutukset akuutin sydäninfarktin, akuutin massiivisen keuhkoembolian ja akuutin iskeemisen aivohalvauksen hoidossa

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<b>Verenvuoto</b>	
Hyvin yleinen	Kallonsisäinen verenvuoto on merkittävin haittavaikutus akuutin iskeemisen aivohalvauksen hoidossa  Kaikki verenvuodot ml. tässä taulukossa mainitut, esim. kallonsisäiset ja eikallonsisäiset verenvuodot
Yleinen	Kallonsisäinen verenvuoto (kuten aivoverenvuoto, verenpurkauma aivoissa, aivohalvaus johon liittyy verenvuoto, kallonsisäinen verenpurkauma, subaraknoidaalinen verenvuoto) akuutin sydäninfarktin ja akuutin massiivisen keuhkoembolian hoidossa  Nieluverenvuoto  Mahasuolikanavan verenvuoto (kuten mahaverenvuoto, mahahaavaverenvuoto, verenvuoto peräsuolesta, verioksenus, veriripuli, suuverenvuoto, ienverenvuoto)  Mustelmat  Verenvuoto virtsa- ja sukupuolielimiin (kuten verivirtsaisuus, virtsatieverenvuoto)  Verenvuoto injektio kohdassa (verenvuoto pistoskohdassa, verenpurkauma katettrin paikassa, verenvuoto katettrin paikassa)
Melko harvinainen	Keuhkoverenvuoto (veriyskä, veririnta, hengitysteiden verenvuoto)  Nenäverenvuoto  Korvaverenvuoto
Harvinainen	Silmäverenvuoto  Sydänpussin verenvuoto  Vatsakalvontakainen verenvuoto (kuten vatsakalvontakainen verenpurkauma)
Tuntematon***	Verenvuoto parenkyymielimiin (kuten maksaverenvuoto)
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Harvinainen	Yliherkkyysoireet (esim. ihottuma, nokkosrokko, keuhkoputkien supistuminen, angioedeema, hypotensio, shokki)*
Hyvin harvinainen	Vakava anafylaksia
<b>Hermosto</b>	
Hyvin harvinainen	Hermojärjestelmään liittyvät tapahtumat (esim. epileptinen kohtaus, kouristelu, afasia, puhehäiriö, sekavuustila, akuutti aivo-oireyhtymä, agitaatio, sekavuus, masennus, psykoosi) usein yhdessä samanaikaisten iskeemisten tai hemorragisten serebrovaskulaaristen tapahtumien kanssa
<b>Sydän**</b>	
Hyvin yleinen	Toistuva iskemia / angina pectoris, hypotensio ja sydämen vajaatoiminta / keuhkoedeema

Yleinen	Kardiogeeninen shokki, sydänpysähdys ja uusintainfarkti
Melko harvinainen	Reperfuusioarytmiat (kuten rytmihäiriö, lisälyönnit, eteis-kammiokatkos (ensimmäisen asteen katkoksesta täydelliseen katkokseen), eteisvärinä/lepatus, bradykardia, takykardia, kammioarytmia, kammiotakykardia/värinä, elektromeekaaninen dissosiaatio (EMD))  Hiippaläpän vuoto, keuhkoembolia, muu systeeminen embolia/aivoembolia, kammioväliseinän aukko
<b>Verisuonisto</b>	
Harvinainen	Embolisaatio, joka voi johtaa vastaaviin seurauksiin kohde-elimissä
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Harvinainen	Pahoinvointi
Tuntematon***	Oksentelu
<b>Tutkimukset</b>	
Melko harvinainen	Verenpaineen lasku
Tuntematon***	Lämmönnousu
<b>Vammat ja myrkytykset</b>	
Tuntematon***	Rasvaembolisaatio (kolesterolikide-embolisaatio), joka voi johtaa vastaaviin seurauksiin kohde-elimissä
<b>Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet</b>	
Tuntematon***	Verensiirron tarve

\* Ks. kohdat 4.4 ja 4.5.

#### \*\*Sydän

Kuten muidenkin trombolyyttisten aineiden kohdalla, yllä kuvattuja tapahtumia on raportoitu sydäninfarktin ja / tai trombolyyttihoidon seurauksena. Nämä sydämeen liittyvät tapahtumat voivat olla henkeä uhkaavia ja voivat johtaa kuolemaan.

#### \*\*\*Esiintymistiheyden laskenta

Tämä haittavaikutus on havaittu valmisteen markkinoille tulon jälkeen. 95 % todennäköisyydellä sen esiintymistiheysluokka ei ole korkeampi kuin ”harvinainen”, vaan saattaa olla matalampi. Tarkka esiintymistiheyden määrittäminen ei ole mahdollista, sillä haittavaikutusta ei esiintynyt 8299 potilaan tiedoista koostuvassa kliinisten tutkimusten tietokannassa.

Kuolemia ja pysyvää vammautumista on raportoitu potilailla, joilla on ollut aivohalvaus (mukaan lukien kallonsisäinen verenvuoto) ja joku muu vakava vuototapahtuma.

#### Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9. Yliannostus

### Oireet

Jos suurin suositeltu annostus ylitetään, kallonsisäisen verenvuodon riski suurenee.

Alteplaasin suhteellisesta fibriniselektiivisyydestä huolimatta yliannostus voi johtaa kliinisesti merkittävään fibrinogeenin ja muiden hyytymistekijöiden vähenemiseen.

### Hoito

Useimmissa tapauksissa riittää, että hoidon keskeyttämisen jälkeen odotetaan hyytymistekijöiden fysiologista palautumista. Jos kuitenkin vakava verenvuoto ilmenee, suositellaan tuorepakastetun plasman (jääplasma) antoa ja jos välttämätöntä myös synteettisiä antifibrinolyyttejä voidaan käyttää.

## 5. FARMAKOLOGISET TIEDOT

### 5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, ATC-koodi: B01AD02

### Vaikutusmekanismi

Actilyse-infuusionesteen vaikuttava aine alteplaasi, rekombinantti ihmisen kudostyyppin plasminogeeniaktivaattori, on glykoproteiini, joka aktivoi plasminogeenin suoraan plasmiiniksi. Laskimoon annon jälkeen alteplaasi pysyy suhteellisen inaktiivina verenkierrossa, kunnes se sitoutuu fibriniin. Sitouduttuaan fibriniin alteplaasi aktivoituu ja muuttaa plasminogeenin plasmiiniksi, joka liuottaa fibrinihiyytymän.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Annoksella 100 mg verenkierron fibrinogeenitasot laskevat alteplaasin suhteellisesta fibriniselektiivisyydestä johtuen 4 tunnissa noin 60 prosenttiin alkutasosta ja palautuvat tavallisesti yli 80 prosenttiin 24 tunnin kuluttua. Plasminogeeni vähenee noin 20 prosenttiin ja  $\alpha$ -2-antiplasmiini noin 35 prosenttiin alkuarvoista 4 tunnissa ja arvot palautuvat taas yli 80 prosenttiin 24 tunnissa. Vain muutamilla potilailla on havaittu verenkierron fibrinogeenitason merkittävää ja pitkäaikaisempaa laskua.

### Kliininen teho ja turvallisuus

GUSTO-tutkimuksessa, johon osallistui yli 40 000 akuuttiin sydäninfarktiin sairastunutta potilasta, todettiin 30 päivän kuolleisuuden olevan pienemmän alteplaasiryhmässä (6,3 %) kuin streptokinaasiryhmässä (7,3 %). Tutkimuksessa käytettiin seuraavia hoitoannoksia: alteplaasi 100 mg/90 min + suonensisäinen hepariini-infuusio; streptokinaasi 1,5 milj.U/60 min + ihonalainen tai suonensisäinen hepariini. Actilyse-valmisteella hoidetuilla potilailla havaittiin 60 ja 90 minuuttia trombolyyysin jälkeen korkeampi verisuonten aukioloaste kuin streptokinaasilla hoidetuilla potilailla. Aukioloasteessa ei ollut eroja, kun trombolyyysistä oli kulunut 180 minuuttia tai enemmän.

30 päivän kuolleisuus on alhaisempi verrattuna potilaisiin, jotka eivät saa trombolyyttistä hoitoa.

$\alpha$ -hydroksibutyraattidehydrogenaasin (HBDH) vapautuminen vähenee. Sydämen kammio toiminta kokonaisuudessaan samoin kuin alueellinen seinämän liike heikkenee trombolyyysipotilailla vähemmän kuin potilailla, jotka eivät ole saaneet trombolyyttistä hoitoa.

### Akuutti sydäninfarkti

Plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, jossa potilaille aloitettiin Actilyse-hoito (100 mg/3 tuntia; LATE-tutkimus) 6 - 12 tunnin kuluessa oireiden alkamisesta, todettiin 30 päivän kuolleisuudessa selvä väheneminen verrattuna plaseboa saaneisiin potilaisiin. Jos potilaalla on selvät sydäninfarktin oireet, saattaa hoito vielä olla hyödyllistä, kun se aloitetaan 24 tuntia oireiden alkamisesta.

### Akuutti massiivinen keuhkoembolia

Akuutin massiivisen keuhkoembolian ja siihen liittyvän hemodynaamisen instabiliteetin trombolyyttinen hoito Actilyse-infuusionesteellä johtaa trombin koon nopeaan pienenemiseen ja keuhkovaltimopaineen laskuun. Tiedot vaikutuksesta kuolleisuuteen puuttuvat.

### Potilaat, joilla akuutti iskeeminen aivohalvaus

Kahdessa USA:ssa tehdyssä tutkimuksessa (NINDS A/B) merkitsevästi suuremmalla osalla potilaista saatiin suotuisia hoitotuloksia alteplaasilla lumelääkkeeseen verrattuna (ei ollenkaan tai vain vähän vammautumista). Nämä tutkimustulokset vahvistettiin ECASS-III –tutkimuksessa (ks. alla oleva kappale) sen jälkeen, kun kahdessa eurooppalaisessa ja USA:ssa tehdyssä lisätutkimuksessa ei oltu saatu vastaavia tuloksia. Tutkimusasetelmat näissä tutkimuksissa eivät olleet linjassa nykyisen EU-tuotetiedon kanssa.

ECASS-tutkimus oli Euroopassa tehty lumelääkekontrolloitu kaksoissokkoutettu tutkimus, johon osallistui akuutin aivohalvauksen saaneita potilaita 3-4,5 tunnin aikaikkunassa. ECASS III –tutkimuksessa hoito annettiin Actilyse-valmisteen eurooppalaisessa valmisteyhteenvedossa olevien aivohalvausindikaatiota koskevien ohjeiden mukaisesti. Ainoastaan hoidon myöhäisin aloitusajankohta (4,5 tuntia) poikkesi valmisteyhteenvedosta. Ensisijainen päätetapahtuma oli vammautuminen 90 vuorokauden kohdalla. Tulokset jaettiin kahtia suotuisiin (mRS-asteikolla 0-1) ja epäsuotuisiin (mRS-asteikolla 2-6). Yhteensä satunnaistettiin 821 potilasta (418 alteplaasi/403 lumelääke). Alteplaasiryhmässä suurempi osa potilaista (52,4 %) saavutti suotuisan lopputuloksen kuin lumelääkeryhmässä (45,2 %), kerroinsuhde [OR], 1,34; 95 % luottamusväli 1,02-1,76;  $P=0,038$ ). Minkä tahansa kallonsisäisen verenvuodon/ oireisen kallonsisäisen verenvuodon ilmaantuvuus oli korkeampi alteplaasiryhmässä kuin lumelääkeryhmässä (mikä tahansa kallonsisäinen verenvuoto 27,0 % vs 17,6 %,  $p=0,0012$ ; spontaani kallonsisäinen verenvuoto ECASS III - tutkimuksen määritelmän mukaan 2,4 % vs 0,2 %,  $p=0,008$ ). Kuolleisuus oli alhainen eikä eronnut merkitsevästi alteplaasiryhmän (7,7 %) ja lumelääkeryhmän (8,4 %;  $P=0,681$ ) välillä. ECASS III – tutkimuksen alaryhmien tulokset vahvistivat, että myöhäisempään hoidon aloittamiseen liittyy suurempi kuolleisuuden ja oireisen kallonsisäisen verenvuodon riski. ECASS III –tutkimuksen tulokset osoittavat Actilyse-valmisteen positiivisen kliinisen kokonaisuhyödyn 3-4,5 tunnin aikaikkunassa, kun taas yhdistetyt tiedot viittaavat siihen, että alteplaasin kliininen kokonaisuhyöty ei ole enää suotuisa yli 4,5 tunnin aikaikkunassa.

Actilyse-valmisteen turvallisuutta ja tehoa akuutin aivohalvauksen hoidossa 4,5 tunnin kuluessa oireiden alkamisesta hoidon aloittamiseen on arvioitu meneillään olevan rekisteritutkimuksen avulla (SITS-ISTR: The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke registry). Tässä havainnoivassa tutkimuksessa vertailtiin turvallisuustietoja Actilyse-valmistetta 0-3 tunnin aikaikkunassa saaneilla potilailla (21 566 potilasta) ja potilailla, jotka saivat Actilyse-valmistetta 3-4,5 tunnin kuluessa akuutin iskeemisen aivohalvauksen alkamisesta (2 376 potilasta). Oireisen kallonsisäisen aivoverenvuodon ilmaantuvuus (SITS-MOST - tutkimuksen määritelmän mukaan) oli suurempaa 3-4,5 tunnin aikaikkunassa (2,2 %) verrattuna 0-3 tunnin aikaikkunaan (1,7 %). Kuolleisuuden ilmaantuvuus kolmen kuukauden kohdalla oli yhtä suurta 3-4,5 tunnin aikaikkunassa (12,0 %) kuin 0-3 tunnin aikaikkunassa (12,3 %) kun OR-suhdetta ei-mukautettu (OR 0,97 [95 % luottamusväli: 0,84-1,13,  $p=0,70$ ]) ja kun OR-suhde mukautettiin (OR 1,26 [95 % luottamusväli: 1,07-1,49,  $p=0,005$ ]). Kokeellisen SITS-tutkimuksen tulokset vahvistavat kliinisten tutkimusten tuloksia siitä, että oireiden alkamisen ja hoidon aloittamisen välinen aika (OTT) on tärkeä ennustetekijä alteplaasilla hoidetun akuutin aivohalvauksen hoidossa.

### *Iäkkäät potilaat (ikä > 80 vuotta)*

Alteplaasin hyöty-riskisuhdetta potilailla, mukaan lukien > 80 vuoden ikäiset, arvioitiin yksittäisten potilaiden tietojen suhteen korjatuissa meta-analyyseissä. Niihin otettiin 6 756 potilaan tiedot yhdeksästä satunnaistetusta tutkimuksesta, joissa alteplaasia verrattiin lumehoitoon tai avoimeen vertailuhoitoon. Aivohalvauksen hyvän hoitotuloksen (mRS 0–1 päivänä 90/180) todennäköisyys suureni ja se yhdistettiin kaikissa ikäryhmissä suurempaan hyötyyn, kun hoito annettiin aikaisemmin (yhteisvaikutuksen  $p$ -arvo 0,0203). Hyvän hoitotuloksen todennäköisyys ei riippunut iästä.

Alteplaasihoidon vaikutus oli samankaltainen 80-vuotiailla tai sitä nuoremmilla potilailla [keskimääräinen hoitoviive 4,1 tuntia: 990/2512 (39 %) alteplaasilla hoidetuista potilaista vs 853/2515 (34 %)

verrokkiryhmästä saavutettiin hyvä hoitotulos päivänä 90/180; OR 1,25, 95 % luottamusväli 1,10–1,42] ja yli 80-vuotiailla [keskimääräinen hoitoviive 3,7 tuntia: 155/879 (18 %) alteplaasilla hoidetuista potilaista vs 112/850 (13 %) verrokkiryhmästä saavutettiin hyvä hoitotulos; OR 1,56, 95 % luottamusväli 1,17–2,08].

Yli 80-vuotiailla potilailla, joita hoidettiin alteplaasilla 0–3 tunnin kuluessa, hyvä hoitotulos saavutettiin 55/302 (18,2 %) vs 30/264 (11,4 %) verrokkiryhmästä (OR 1,86, 95 % luottamusväli 1,11–3,13). Niillä yli 80-vuotiailla potilailla, joita hoidettiin alteplaasilla 3–4,5 tunnin kuluessa hyvä hoitotulos saavutettiin 58/342 (17,0 %) vs 50/364 (13,7 %) verrokkiryhmästä (OR 1,36, 95 % luottamusväli 0,87–2,14).

Tyyppin 2 parenkymiverenvuoto 7 päivän kuluessa ilmeni 231 (6,8 %) 3 391 potilaasta, joille oli määrätty alteplaasia versus 44 (1,3 %) 3 365 verrokkiryhmän potilaasta (OR 5,55, 95 % luottamusväli 4,01–7,70). Kuolemaan johtanut tyyppin 2 parenkymiverenvuoto 7 päivän kuluessa ilmeni 91 (2,7 %) potilaalla, joille oli määrätty alteplaasia versus 13 (0,4 %) verrokkiryhmän potilaalle (OR 7,14, 95 % luottamusväli 3,98–12,79).

Alteplaasilla hoidetuilla yli 80-vuotiailla potilailla 7 päivän kuluessa tapahtunut kuolemaan johtanut kallonsisäinen verenvuoto ilmeni 32/879 (3,6 %) vs 4/850 (0,5 %) verrokkiryhmästä (OR 7,95 %, 95 % luottamusväli 2,79–22,60).

SITS-ISTR-rekisterissä yhteensä 8 658 potilaan potilasjoukosta, jossa potilaiden ikä oli > 80 vuotta ja hoito annettiin < 4,5 tunnin kuluessa aivohalvauksen alkamisesta, verrattiin kahta potilasryhmää: 2 157 potilasta, joiden hoito annettiin > 3 tunnin – 4,5 tunnin kuluttua aivohalvauksen alkamisesta, ja 6 501 potilasta, joiden hoito annettiin < 3 tunnin kuluessa.

Kolmen kuukauden kohdalla toiminnallisesti omatoimisia (mRS-pisteet 0–2) oli 36 % vs. 37 % ryhmien potilaista (korjattu OR 0,79; 95 % luottamusväli 0,68–0,92), kuolleisuus oli 29,0 % vs. 29,6 % (korjattu OR 1,10; 95 % luottamusväli 0,95–1,28) ja oireisia (SITS-MOST-tutkimuksen määritelmän mukaisia) kallonsisäisiä verenvuotoja esiintyi 2,7 %:lla vs. 1,6 %:lla (korjattu OR 1,62; 95 % luottamusväli 1,12–2,34).

### *Pediatriset potilaat*

Riippumattomasta, kansainvälisestä SITS-ISTR-rekisteristä (Safe Implementation of Treatments in Stroke - International Stroke Thrombolysis Register) kerättiin havainnoivaa, satunnaistamatonta ja ei-vertailevaa tietoa 16–17-vuotiaista aivohalvauspotilaista, jotka olivat vahvistetusti saaneet alteplaasihoitoa. SITS-rekisteriin oli kerätty vuodesta 2003 vuoden 2017 loppuun yhteensä 25 pediatria potilasta (ikäryhmä 16–17-vuotiaat), joilla alteplaasin käyttö oli vahvistettu. Tässä ikäryhmässä käytetyn alteplaasin mediaaniannos oli 0,9 mg/kg (vaihteluväli: 0,83–0,99 mg/kg). 25 potilaasta 23:lle aloitettiin hoito 4,5 tunnin kuluessa aivohalvausoireiden alkamisesta (19:lle 3 tunnin kuluessa; 4:lle 3–4,5 tunnin kuluessa; 1:lle 5–5,5 tunnin kuluessa, 1 tapauksessa ei raportoitu). Paino vaihteli välillä 56–90 kg. Useimmilla potilailla oli keskivaikea tai keskivaikea–vaikea aivohalvaus; NIHSS-mediaani oli lähtötilanteessa 9,0 (vaihteluväli 1–30).

Päivän 90 mRS-pisteet olivat saatavana 21 potilaalta 25:stä. Päivän 90 kohdalla mRS-pisteet olivat 14 potilaalla 21:stä 0–1 (ei oireita tai ei merkittävää toiminnanvajausta) ja 5 potilaalla mRS oli 2 (lievä toiminnanvajausta). Näin ollen 19 potilaalla 21:stä (yli 90 %) lopputulos oli suotuisa päivän 90 kohdalla mRS-pisteillä arvioituna. Lopuilla 2 potilaalla ilmoitettu lopputulos oli joko keskivaikea–vaikea toiminnanvajausta (mRS = 4; n = 1) tai kuolema (mRS = 6) 7 vrk kuluessa (n = 1).

Neljällä potilaalla päivän 90 mRS-pisteitä ei ollut ilmoitettu. Viimeisimmän saatavana olevan tiedon mukaan 2 potilaalla 4:stä mRS-pistemäärä oli 2 päivän 7 kohdalla, ja 2 potilaalla 4:stä ilmoitettiin tilan selvää yleistä kohenemistä päivän 7 kohdalla.

Rekisterissä oli saatavana myös turvallisuustietoa verenvuoto- ja edemahaittatapahtumista. Ikäryhmän 16–17-vuotiaat 25 potilaasta yhdelläkään ei ollut oireista kallonsisäistä aivoverenvuotoa (sICH, kallonsisäisten verenvuotojen tyyppi PH2). 5 tapauksessa alteplaasihoidon jälkeen kehittyi aivoedeemaa.

4 aivoedeemapotilaalla 5:stä ilmoitettiin joko päivän 90 mRS-pistemäärä 0–2 tai tilan yleinen kohentuminen päivänä 7 hoidon jälkeen. Yhdellä potilaalla ilmoitettiin mRS = 4 (keskivaikea–vaikea toiminnanvajausta) päivän 90 kohdalla. Mitkään näistä tapauksista eivät johtaneet kuolemaan.

Yhteenvetona SITS-rekisterissä oli 25 raporttia 16–17-vuotiaista potilaista, jotka olivat saaneet alteplaasia akuutin iskeemisen aivohalvauksen hoitoon aikuisia koskevien suositusten mukaisesti. Vaikkakin pieni otoskoko estää tilastollisen analyysin, kokonaistuloksissa havaitaan myönteinen suuntaus vastaavan aikuisten

annoksen käytöstä näillä potilailla. Tietojen perusteella oireisen kallonsisäisen aivoverenvuodon tai edeeman riski ei vaikuta olevan suurempi kuin aikuispotilailla.

## 5.2. Farmakokinetiikka

Alteplaasi metaboloituu pääosin maksassa ja poistuu nopeasti verenkierrosta (plasmapuhdistuma 550 - 680 ml/min). Puoliintumisaika plasmassa  $t_{1/2\alpha}$  on 4 - 5 minuuttia, joten pitoisuus plasmassa putoaa alle 10 prosenttiin lähtöarvosta 20 minuutissa. Ääreistilassa jäljellä olevalle alteplaasille laskettu puoliintumisaika  $t_{1/2\beta}$  on 40 minuuttia.

## 5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja silkkiapinoilla tehdyissä subkroonisissa toksisuustutkimuksissa ei havaittu odottamattomia haittavaikutuksia. Mutageenisuustutkimuksissa alteplaasilla ei havaittu mutageenisia ominaisuuksia.

Tiineillä eläimillä tehdyissä tutkimuksissa alteplaasilla ei havaittu olevan teratogeenisiä vaikutuksia annettaessa sitä suonensisäisenä infuusiona farmakologisesti tehokkaina annoksina. Kaneille alteplaasi oli embryotoksinen (sikiökuolleisuus, kasvun hidastuminen) annoksina  $> 3 \text{ mg/kg/päivä}$ . Rotissa ei havaittu vaikutusta peri-postnataaliseen kehitykseen eikä lisääntymisparametreihin annoksen ollessa  $\leq 10 \text{ mg/kg/päivä}$ .

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1. Apuaineet

#### Kuiva-aine:

Arginiini

Fosforihappo (pH:n säätämiseen)

polysorbaatti 80

#### Liutin:

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2. Yhteensopimattomuudet

Käyttökuntoon saatettu liuos voidaan laimentaa steriilillä injektionesteisiin käytettävällä natriumkloridiliuoksella  $9 \text{ mg/ml}$  ( $0,9 \%$ ) siten, että pitoisuus on vähintään  $0,2 \text{ mg/ml}$ .

Lisälaimentamista tai injektionesteisiin käytettävän veden käyttöä laimentamiseen tai yleisesti hiilhydraattipitoisten infuusioliuosten kuten esim. glukoosiliuoksen käyttöä ei suositella käyttökuntoon saatetun liuoksen lisääntyneen samentumisen vuoksi.

Actilyse-infuusionestettä ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa samaan infuusiopulloon eikä samaan katetriin (ei edes hepariinin kanssa).

### 6.3. Kesto aika

#### Avaamattomat injektio pullot

3 vuotta.

#### Käyttökuntoon saatettu liuos

Käyttökuntoon saatetun liuoksen on osoitettu säilyvän enimmillään 24 tunnin ajan  $2-8 \text{ }^\circ\text{C}$ :ssa ja 8 tunnin ajan  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ :ssa.



Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää heti käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, ja aika ei yleensä ole yli 24 tuntia 2–8°C:ssa.

#### **6.4. Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä alle 25 °C.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

#### **6.5. Pakkaustyypit ja pakkauskoost**

##### Kuiva-aine:

10, 20 tai 50 ml:n steriloitu lasinen injektio-pullo, joka on sinetöity steriilillä silikonipäälysteisellä harmaalla butyylityyppisellä tulpalla ja alumiini/muovi-repäisykapselilla.

##### Liutin:

10, 20 ja 50 mg:n pakkauksissa injektioneesteisiin käytettävä vesi on pakattu 10 ml, 20 ml tai 50 ml injektio-pulloihin pakkauskoosta riippuen. Injektio-pullot on sinetöity kumitulpilla sekä alumiini/muovi-repäisykapseleilla.

Siirtokanyyli (ainoastaan Actilyse 20 mg:n ja 50 mg:n pakkauksissa)

##### Pakkauskoost:

10 mg:

1 injektio-pullo, jossa on 467 mg injektio-/infuusiokuiva-ainetta liuosta varten

1 10 ml:n injektio-pullo injektioneesteisiin käytettävää vettä

20 mg:

1 injektio-pullo, jossa on 933 mg injektio-/infuusiokuiva-ainetta liuosta varten

1 20 ml:n injektio-pullo injektioneesteisiin käytettävää vettä

1 siirtokanyyli

50 mg:

1 injektio-pullo, jossa on 2333 mg injektio-/infuusiokuiva-ainetta liuosta varten

1 50 ml:n injektio-pullo injektioneesteisiin käytettävää vettä

1 siirtokanyyli

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Haluttaessa käyttökuntoon saatettu liuos, jonka alteplaasipitoisuus on 1 mg/ml, koko liuotinmäärä siirretään Actilyse kuiva-ainepulloon. Tähän tarkoitukseen pitää käyttää siirtokanyyliä, joka on mukana Actilyse 20 mg:n ja 50 mg:n pakkauksissa. Actilyse 10 mg:n injektio-pulloissa käytetään ruiskua.

Haluttaessa käyttökuntoon saatettu liuos, jonka alteplaasipitoisuus on 2 mg/ml, vain puolet liuotinmäärästä käytetään (alla olevan taulukon mukaisesti). Näissä tapauksissa tarvittava määrä liuotinta siirretään aina ruiskulla Actilyse kuiva-ainepulloon.

Actilyse-injektiopullon sisältö (10 mg, 20 mg tai 50 mg) luotetaan aseptisesti injektionesteisiin käytettävään veteen seuraavan taulukon mukaan niin, että liuoksen alteplaasipitoisuudeksi saadaan joko 1 mg/ml tai 2 mg/ml:


Actilyse-kuiva-aine	10 mg	20 mg	50 mg
(a) Kuiva-aineeseen lisättävän steriilin injektionesteisiin käytettävän veden määrä	10 ml	20 ml	50 ml
Lopullinen pitoisuus	alteplaasi 1 mg/ml	alteplaasi 1 mg/ml	alteplaasi 1 mg/ml
(a) Kuiva-aineeseen lisättävän steriilin injektionesteisiin käytettävän veden määrä	5 ml	10 ml	25 ml
Lopullinen pitoisuus	alteplaasi 2 mg/ml	alteplaasi 2 mg/ml	alteplaasi 2 mg/ml



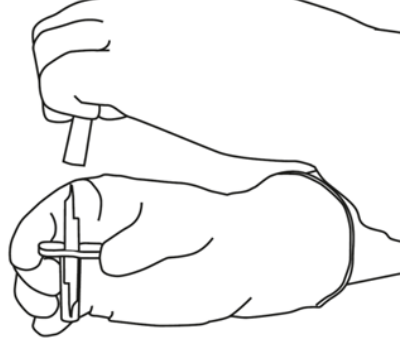

Käyttökuntoon saatettu Actilyse-infusioneste annetaan laskimoon. Käyttökuntoon saatettu liuos, jonka pitoisuus on 1 mg/ml voidaan edelleen laimentaa steriilillä injektionesteisiin käytettävällä natriumkloridiliuoksella 9 mg/ml (0,9 %) siten, että pitoisuus on vähintään 0,2 mg/ml, koska käyttökuntoon saatetun liuoksen samentumista ei voida poissulkea. Käyttökuntoon saatetun liuoksen, jonka pitoisuus on 1 mg/ml edelleen laimentamista steriilillä injektionesteisiin käytettävällä vedellä tai hiilihydraattipitoisten infuusioliuosten, kuten esim. glukoosiliuoksen, käyttöä ei suositella, koska käyttökuntoon saatetun liuoksen sameus lisääntyy. Actilyse-infusionestettä ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa samaan infuusiopulloon (ei edes hepariinin kanssa).

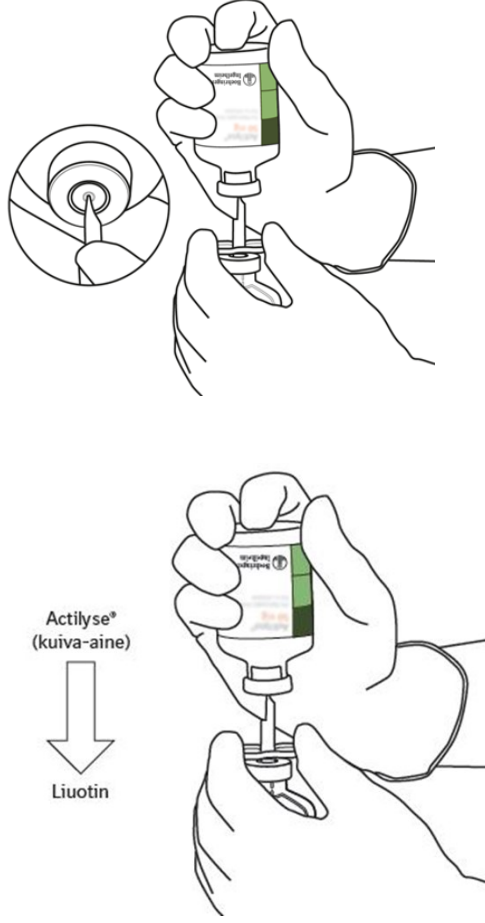
Yhteensopimattomuudet, ks. kohta 6.2.


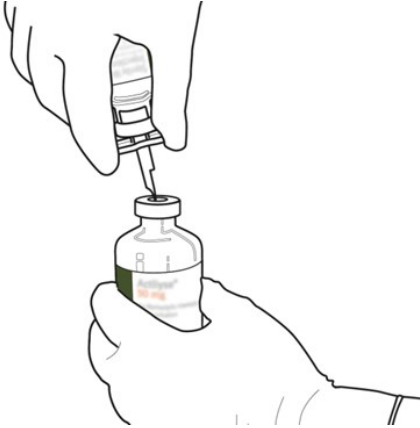
Käyttökuntoon saatettu liuos on tarkoitettu kertakäyttöön. Käyttämätön liuos tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

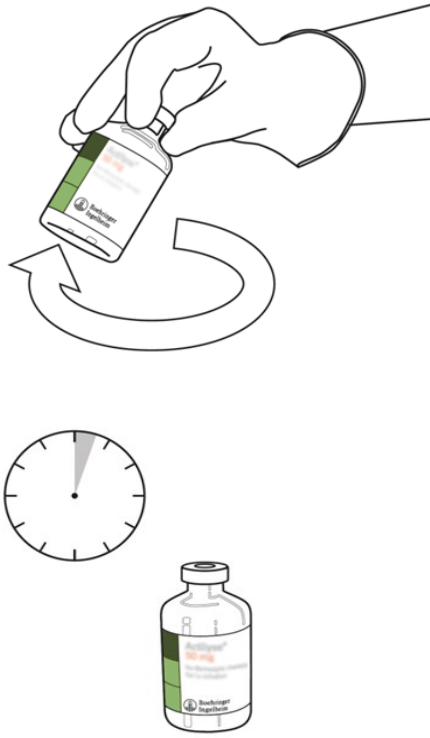
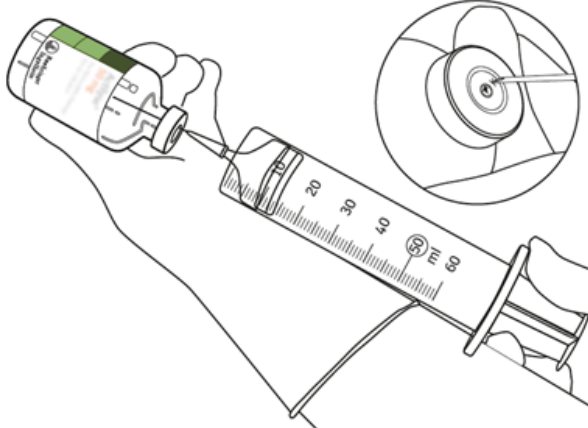
#### Ohjeet Actilyse-valmisteen käyttökuntoon saattamiseen

1	Saata käyttökuntoon juuri ennen lääkkeen antamista.	 <p>The illustration shows two glass vials with rubber stoppers and labels. The vial on the left has a green cap and the vial on the right has a blue cap. To the right of the vials is a syringe with a needle, shown inside its protective packaging which is partially open.</p>
---	---	---

2	<p>Poista muovinen repäisysuojus molemmista injektiopulloista, joista toinen sisältää liuotinta (steriiliä vettä) ja toinen Actilyse -kuiva-ainetta. Suojus poistetaan kääntämällä sitä ylöspäin peukalon avulla.</p>	
3	<p>Pyyhi kummankin injektiopullon kumitulpan pinta alkoholipyyhkeellä.</p>	
4	<p>Poista siirtokanyyli* pakkauksestaan. Älä desinfioi tai steriloï siirtokanyyliä; se on steriili. Irrota toinen suojuksista.</p>	
5	<p>Aseta liuotinta sisältävä injektiopullo pystyasennossa vakaalle alustalle. Lävistä pullon kumitulppa siirtokanyylillä suoraan ylhäältä kohtisuorassa kulmassa keskeltä tulppaa. Paina kevyesti mutta vakaasti, älä kierrä.</p>	

<p>6</p>	<p>Pidä liuotinta sisältävä injektio­pullo ja siirtokanyyli paikoillaan yhdellä kädellä käyttäen apuna siirtokanyylin kahta siivekettä.</p> <p>Irrota toinenkin siirtokanyylin päällä oleva suojus.</p>	
<p>7</p>	<p>Pidä liuotinta sisältävä injektio­pullo ja siirtokanyyli paikoillaan yhdellä kädellä käyttäen apuna kahta siivekettä.</p> <p>Pidä Actilyse-kuiva-ainetta sisältävä injektio­pullo siirtokanyylin yläpuolella ja aseta siirtokanyylin kärki aivan kumitulpan keskelle.</p> <p>Paina kuiva-ainetta sisältävä injektio­pullo alas siirtokanyylin päälle kohtisuorassa kulmassa ylhäältä päin niin, että siirtokanyyli lävistää kumitulpan. Paina kevyesti mutta vakaasti, älä kierrä.</p>	 <p>Actilyse® (kuiva-aine)</p> <p>↓</p> <p>Liuotin</p>

8	<p>Käännä injektiopullot ylösalaisin ja anna liuottimen valua kokonaan kuiva-aineen sekaan.</p>	 <p>The diagram illustrates the mixing process in two steps. In the first step, two vials are shown being inverted and shaken together, with curved arrows indicating the motion. In the second step, a single vial is shown being inverted, with a downward-pointing arrow labeled 'Liuotin' (Solvent) and 'Actilyse® (kuiva-aine)' (Dry powder) indicating the direction of flow.</p>
9	<p>Irrota tyhjä liuotinpullo yhdessä siirtokanyylin kanssa.</p> <p>Ne voidaan hävittää.</p>	 <p>The diagram shows a hand holding a syringe and pulling it away from a vial, indicating the removal of the empty solvent vial and syringe.</p>

10	<p>Ota käyttökuntoon saatettua Actilyse- infuusionestettä sisältävä injektio- pullo ja pyörittele sitä kevyesti, jotta kaikki kuiva-aine liukenee. Älä ravista, jotta liuos ei vaahtoudu.</p> <p>Jos liuoksessa on kuplia, anna sen olla paikoillaan muutaman minuutin ajan, jotta kuplat katoavat.</p>	
11	<p>Actilyse-liuoksen pitoisuus on 1 mg/ml. Liuoksen tulee olla kirkasta ja väritöntä tai vaaleankeltaista, eikä se saa sisältää minkäänlaisia partikkeleita.</p>	
12	<p>Ota tarvittava määrä liuosta käyttämällä neulaa ja ruiskua. Älä käytä siirtokanyylin tekemää lävistyskohtaa vuotamisen välttämiseksi.</p>	
13	<p>Käytä välittömästi. Hävitä käyttämätön liuos.</p>	

(\*jos siirtokanyyli kuuluu pakkaukseen. Käyttökuntoon saattamisen voi suorittaa myös neulaa ja ruiskua käyttäen.)

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Boehringer Ingelheim International GmbH  
 Binger Strasse 173  
 55216 Ingelheim am Rhein  
 Saksa

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

9969

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.4.1989/16.11.2015

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

3.8.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Actilyse pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 injektionsflaska med pulver innehåller:  
10 mg (motsvarande 5 800 000 IU) alteplas eller  
20 mg (motsvarande 11 600 000 IU) alteplas eller  
50 mg (motsvarande 29 000 000 IU) alteplas

Alteplas produceras genom rekombinant DNA-teknik med hjälp av ovarialceller från kinesisk hamster. Den specifika aktiviteten av företagets referensstandard för alteplas är 580 000 IE/mg. Detta värde har bekräftats genom jämförelse med internationell WHO-standard för t-PA. Enligt specifikation är den specifika aktiviteten av alteplas 522 000 till 696 000 IE/mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3 LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Pulvret är en färglös till svagt gul frystorkad kaka. Den rekonstituerade lösningen är en klar och färglös till svagt gul lösning.

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### Trombolytisk behandling av akut hjärtinfarkt

- 90-minuters (accelererat) dosschema (se avsnitt 4.2): för patienter då behandlingen kan påbörjas inom 6 timmar efter symtomdebut.
- 3-timmars dosschema (se avsnitt 4.2): för patienter då behandlingen kan påbörjas inom 6-12 timmar efter symtomdebut - förutsatt att indikationen är klarlagd.

Det har visats att behandling med Actilyse minskar 30-dagars-mortaliteten hos patienter med akut hjärtinfarkt.

##### Trombolytisk behandling av akut massiv lungemboli med hemodynamisk påverkan

Diagnosen bör i möjligaste mån säkerställas på ett objektivt sätt genom pulmonalisangiografi eller med icke-invasiva metoder som lungscintigrafi. Det finns inga bevis för en positiv effekt på mortalitet eller sen morbiditet relaterad till lungemboli.

##### Fibrinolytisk behandling av akut ischemisk stroke

Behandlingen måste påbörjas så tidigt som möjligt inom 4,5 timmar efter debut av strokesymtom och efter att intrakraniella blödningar uteslutits med lämplig bildteknik (till exempel CT skalle eller annan bilddiagnostisk metod känslig för blödning). Behandlingens effekt är tidsberoende, därför ökar tidig behandling chansen att utfallet blir gynnsamt.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Actilyse ska ges så tidigt som möjligt efter symtomdebut. Följande doseringsanvisningar bör följas.



## Akut hjärtinfarkt

### *Dosering*

a) 90-min (accelererat) dosschema för patienter med akut hjärtinfarkt, då behandlingen kan påbörjas inom 6 timmar efter symtomdebut.

För patienter med en kroppsvikt  $\geq 65$  kg:

	Volym som ska ges beroende på koncentration av alteplas	
	1 mg/ml	2 mg/ml
15 mg som intravenös bolus, omedelbart följt av	15 ml	7,5 ml
50 mg som intravenös infusion med konstant hastighet under de första 30 minuterna, omedelbart följt av	50 ml	25 ml
35 mg som intravenös infusion med konstant hastighet under 60 minuter, till maximala totaldosen 100 mg	35 ml	17,5 ml

För patienter med en kroppsvikt  $< 65$  kg ska den totala dosen justeras enligt följande tabell:

	Volym som ska ges beroende på koncentration av alteplas	
	1 mg/ml	2 mg/ml
15 mg som intravenös bolus, omedelbart följt av	15 ml	7,5 ml
0,75 mg/kg kroppsvikt som intravenös infusion med konstant hastighet under de första 30 minuterna, omedelbart följt av	0,75 ml per kg kroppsvikt	0,375 ml per kg kroppsvikt
0,5 mg/kg kroppsvikt som intravenös infusion med konstant hastighet under 60 minuter	0,5 ml per kg kroppsvikt	0,25 ml per kg kroppsvikt

b) 3-timmars dosschema för patienter med akut hjärtinfarkt, då behandlingen kan påbörjas 6-12 timmar efter symtomdebut.

För patienter med en kroppsvikt  $\geq 65$  kg:

	Volym som ska ges beroende på koncentration av alteplas	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg som intravenös bolus, omedelbart följt av	10 ml	5 ml
50 mg som intravenös infusion med konstant hastighet under den första timmen, omedelbart följt av	50 ml	25 ml
40 mg som intravenös infusion med konstant hastighet under 2 timmar, till maximala totaldosen 100 mg	40 ml	20 ml

Hos patienter med en kroppsvikt  $< 65$  kg:

	Volym som ska ges beroende på koncentration av alteplas	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg som intravenös bolus, omedelbart följt av	10 ml	5 ml

en intravenös infusion med konstant hastighet under 3 timmar till en maximal total dos av 1,5 mg/kg kroppsvikt	1,5 ml/ kg kroppsvikt	0,75 ml/kg kroppsvikt
--	-----------------------	-----------------------

*Understödjande behandling:* Antitrombotisk understödjande behandling rekommenderas enligt gällande internationella riktlinjer för behandling av patienter med hjärtinfarkt med ST-höjning.

#### *Administreringssätt*

Den rekonstituerade lösningen skall administreras intravenöst och ska användas omedelbart. Injektionsflaskorna på 2 mg alteplas är inte indicerade för användning för denna indikation. Anvisningar om rekonstituering/administrering finns i avsnitt 6.6.

#### Akut massiv lungemboli

#### *Dosering*

För patienter med en kroppsvikt  $\geq 65$  kg:  
Sammanlagt ges 100 mg alteplas under 2 timmar. Mest erfarenhet finns av följande dosschema:

	Volym som ska ges beroende på koncentration av alteplas	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg som intravenös bolus under 1-2 minuter, omedelbart följt av	10 ml	5 ml
90 mg som intravenös infusion med konstant hastighet under 2 timmar till maximala totaldosen 100 mg	90 ml	45 ml

Hos patienter med en kroppsvikt  $< 65$  kg:

	Volym som ska ges beroende på koncentration av alteplas	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg som intravenös bolus under 1-2 minuter, omedelbart följt av	10 ml	5 ml
en intravenös infusion med konstant hastighet under 2 timmar till en maximal total dos av 1,5 mg/kg kroppsvikt	1,5 ml/ kg kroppsvikt	0,75 ml/kg kroppsvikt

*Understödjande behandling:* Efter behandling med Actilyse bör heparin sättas in (eller återinsättas) när APTT är lägre än 2 gånger övre normalvärdesgränsen. Infusionen bör justeras så att APTT förblir mellan 50 – 70 sekunder (1,5-2,5 gånger referensvärdet).

#### *Administreringssätt*

Den rekonstituerade lösningen skall administreras intravenöst och ska användas omedelbart. Injektionsflaskorna på 2 mg alteplas är inte indicerade för användning för denna indikation. Anvisningar om rekonstituering/administrering finns i avsnitt 6.6.

#### Akut ischemisk stroke

Behandlingen måste övervakas och följas upp av läkare med särskild utbildning och erfarenhet av neurovaskulär vård (se avsnitt 4.3 och 4.4). Läkaren måste ansvara för vård och uppföljning.

Behandling med Actilyse måste påbörjas så tidigt som möjligt inom 4,5 timmar efter symtomdebut (se avsnitt 4.4). För behandling som sätts in mer än 4,5 timmar efter symtomdebut är risk/nyttabalans negativ, varför behandling efter 4,5 timmar inte ska initieras (se avsnitt 5.1).
---

### Dosering

Den rekommenderade totala dosen är 0,9 mg alteplas/kg kroppsvikt (maximalt 90 mg) påbörjat med 10 % av totaldosen som en initial intravenös bolus, omedelbart följt av resten av den totala dosen som intravenös infusion under 60 minuter.

DOSERINGSTABELL FÖR AKUT ISCHEMISK STROKE			
Genom att använda rekommenderade standardkoncentrationen 1 mg/ml är volymen (ml) som ska administreras lika med den rekommenderade dosen i mg			
Vikt (kg)	Total dos (mg)	Bolusdos (mg)	Infusionsdos* (mg)
40	36,0	3,6	32,4
42	37,8	3,8	34,0
44	39,6	4,0	35,6
46	41,4	4,1	37,3
48	43,2	4,3	38,9
50	45,0	4,5	40,5
52	46,8	4,7	42,1
54	48,6	4,9	43,7
56	50,4	5,0	45,4
58	52,2	5,2	47,0
60	54,0	5,4	48,6
62	55,8	5,6	50,2
64	57,6	5,8	51,8
66	59,4	5,9	53,5
68	61,2	6,1	55,1
70	63,0	6,3	56,7
72	64,8	6,5	58,3
74	66,6	6,7	59,9
76	68,4	6,8	61,6
78	70,2	7,0	63,2
80	72,0	7,2	64,8
82	73,8	7,4	66,4
84	75,6	7,6	68,0
86	77,4	7,7	69,7
88	79,2	7,9	71,3
90	81,0	8,1	72,9
92	82,8	8,3	74,5
94	84,6	8,5	76,1
96	86,4	8,6	77,8
98	88,2	8,8	79,4
100+	90,0	9,0	81,0

\*given med koncentrationen 1 mg/ml under 60 min med konstant infusionshastighet.

*Understödjande behandling:* Säkerhet och effekt av Actilyse-behandling given tillsammans med heparin eller trombocyttaggregationshämmare som acetylsalicylsyra inom 24 timmar efter symtomdebut har inte undersökts tillräckligt. Därför ska administrering av intravenöst heparin eller trombocyttaggregationshämmare som acetylsalicylsyra undvikas under de första 24 timmarna efter

behandling med Actilyse på grund av ökad risk för blödning. Om heparin krävs för andra indikationer (t ex prevention av djup ventrombos) bör dosen ej överstiga 10 000 IE/dag subkutan.

#### *Administreringssätt*

Den rekonstituerade lösningen skall administreras intravenöst och ska användas omedelbart. Injektionsflaskorna på 2 mg alteplas är inte indicerade för användning för denna indikation. Anvisningar om rekonstituering/administrering finns i avsnitt 6.6.

#### Pediatrisk population

Det finns begränsad erfarenhet av användning av Actilyse hos barn och ungdomar. Actilyse är kontraindicerat för behandling av akut ischemisk stroke hos barn och ungdomar under 16 år (se avsnitt 4.3). Dosen för ungdomar som är 16-17 år är samma som för vuxna (se avsnitt 4.4 för rekommendationer om användning av bilddiagnostiska metoder innan behandling).

### **4.3 Kontraindikationer**

Generellt för alla indikationer är att Actilyse inte ska administreras till patienter med känd överkänslighet mot den aktiva substansen alteplas eller mot något hjälpämne som listas i avsnitt 6.1.

#### Kontraindikationer vid akut hjärtinfarkt, akut massiv lungemboli och akut ischemisk stroke:

Actilyse är kontraindicerat då det föreligger en hög risk för blödning såsom vid:

- signifikant blödningsrelaterad sjukdom, pågående eller under de senaste 6 månaderna
- känd blödningsbenägenhet
- pågående effektiv behandling med perorala antikoagulantia, t ex warfarin (INR > 1,3) (se avsnitt 4.4)
- pågående eller nyligen genomgången allvarlig blödning
- tidigare genomgången intrakraniell blödning eller misstänkt intrakraniell blödning
- misstänkt subaraknoidalblödning eller tillstånd efter subaraknoidalblödning från aneurysm
- genomgången CNS-skada (t. ex tumör, aneurysm eller intrakraniell/spinal kirurgi)
- nyligen genomgången (inom 10 dagar) extern hjärtmassage, förlossning eller punktion av icke-komprimerbart kärl (t ex v. subclavia eller jugularis)
- svår okontrollerad arteriell hypertoni
- bakteriell endokardit, perikardit
- akut pankreatit
- dokumenterad ulcererande gastrointestinal sjukdom under de senaste 3 månaderna, esofagusvaricer, arteriella aneurysm, arteriella/venösa kärldmissbildningar
- tumör med ökad blödningsrisk
- allvarlig leversjukdom, inklusive leverinsufficiens, cirros, portahypertension (esofagusvaricer) och aktiv hepatit
- större operation eller betydelsefullt trauma under de senaste 3 månaderna

#### Ytterligare kontraindikationer vid akut hjärtinfarkt:

- känd genomgången hemorragisk stroke eller stroke av okänt ursprung
- känd genomgången ischemisk stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA) under de senaste 6 månaderna, förutom pågående akut ischemisk stroke inom de senaste 4,5 timmarna

#### Ytterligare kontraindikationer vid akut massiv lungemboli:

- känd genomgången hemorragisk stroke eller stroke av okänt ursprung
- känd genomgången ischemisk stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA) under de senaste 6 månaderna, förutom pågående akut ischemisk stroke inom de senaste 4,5 timmarna

#### Ytterligare kontraindikationer vid akut ischemisk stroke:

- debut av symtom av ischemisk stroke mer än 4,5 timmar före infusionens start eller när tidpunkten för symtomdebut är okänd och potentiellt kan överskrida 4,5 timmar (se avsnitt 5.1).
- mindre neurologiska störningar eller symtom som snabbt förbättras före infusionens start
- svår stroke enligt klinisk bedömning (t ex NIHSS > 25) och/eller enligt lämplig bildteknik
- krampor vid debut av stroke
- tecken på intrakraniell blödning enligt datortomografi
- symtom på misstänkt subarachnoidalblödning, även om datortomografen är normal
- tillförsel av heparin under de föregående 48 timmarna och en tromboplastintid som överstiger den övre normalgränsen
- genomgången stroke och samtidig diabetes
- genomgången stroke under de senaste 3 månaderna
- trombocytantal lägre än 100 000/mm<sup>3</sup>
- systoliskt blodtryck > 185 mmHg eller diastoliskt blodtryck > 110 mmHg, eller aggressiv behandling (intravenös farmakoterapi) för att minska blodtrycket till dessa gränser
- blodglukos < 50 mg/dl eller > 400 mg/dl (< 2,8 mM eller > 22,2 mM).

#### Behandling av barn och ungdomar

Actilyse är inte avsett för behandling av akut ischemisk stroke hos barn under 16 år (för ungdomar ≥ 16 år, se avsnitt 4.4).

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

##### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsatsnummer dokumenteras.

Lämplig förpackningsstorlek av alteplas bör väljas omsorgsfullt och i överensstämmelse med den avsedda användningen. Injektionsflaskan med 2 mg alteplas är inte indicerad för användning vid akut hjärtinfarkt, akut massiv lungemboli eller akut ischemisk stroke (på grund av risken för kraftig underdosering). Endast injektionsflaskorna med 10 mg, 20 mg eller 50 mg är indicerade för användning vid dessa indikationer.

Trombolytisk / fibrinolytisk behandling kräver adekvat övervakning. Actilyse ska endast användas under överinseende och uppföljning av läkare som har utbildning och erfarenhet av trombolytisk behandling och som har tillgång till utrustning för att övervaka behandlingen. När Actilyse administreras bör läkemedel och övrig utrustning för hjärt-lung-räddning alltid finnas tillgänglig.

##### Överkänslighet

Immunmedierade överkänslighetsreaktioner associerade med administrering av Actilyse kan orsakas av den aktiva substansen alteplas eller något av hjälpämnen. Ingen varaktig antikroppsbildning mot den rekombinanta humana vävnadsplasminogenaktivatormolekylen har observerats efter behandling. Det finns ingen systematisk erfarenhet av upprepad tillförsel av Actilyse.

Det finns även en risk för överkänslighetsreaktioner medierade genom en icke immunologisk mekanism.

Angioödem är den vanligaste överkänslighetsreaktionen som rapporterats med Actilyse. Denna risk kan vara förhöjd vid indikationen akut ischemisk stroke och/eller vid samtidig behandling med ACE-hämmare (se avsnitt 4.5). Patienter behandlade för någon av de godkända indikationerna ska övervakas för angioödem under och upp till 24 timmar efter infusion.

Om en allvarlig överkänslighetsreaktion (t.ex. angioödem) uppstår, ska infusionen avbrytas och lämplig behandling omedelbart påbörjas. Detta kan omfatta intubering.

## Blödningar

Den vanligaste komplikationen vid behandling med Actilyse är blödning. Samtidig användning av heparin-antikoagulantia kan bidra till blödning. Då fibrin lyseras vid behandling med Actilyse kan blödning från färska injektionsställen förekomma. Därför kräver trombolytisk terapi noggrann övervakning av alla möjliga blödningsställen (inklusive insticksställen för venkateter, arteriella och venösa injektionsställen, insnittsställen för venkateter och nålpunktionsställen). Användning av stela katetrar, intramuskulära injektioner och andra ingrepp på patienten skall undvikas under behandling med Actilyse. Om en potentiellt allvarlig blödning förekommer, särskilt cerebral blödning, måste den fibrinolytiska behandlingen avbrytas och samtidig heparintillförsel omedelbart avslutas. I allmänhet är det dock inte nödvändigt att ersätta koagulationsfaktorer pga den korta halveringstiden och obetydliga effekten på systemiska koagulationsfaktorer. De flesta patienter som har blödningar kan behandlas genom avbruten trombolytisk och antikoagulationsbehandling, volymexpansion och manuellt tryck på det blödande kärlet. Protaminbehandling ska övervägas om heparin har tillförts inom 4 timmar efter det att blödningen började. Hos det fåtal patienter som ej svarar på denna konservativa behandling, kan välvägd behandling med blodtransfusioner behövas. Transfusion av kryoprecipitat, färskfrusen plasma och trombocyter ska övervägas med klinisk och laborativ utvärdering efter varje infusion. Önskad nivå av fibrinogen är 1 g/l vid infusion av kryoprecipitat. Antifibrinolytiska läkemedel finns tillgängliga som ett sista alternativ.

Hos äldre patienter ökar risken för intrakraniell blödning, därför bör en omsorgsfull risk-nytta-analys göras.

Som med alla trombolytiska preparat, bör nyttan av behandlingen noggrant vägas mot risken, speciellt hos patienter med

- mindre, färska traumata, t ex biopsier, punktion av större kärl, intramuskulära injektioner, extern hjärtmassage
- tillstånd med ökad blödningsrisk som inte är nämnda i avsnitt 4.3

## Patienter som behandlas med perorala antikoagulantia:

Behandling med Actilyse kan övervägas när dosen eller tiden sedan senaste intag av antikoagulantia gör kvarvarande effekt osannolik. Detta ska bekräftas genom att lämpliga antikoagulationstester för berörd(a) produkt(er) inte uppvisar någon kliniskt relevant aktivitet på koagulationssystemet (t.ex. INR  $\leq$  1,3 för vitamin K antagonister eller att andra relevanta test för andra perorala antikoagulantia är inom respektive övre normalgräns).

## Pediatrik population

Ännu finns endast begränsad erfarenhet av användning av Actilyse hos barn och ungdomar.

När behandling med Actilyse övervägs hos noggrant utvalda ungdomar  $\geq$  16 år med akut ischemisk stroke ska nyttan av behandlingen noggrant vägas mot riskerna för den enskilda patienten. Detta ska diskuteras med patienten och vårdnadshavare. Ungdomar  $\geq$  16 år ska behandlas enligt anvisningarna för den vuxna populationen efter att bildiagnostik använts för att utesluta andra strokeliknande tillstånd och för att bekräfta arteriell ocklusion motsvarande de neurologiska symtomen (se avsnitt 5.1).

## Ytterligare varningar och försiktighetsmått vid akut hjärtinfarkt och akut massiv lungemboli:

Doser högre än 100 mg alteplas får ej ges pga ökad risk för intrakraniell blödning.

Det är därför viktigt att följa rekommendationerna i avsnitt 4.2, så att rätt dos alteplas ges.

Den terapeutiska nyttan ska vägas noga mot den potentiella risken, särskilt hos patienter med systoliskt blodtryck  $>$  160 mmHg (se avsnitt 4.3) och med hög ålder vilket kan öka risken för intracerebrala blödningar. Eftersom den terapeutiska nyttan är positiv även hos äldre patienter, ska utvärderingen av risk-nytta förhållandet göras noggrant.

## GPIIb/IIIa-antagonister:

Samtidig användning av GPIIb/IIIa-antagonister ökar risken för blödning.

## Ytterligare varningar och försiktighetsmått vid akut hjärtinfarkt

### Arytmier:

Koronar trombolys kan orsaka arytmier i samband med reperfusion.

Reperfusionsarytmier kan leda till hjärtstillestånd, kan vara livshotande och kan kräva användning av konventionell antiarytmisk behandling.

### Tromboemboli:

Trombolytisk behandling kan öka risken för tromboemboliska händelser hos patienter med vänstersidig hjärttrombos, t ex mitralisstenos eller förmaksflimmer.

## Ytterligare varningar och försiktighetsmått vid akut ischemisk stroke:

### Speciella försiktighetsmått:

Behandlingen ska endast genomföras under överinsyn och uppföljning av en läkare som är utbildad och erfaren i neurovaskulär vård. För att verifiera behandlingsindikation kan lämpligen fjärrdiagnostiska åtgärder övervägas (se avsnitt 4.1).

### Speciella varningar / tillstånd med minskad nytta-risk-kvot:

Intracerebrala blödningar utgör den huvudsakliga biverkningen vid behandling av akut ischemisk stroke (upp till 15 % av patienterna utan ökad total mortalitet och utan relevant ökning av total mortalitet och allvarlig funktionsnedsättning (sammantaget), det vill säga modifierad Rankinskala [mRS] på 5 och 6).

Jämfört med patienter med övriga indikationer har patienter med akut ischemisk stroke som behandlas med Actilyse en markant ökad risk för intrakraniella blödningar eftersom blödningar förekommer huvudsakligen inom infarktområdet. Detta gäller särskilt i följande fall:

- Alla situationer som listas i avsnitt 4.3 och alla tillstånd som innebär hög risk för blödning.
- Den kliniska nyttan minskar ju längre tid som gått från symtomdebut till behandlingsstart. Därför bör behandlingsstart med Actilyse inte försenas.
- Patienter förbehandlade med acetylsalicylsyra (ASA) kan ha ökad risk för intracerebral blödning, särskilt om behandlingen med Actilyse fördröjs.
- I jämförelse med yngre patienter kan patienter med högre ålder (över 80 år) få ett sämre utfall oberoende av behandling. De är också mer benägna att få en allvarligare stroke som förknippas med högre absolut risk för intracerebral blödning vid trombolys i jämförelse med en lindrigare stroke eller med icke-trombolyserade patienter. Även om tillgängliga data tyder på att nyttan av Actilyse är mindre hos patienter över 80 år i jämförelse med yngre patienter, kan Actilyse användas hos patienter över 80 år baserat på individuellt risk-nytta förhållande (se avsnitt 5.1). Patienter med hög ålder ska väljas ut mycket noggrant och deras allmänna hälsa och neurologiska status ska vägas in.
- Den terapeutiska vinsten minskar hos patienter som haft en stroke tidigare (se även avsnitt 4.3) eller som har diabetes med bristande metabol kontroll. Hos dessa patienter är nytta-risk förhållandet mindre förmånligt, men fortfarande positivt.
- Hos patienter med mycket mild stroke överstiger risken den förväntade nyttan (se avsnitt 4.3).
- Hos patienter med mycket svår stroke är risken större för intracerebrala blödningar och död och dessa patienter ska inte behandlas (se avsnitt 4.3).
- Hos patienter med omfattande infarkt är risken större för dåligt behandlingsresultat som svåra blödningar och död. Hos dessa patienter bör nytta-risk förhållandet bedömas noga.
- Hos strokepatienter minskar sannolikheten för ett positivt behandlingsresultat med tiden som gått från symtomdebut till behandlingsstart, med ökande ålder, med ökad svårighetsgrad av stroke och med ökande glukosnivåer i blodet vid ankomst till sjukhuset, medan sannolikheten för svår invalidisering och död eller symtomatiska intrakraniella blödningar ökar, oberoende av behandling.

Behandling får inte påbörjas senare än efter 4,5 timmar efter symtomdebut på grund av ett negativt risk-nytta förhållande som huvudsakligen baseras på följande:

- positiv behandlingseffekt minskar med tid
- i synnerhet hos patienter som tidigare fått acetylsalicylsyra (ASA-behandling) ökar dödligheten

- ökad risk för symtomatisk blödning

#### Övervakning av blodtryck

Det är lämpligt att följa blodtrycket under infusionen och 24 timmar därefter; intravenös antihypertensiv behandling rekommenderas vid systoliskt blodtryck > 180 mmHg eller diastoliskt blodtryck > 105 mmHg.

#### Andra särskilda varningar:

Reperfusion av det ischemiska området kan leda till cerebralt ödem i infarkt-zonen. På grund av ökad blödningsrisk, bör trombocyt-aggregationshämmare inte sättas in under de första 24 timmarna efter behandling med alteplas.

### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Några formella interaktionsstudier med Actilyse och andra läkemedel som vanligtvis används av patienter med akut hjärtinfarkt har inte gjorts.

#### Läkemedel som påverkar koagulationen/trombocytfunktionen

Blödningsrisken kan öka vid samtidig behandling med kumarin-derivat, orala antikoagulantia, trombocyt-aggregationshämmare, ofraktionerat heparin, lågmolekylärt heparin eller aktiva substanser som inverkar på koagulationen (före, under eller inom de första 24 timmarna efter behandling med Actilyse) (se avsnitt 4.3).

#### ACE-hämmare

Samtidig behandling med ACE-hämmare kan öka risken för en överkänslighetsreaktion (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av GPIIb/IIIa-antagonister ökar risken för blödning.

### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

#### Graviditet

Det finns begränsad erfarenhet av användning av Actilyse vid graviditet. Djurstudier med alteplas med högre doser än för doser i människa påvisade fetal omognad och/eller embryotoxicitet, sekundärt till läkemedlets kända farmakologiska effekt. Alteplas anses inte vara teratogent (se avsnitt 5.3).

Vid en akut livshotande sjukdom måste nyttan av behandlingen vägas mot den potentiella risken.

#### Amning

Det är inte känt om alteplas utsöndras i bröstmjölk.

#### Fertilitet

Det finns inga tillgängliga kliniska data för Actilyse. Djurstudier med alteplas påvisade inga negativa påverkningar på fertilitet (se avsnitt 5.3).

### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

### 4.8 Biverkningar

De mest frekventa biverkningarna associerade med Actilyse är olika former av blödning som resulterar i minskning av hematokrit och/eller hemoglobinvärden.

Biverkningar som listas nedan klassificeras enligt frekvens och organsystem.

Frekvenserna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Utom vid intrakraniell blödning som biverkning vid indikationen stroke och reperusionsarytmier vid indikationen akut hjärtinfarkt finns det inget medicinskt skäl att anta att den kvalitativa och kvantitativa



biverkningsprofilen vid indikationerna akut massiv lungemboli och akut ischemisk stroke är annorlunda än profilen vid indikationen akut hjärtinfarkt.

Tabell 1 Biverkningar vid akut hjärtinfarkt, akut massiv lungemboli och akut ischemisk stroke

Organsystem	Biverkning
<b>Blödning</b>	
Mycket vanliga	Intracerebral blödning utgör den huvudsakliga biverkningen vid behandling av akut ischemisk stroke.  Alla blödningar inkluderande de i denna tabell, t ex ICH och icke-ICH
Vanliga	Intracerebral blödning (såsom cerebral blödning, cerebralt hematom, hemorragisk stroke, hemorragisk omvandling av stroke, intrakraniellt hematom, subaraknoidalblödning) vid behandling av akut hjärtinfarkt och akut massiv lungemboli  Faryngeal blödning  Gastrointestinal blödning (såsom magblödning, blödande magsår, blödning i rektum, hematemes, melena, blödning i munnen, blödning i tandköttet)  Ekkymos  Urogenital blödning (såsom hematuri, blödning i urinvägarna)  Blödning vid injektionsstället (blödning vid punktionsstället, hematom vid venkanyl, blödning vid venkanyl)
Mindre vanliga	Blödning i lungor (såsom hemoptys, hemotorax, blödning i luftvägarna)  Epistaxis  Öronblödning
Sällsynta	Ögonblödning  Hemoperikardium  Retroperitoneal blödning (såsom retroperitonealt hematom)
Ingen känd frekvens***	Blödning från parenkymatösa organ (såsom hepatisk blödning)
<b>Immunsystemet</b>	
Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner (t ex hudutslag, nässelutslag, bronkospasm, angioödem, hypotension, chock) *

<b>Organsystem</b>	<b>Biverkning</b>
Mycket sällsynta	Svår anafylaxi
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket sällsynta	Händelser relaterade till nervsystemet (t ex epileptiska anfall, konvulsioner, afasi, talstörningar, delirium, akut hjärnsyndrom, agitation, förvirring, depression, psykos) ofta i samband med samtidig ischemi eller cerebrovaskulär blödning
<b>Hjärtat**</b>	
Mycket vanliga	Återkommande ischemi / angina, hypotension och hjärtinsufficiens / lungödem
Vanliga	Hjärtstillestånd, kardiogen chock, reinfarkt
Mindre vanliga	Reperfusionarytmier (t ex arytmier, extrasystole, AV-block I till komplett, förmaksflimmer / -fladder, bradykardi, takykardi, ventrikulär arytmier, ventrikulär takykardi / ventrikelflimmer, elektromekanisk dissociation [EMD])  Mitralisregurgitation, lungemboli, andra systemiska embolier / cerebral emboli, ventrikulär septumdefekt
<b>Blodkärl</b>	
Sällsynta	Emboli, som kan leda till följdverkningar i berörda organ
<b>Magtarmkanalen</b>	
Sällsynta	Illamående
Ingen känd frekvens***	Kräkningar
<b>Undersökningar</b>	
Mindre vanliga	Blodtryckssänkning
Ingen känd frekvens***	Feber
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>	
Ingen känd frekvens***	Fettemboli (embolisering av kolesterolkristaller), som kan leda till följdverkningar i berörda organ
<b>Kirurgiska och medicinska åtgärder</b>	
Ingen känd frekvens***	Blodtransfusioner (nödvändiga)

\* Se avsnitt 4.4 och 4.5.

#### \*\*Hjärtat

Liksom med andra trombolytiska läkemedel, har ovanstående händelser i respektive sektion rapporterats som följd av hjärtinfarkt och/eller trombolytisk behandling. Dessa hjärtbiverkningar kan vara livshotande och leda till döden.

### \*\*\*Frekvensberäkning

Erfarenhet om denna biverkning har observerats sedan läkemedlet marknadsförts. Med 95% säkerhet är frekvenskategorin inte större än för "sällsynta" utan kan vara mindre. Exakt beräkning av frekvensen är inte möjlig eftersom biverkningen inte inträffade i en databas för kliniska studier bestående av 8299 patienter.

Död och permanent invaliditet har rapporterats hos patienter som genomgått stroke (inklusive intrakraniell blödning) och andra allvarliga blödningsepisoder.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till.

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

### Symtom

Om den maximala rekommenderade dosen överskrids så ökar risken för intrakraniella blödningar. Trots en relativ fibrinspecificitet kan kliniskt signifikant minskade halter av fibrinogen och andra koagulationfaktorer förekomma efter överdosering.

### Behandling

Efter avslutad Actilyse-behandling är det vanligen tillräckligt att avvakta normal återbildning av koagulationsfaktorer. Vid svårare blödningssymptom rekommenderas infusion av färskfrusen plasma och om det bedöms nödvändigt administrering av syntetiska antifibrinolytika.

## **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antitrombotiska medel, ATC-kod: B01A D02

### Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Actilyse är alteplas, en rekombinant human vävnadsplasminogenaktivator, ett glukoprotein, som aktiverar plasminogen till plasmin. Efter intravenös i.v. tillförsel förblir alteplas relativt inaktivt i systemcirkulationen.

Efter bindning till fibrin sker en aktivering som leder till omvandling av plasminogen till plasmin, vilket i sin tur leder till upplösning av fibrintrömben.

### Farmakodynamisk effekt

På grund av sin relativa fibrin-specificitet leder alteplas i doseringen 100 mg till en minskning av halten cirkulerande fibrinogen till 60 % av utgångsvärdet efter 4 timmar. Efter 24 timmar har halten återgått till 80 % av utgångsvärdet. Motsvarande halter av plasminogen och alfa-2-antiplasmin minskade till 20 % resp. 35 % efter 4 timmar och återgick till 80 % eller mer efter 24 timmar. Uttalad och kvarstående minskning av den cirkulerande fibrinogennivån har endast noterats hos enstaka patienter.

### Klinisk effekt och säkerhet

I en studie av mer än 40 000 patienter med akut hjärtinfarkt (GUSTO-studien) gav behandling med 100 mg alteplas under 90 minuter (med samtidig heparininfusion) lägre 30-dagars-mortalitet (6,3 %) än behandling med 1,5 milj. enheter streptokinas under 60 min (med heparin subkutant eller intravenöst) (7,3%). De

patienter som behandlades med Actilyse hade högre andel öppetstående kranskärl efter 60 och 90 min, däremot var det ingen skillnad mellan preparaten vid 180 min eller senare.

30-dagars-mortalitet är lägre än hos patienter som inte behandlas med trombolys.

Frisättning av alfa-hydroxybuturat-dehydrogenas reduceras. Vänsterkammarmfunktionen och väggrörligheten var mindre påverkad än hos patienter som inte behandlas med trombolys.

#### Akut hjärtinfarkt

En placebokontrollerad studie med 100 mg Actilyse under 3 timmar (LATE-studien) visade minskad 30-dagars-mortalitet jämfört med placebo hos patienter som behandlades inom 6-12 timmar efter symtomdebuten. Hos patienter med klara tecken på hjärtinfarkt kan behandling som initieras upp till 24 timmar efter symtomdebut, vara av värde.

#### Akut massiv lungemboli

Hos patienter med akut massiv lungemboli med hemodynamisk påverkan kan trombolytisk behandling med Actilyse leda till snabb reduktion av trombstorleken och minskat pulmonellt arteriellt tryck. Mortalitetsdata saknas.

#### Akut ischemisk stroke patienter

I två studier i USA (NINDS A/B) hade en signifikant större andel patienter ett positivt behandlingsresultat med alteplas (ingen eller minimal invaliditet), jämfört med placebo. Dessa resultat kunde bekräftas i ECASS-III-studien (se nedanstående avsnitt) efter att två europeiska studier och ytterligare en studie i USA inte kunnat ge motsvarande evidens för detta eftersom användningen i studierna skiljt sig från den som rekommenderas i nuvarande produktinformation.

ECASS III-studien var en placebokontrollerad, dubbelblindad studie genomförd på patienter i Europa med akut stroke inom tidsfönstret 3 till 4,5 timmar. Den behandling som administrerades i ECASS III-studien var i linje med den europeiska produktresumén för Actilyse vid strokeindikationen, bortsett från den bortre tidsgränsen för behandlingsstart, det vill säga 4,5 timmar. Primärt effektmått var funktionsnedsättning vid dag 90, fördelat på gynnsamt (modifierad Rankinskala [mRS] från 0 till 1) eller ogynnsamt utfall (mRS 2 till 6). Totalt 821 patienter (418 på alteplas och 403 på placebo) randomiserades. Fler patienter fick gynnsamt utfall med alteplas (52,4%) än med placebo (45,2%, oddskvot, 1,34; 95% KI 1,02-1,76; p=0,038). Förekomsten av symtomgivande intrakraniell blödning var högre med alteplas jämfört med placebo (27,0% jämfört med 17,6%; p=0,0012, symtomgivande intrakraniell blödning, klassifierad med ECASS III-definition, 2,4% mot 0,2%, p=0,008). Mortaliteten var låg och skiljde ej signifikant mellan alteplas (7,7%) och placebo (8,4%; p=0,681). Subgruppsresultat i ECASS III bekräftar att längre OTT (tid till behandling) är förenad med en ökande risk för mortalitet och symtomgivande intrakraniell blödning. Resultaten i ECASS III visar en positiv sammanlagd klinisk nytta för behandling med Actilyse inom tidsfönstret 3-4,5 timmar, medan poolade data visar att den sammanlagda kliniska nyttan inte längre är gynnsam för alteplas i tidsfönstret bortom 4,5 timmar.

Säkerhet och effekt för Actilyse vid behandling av akut ischemisk stroke i upp till 4,5 timmar efter stroke *onset time to start treatment* (OTT) har utvärderats i en pågående registerstudie (SITS-ISTR: The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Registry). I denna observationsstudie jämfördes utfall av säkerhetsdata bland 21 566 behandlade patienter inom 0-3 timmar efter symtomdebut jämfört med data från 2 376 patienter som behandlats inom 3-4,5 timmar efter symtomdebut. Förekomsten av symtomatisk intrakraniell blödning (enligt definition i SITS-MOST) befanns vara högre i tidsfönstret 3-4,5 timmar (2,2%) jämfört med de som behandlats inom 3 timmar (1,7%). Mortalitetsfrekvensen vid tre månader var jämförbara för tidsfönstret 3-4,5 timme (12%) jämfört med tidsfönstret 0-3 timmar (12,3%) med en ojusterad oddskvot på 0,97 (95% KI: 0,84-1,13, p=0,70) och en justerad oddskvot på 1,26 (95% KI: 1,07-1,49, p=0,005). SITS observationella data stödjer evidens från kliniska studier för OTT (stroke onset time to start treatment) som en viktig faktor för att förutsäga utfallet efter akut strokebehandling med alteplas.

### *Äldre (> 80 år)*

För att bedöma risk-nytta förhållandet för patienter > 80 år gjordes en metaanalys av individuellt justerad data från 6 756 patienter, inkluderande de över 80 år, från nio randomiserade studier där alteplas jämfördes med placebo eller öppen kontroll. Sannolikheten för ett gynnsamt behandlingsresultat (mRS 0 – 1 vid dag 90/180) var högre och var förknippad med större nytta vid tidig behandling för alla åldersgrupper (p-värde för interaktionen 0,0203) och var oberoende av ålder.

Effekten av alteplas-behandling var likartad för patienter över 80 år och yngre [medelvärde tid till behandling från symtomdebut var 4,1 timmar: 990/2512 (39 %) av de alteplas-behandlade jämfört med 853/2515 (34 %) av kontrollerna, uppnådde ett gynnsamt behandlingsresultat vid dag 90/180; oddskvot 1,25, 95 % KI 1,10-1,42] och för de som var äldre än 80 år [medelvärde tid till behandling från symtomdebut var 3,7 timmar: 155/879 (18 %) av de alteplas-behandlade jämfört med 112/850 (13 %) av kontrollerna, uppnådde ett gynnsamt behandlingsresultat; oddskvot 1,56; 95 % KI 1,17-2,08].

Hos patienter över 80 år som behandlades med alteplas inom 3 timmar, uppnåddes ett gynnsamt behandlingsresultat hos 55/302 (18,2 %) mot 30/264 (11,4 %) av kontrollerna (oddskvot 1,86; 95 % KI 1,11-3,13). Hos de som behandlades inom 3 till 4,5 timmar uppnåddes ett gynnsamt behandlingsresultat hos 58/342 (17,0 %) mot 50/364 (13,7 %) av de som fick kontroll (oddskvot 1,36; 95 % KI 0,87-2,14).

Parenkymblödning typ 2 inom 7 dagar inträffade hos 231 (6,8 %) av 3 391 patienter som fått alteplas mot 44 (1,3 %) av 3 365 av kontrollerna (oddskvot 5,55; 95 % KI 4,01-7,70). Dödlig parenkymblödning typ 2 inom 7 dagar inträffade hos 91 (2,7 %) av patienter som fått alteplas mot 13 (0,4 %) av patienter i kontrollgruppen (oddskvot 7,14; 95 % KI 3,98-12,79).

Hos patienter över 80 år som behandlats med alteplas inträffade dödlig intrakrainell blödning inom sju dagar hos 32/879 (3,6 %) mot 4/850 (0,5 %) i kontrollgruppen (oddskvot 7,95; 95 % KI 2,79-22,60).

Av de totalt 8 658 patienter > 80 år som behandlats < 4,5 timmar efter symtomdebut i SITS-ISTR jämfördes data från 2 157 patienter som behandlats > 3 till 4,5 timmar efter symtomdebut med de 6 501 patienter som behandlats < 3 timmar. Funktionellt oberoende (mRS poäng 0-2) efter tre månader var 36 mot 37 % (justerad oddskvot 0,79; 95 % KI 0,68– 0,92), dödlighet var 29,0 % mot 29,6 % (justerad oddskvot 1,10; 95 % KI 0,95–1,28), och symptomgivande intrakraniell blödning (enligt SITS-MOST definitionen) var 2,7 % mot 1,6 % (justerad oddskvot 1,62; 95 % KI 1,12–2,34).

### *Pediatrik population*

Icke randomiserad och icke jämförande observationsdata från 16-17 år gamla strokepatienter med bekräftad alteplasbehandling erhöles från SITS-ISTR (Safe Implementation of Treatments in Stroke - International Stroke Thrombolysis Register, ett oberoende internationellt register). Från 2003 till slutet av 2017 registrerades 25 pediatrika patienter i åldern 16-17 år med bekräftad alteplasbehandling i SITS registret. Mediantosen av alteplas som användes i denna åldersgrupp var 0,9 mg/kg (intervall: 0,83 – 0,99 mg/kg). 23 av 25 patienter påbörjade behandling inom 4,5 timmar efter symtomdebut (19 inom 3 timmar; 4 inom 3 – 4,5 timmar; 1 inom 5 – 5,5 timmar samt 1 fall där tid till behandling inte rapporterats). Vikten varierade mellan 56 - 90 kg. De flesta patienterna uppvisade måttliga eller måttliga till svåra symtom på stroke med en median NIHSS på 9,0 (intervall: 1 – 30) vid utgångsläget.

För 21/25 patienter fanns mRS poäng vid dag 90 rapporterat. Vid dag 90 hade 14/21 patienter en mRS poäng på 0-1 (inga symtom eller inget signifikant funktionshinder) och ytterligare 5 patienter hade mRS=2 (lätt funktionshinder). Detta innebär att 19/21 (över 90 %) av patienterna hade ett positivt resultat dag 90, baserat på mRS. De rapporterade resultaten för de resterande 2 patienterna var måttligt till svårt funktionshinder (mRS=4; n=1), eller död (mRS=6) inom 7 dagar (n=1).

För fyra patienter saknades mRS poäng vid dag 90. Den senast tillgängliga informationen visade att 2/4 patienter hade en mRS poäng på 2 vid dag 7 och 2/4 patienter uppvisade en tydlig total förbättring vid dag 7. I registret fanns även säkerhetsdata med blödnings- och ödem biverkningar. Ingen av de 25 patienterna i ålderskategorin 16-17 år hade symptomgivande intracerebral blödning (sICH, ICH blödningstyp PH2). Cerebralt ödem utvecklades i 5 fall efter alteplasbehandling. Av patienterna med cerebralt ödem hade 4/5 antingen mRS poäng mellan 0 och 2 dag 90, eller uppvisade en total förbättring 7 dagar efter behandling. För

en patient rapporterades mRS=4 (måttligt till svårt funktionshinder) vid dag 90. Inget av fallen hade dödlig utgång.

Sammanfattningsvis fanns det 25 rapporter från SITS registret för patienter mellan 16-17 år med akut ischemisk stroke som behandlats med alteplas enligt rekommendationerna för vuxna. Även om det begränsade urvalet förhindrar statistisk analys, visar de samlade resultaten en positiv trend, när vuxendosen används hos dessa patienter. Data verkar inte påvisa någon ökad risk för symtomatisk intracerebral blödning eller ödem i jämförelse med vuxna.

## 5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Eliminationen av Actilyse från blodbanan är snabb, och sker huvudsakligen via metabolism i levern (clearance 550-680 ml/min). Den dominerande halveringstiden i plasma är kort, 4-5 min, vilket medför att mindre än 10 % av ursprungskoncentrationen i plasma återstår 20 minuter efter avslutad infusion. En terminal halveringstid på cirka 40 minuter har uppmätts, vilket speglar eliminationen från perifera vävnader.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De subkroniska toxicitetsstudierna på råtta och marmoset-apa visade inga oväntade biverkningar. Substansen hade inte heller mutagen effekt.

Hos dräktiga djur har inga teratogena effekter observerats efter intravenös infusion av farmakologiskt effektiva doser. Hos kanin inducerades embryotoxicitet (dödlighet hos embryon, tillväxthämning) vid doser högre än 3 mg/kg/dag. Inga effekter på peri-postnatal utveckling eller fertilitet observerades hos råtta vid doser upp till 10 mg/kg/dag.

## 6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Pulver:

Arginin

Fosforsyra, (för pH justering)

Polysorbat 80

#### Spädningsvätska:

Vatten för injektionsvätskor

### 6.2 Inkompatibiliteter

Den färdigberedda lösningen kan spädas med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska, lösning till en lägsta koncentration av 0,2 mg alteplas per ml.

Ytterligare spädning med vatten för injektionsvätskor eller med kolhydratlösningar för infusion, t ex dextros, rekommenderas inte på grund av ökad grumlighet i den färdigberedda lösningen.

Actilyse skall ej blandas med andra läkemedel i samma infusionslösning eller ges samtidigt med andra läkemedel genom samma venkanyl (detta gäller även heparin).

### 6.3 Hållbarhet

#### Oöppnad injektionsflaska

3 år

#### Rekonstituerad lösning

Den rekonstituerade lösningen har visats vara stabil under 24 timmar vid 2-8 °C och under 8 timmar vid 25 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, bör lösningen användas omedelbart efter rekonstituering. Om den inte används omedelbart, är förvaringstid vid användning och betingelser före användning användarens ansvar och bör normalt inte överstiga 24 timmar vid 2-8 °C

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaringsanvisningar efter rekonstituering av läkemedlet finns i avsnitt 6.3.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

##### Pulver:

Injektionsflaskor 10 ml, 20 ml resp. 50 ml, av steriliserat glas, förseglade med grå silikoniserade butylgummikorkar och snäpplock av aluminium/plast.

##### Spädningsvätska:

Till förpackningarna med 10 mg, 20 mg och 50 mg är vatten för injektionsvätskor fyllt i 10 ml, 20 ml eller 50 ml injektionsflaskor beroende på storleken på injektionsflaskorna med pulver. Injektionsflaskorna med vatten för injektionsvätskor är förseglade med gummikork och snäpplock av aluminium/plast.

Överföringskanyler (ingår endast i förpackningarna med 20 mg och 50 mg)

##### Förpackningsstorlekar

10 mg:

1 injektionsflaska med 467 mg pulver till injektions- /infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska med 10 ml vatten för injektionsvätskor

20 mg:

1 injektionsflaska med 933 mg pulver till injektions- /infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska med 20 ml vatten för injektionsvätskor

1 överföringskanyl

50 mg:

1 injektionsflaska med 2333 mg pulver till injektions- /infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska med 50 ml vatten för injektionsvätskor

1 överföringskanyl

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

För rekonstituering till en slutlig koncentration av 1 mg alteplas/ml ska hela volymen spädningsvätska som följer med förpackningen överföras till injektionsflaskan med Actilyse pulver. För detta ändamål bifogas en överföringskanyl i förpackningarna med 20 mg och 50 mg. Till injektionsflaskan med 10 mg ska en spruta användas.

För rekonstituering till en slutlig koncentration av 2 mg alteplas/ml ska endast halva volymen spädningsvätska användas (som visat i nedanstående tabell). I dessa fall ska alltid spruta användas för att överföra den avsedda mängden spädningsvätska till injektionsflaskan med Actilyse pulver.

Under aseptiska förhållanden ska innehållet i en injektionsflaska Actilyse pulver (10 mg, 20 mg eller 50 mg) lösas upp i vatten för injektionsvätskor (spädningsvätska) enligt nedanstående tabell, för att erhålla en slutlig koncentration av 1 mg alteplas/ml eller 2 mg alteplas/ml:



Actilyse pulver	10 mg	20 mg	50 mg
(a) Volym sterilt vatten för injektionsvätskor som ska tillsättas pulvret	10 ml	20 ml	50 ml
Slutlig koncentration	1 mg alteplas/ml	1 mg alteplas/ml	1 mg alteplas/ml
(b) Volym sterilt vatten för injektionsvätskor som ska tillsättas pulvret	5 ml	10 ml	25 ml
Slutlig koncentration	2 mg alteplas/ml	2 mg alteplas/ml	2 mg alteplas/ml

Den rekonstituerade lösningen skall sedan administreras intravenöst. Den rekonstituerade 1 mg/ml lösningen kan spädas ytterligare med steril natriumklorid, 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektionsvätskor, till en lägsta koncentration på 0,2 mg/ml eftersom det inte kan uteslutas att den rekonstituerade lösningen blir grumlig. Ytterligare spädning av den färdigberedda 1 mg/ml lösningen, med sterilt vatten för injektionsvätskor eller med kolhydratlösningar för infusion, t ex glukos, rekommenderas inte på grund av ökad grumlighet i den färdigberedda lösningen. Actilyse skall ej blandas med andra läkemedel i samma infusionslösning (detta gäller även heparin).


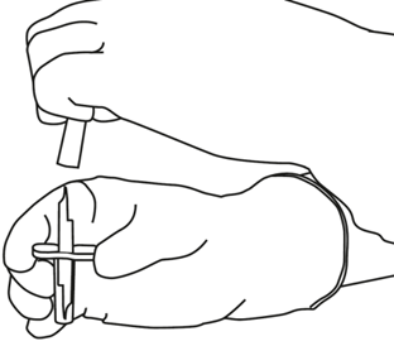

För inkompatibiliteter, se avsnitt 6.2.

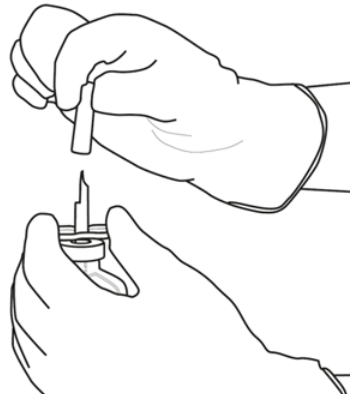
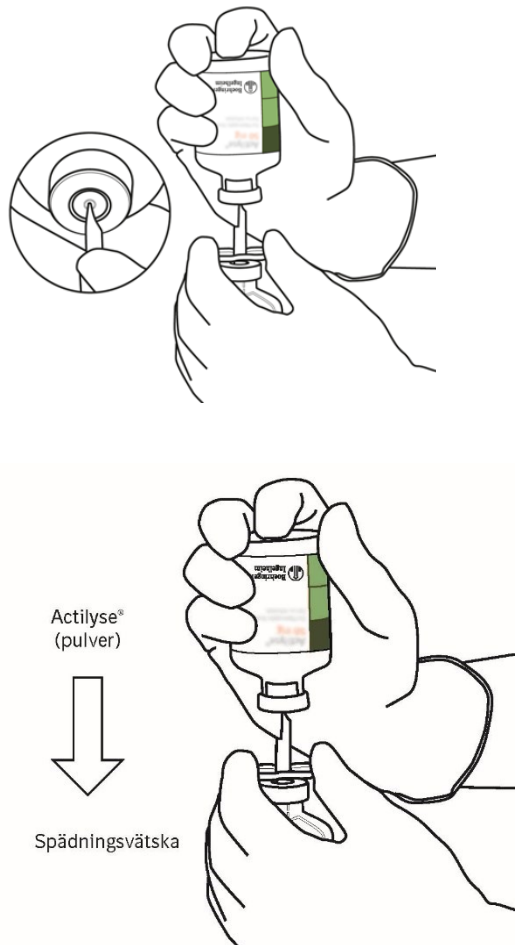
Den rekonstituerade lösningen är endast avsedd för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

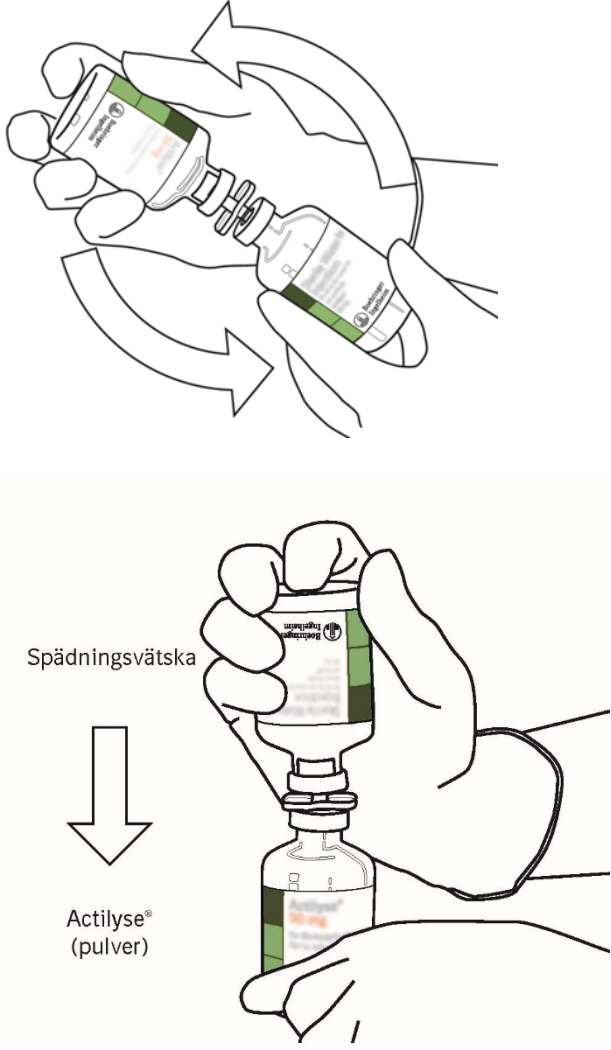
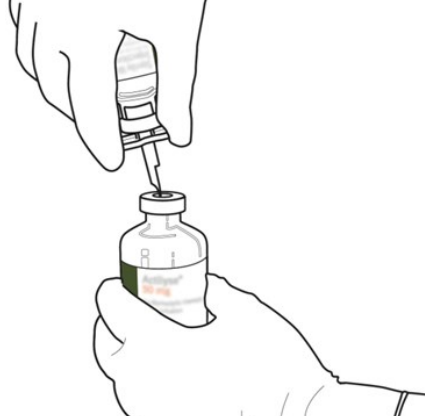
#### Instruktioner för rekonstituering av Actilyse

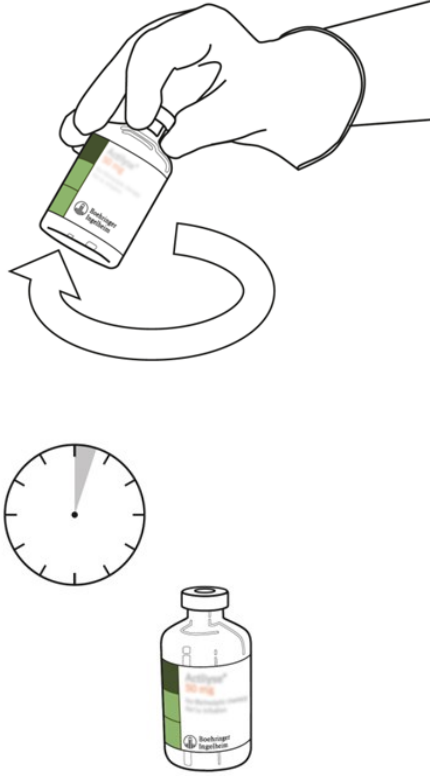
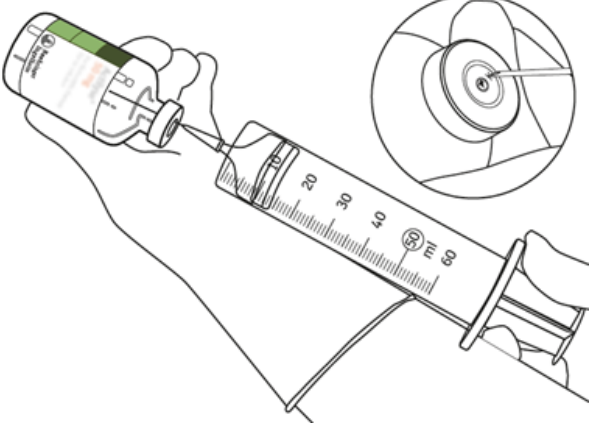
1	Rekonstituera omedelbart före administrering.	
2	Använd tummen för att ta bort skyddslocken från injektionsflaskorna innehållande Actilyse pulver och spädningsvätska.	



3	Gör ren injektionsflaskornas gummiöverdelar med en spritkompress.	
4	Ta ut överföringskanylen*. Desinficera eller sterilisera inte överföringskanylen, den är redan steril. Ta av det ena skyddslocket.	
5	Ställ injektionsflaskan med spädningsvätska upprätt på ett fast underlag. Punktera mitten av gummikorken, rakt uppifrån, med överföringskanylen. Tryck försiktigt men bestämt utan att vrida.	
6	Håll injektionsflaskan med spädningsvätska och överföringskanylen stadigt i ena handen genom att hålla i överföringskanylens mittdel.  Ta bort det andra skyddslocket från överföringskanylen.	

		
7	<p>Håll injektionsflaskan med spädningsvätska och överföringskanylen stadigt i ena handen genom att hålla i överföringskanylens mittdel.</p> <p>Håll injektionsflaskan med Actilyse-pulver ovanför överföringskanylen. Placera överföringskanylens spets i gummikorkens mitt.</p> <p>Tryck ned injektionsflaskan med pulver på överföringskanylen rakt uppifrån. Punktera gummikorken försiktigt men bestämt utan att vrida.</p>	

8	Vänd de två injektionsflaskorna och låt all spädningsvätska rinna över till pulvret.	 <p>Spädningsvätska</p> <p>Actilyse® (pulver)</p> <p>The diagram illustrates the process of transferring diluent from one injection bottle to another. Two hands are shown holding the bottles, with curved arrows indicating the tilting motion. A second diagram shows a hand holding a bottle labeled 'Spädningsvätska' (Diluent) tilted over a bottle labeled 'Actilyse® (pulver)' (Powder), with a downward arrow indicating the flow of liquid.</p>
9	Ta bort den nu tomma injektionsflaskan för spädningsvätskan tillsammans med överföringskanylen. De kan kasseras.	 <p>The diagram shows a hand holding a small vial while another hand uses a transfer needle to draw liquid from it. This represents the final step of the process where the empty diluent bottle and transfer needle are removed.</p>

<p>10</p>	<p>Snurra injektionsflaskan med rekonstituerad Actilyse försiktigt för att lösa upp återstående pulver. Skaka inte injektionsflaskan eftersom det leder till skumbildning.</p> <p>Om det finns luftbubblor: låt lösningen stå i några minuter för att bubblorna ska försvinna.</p>	
<p>11</p>	<p>Lösningen består av 1 mg/ml Actilyse. Den ska vara klar och färglös till ljus gul och den ska vara fri från partiklar.</p>	
<p>12</p>	<p>Använd en spruta för att ta ut den mängd som behövs. För att undvika läckage ska sprutans kanyl inte sättas in på samma ställe som överföringskanylen satt.</p>	
<p>13</p>	<p>Använd omedelbart. All oanvänd lösning ska kasseras.</p>	

(\*om en överföringskanyl är inkluderad i förpackningen. Rekonstitueringen kan också göras med en spruta och kanyl.)

**7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim  
Tyskland

**8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

9969

**9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

19.4.1989/16.11.2015

**10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

3.8.2022