

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Actilyse 2 mg injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 injektiopullo, jossa on kuiva-ainetta sisältää:
2 mg (vastaa 1 160 000 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.

Jokainen käyttökuntoon saatettu injektiopullo sisältää 2 mg alteplaasia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tukkeutuneiden keskuslaskimokatetrien, myös hemodialyysissä käytettävien katetrien, trombolyyttinen hoito

Vain 2 mg:n alteplaasi-injektiopulloa suositellaan tähän käyttötarkoitukseen.

4.2 Annostus ja antotapa

Actilyse-valmiste pitää antaa niin aikaisin kuin mahdollista katetrin tukkeutumisen jälkeen. Annostuksessa noudatetaan seuraavia ohjeita.

Annostus

Kutakin tukkeumaa kohden tukkeutuneeseen keskuslaskimokatetriin voidaan injisoida enintään kaksi korkeintaan 2 mg:n annosta liuottamaan porttien, yksi- tai useampi lumenisten katetrien sekä hemodialyysissä käytettävien katetrien tromboottiset tukkeumat.

Tähän käyttötarkoitukseen suositellaan alteplaasin laimentamista pitoisuuteen 1 mg/ml. Potilaille, jotka painavat 30 kg tai enemmän, injisoidaan tukkeutuneeseen keskuslaskimokatetriin enintään 2 mg:n kokonaisannos alteplaasia 2 ml:ssa käyttökuntoon saatettua liuosta.

Potilaille, jotka painavat alle 30 kg, tukkeutuneeseen keskuslaskimokatetriin injisoitavan liuoksen tilavuuden tulisi olla 110 % lumenin tilavuudesta. Alteplaasin kokonaismäärä injektiota kohti ei saa ylittää 2 mg. Esimerkiksi jos katetrin tilavuus on 1,0 ml, Actilyse-valmisteen kokonaisannos on 1,1 mg 1,1 ml:ssa.

Uudelleen antaminen

Jos tukkeutunut keskuslaskimokatetri ei ole alkanut toimia 120 minuutissa ensimmäisen annoksen jälkeen, voidaan antaa toinen vastaava annos.

Pediatriset potilaat

Edellä kuvattu yleinen annosteluohje koskee myös pediatria potilaita.

Katetrien puhdistusmenetelmä

Käyttökuntoon saatettu liuos injisoidaan tukkeutuneeseen keskuslaskimokatetriin, ja on tarkoitettu välittömästi käytettäväksi.

Ainoastaan alteplaasin 2 mg:n injektiopullo on tarkoitettu tähän käyttötarkoitukseen. Ohjeet liuksen käyttökuntoon saattamisesta/annostelusta löytyvät kohdasta 6.6.

1. Sekoita injektiopullon sisältö käyttökuntoon niin, että sen alteplaasipitoisuus on 1 mg/ml. Jos katetrin lumenin tilavuus on suurempi kuin 2 ml, käyttökuntoon saatettu liuos voidaan vielä laimentaa steriilillä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella haluttuun tilavuuteen. Esimerkiksi jos katetrin tilavuus on 2,5 ml, Actilyse-valmisteen kokonaisannos on 2,0 mg 2,5 ml:ssa.
2. Injisoi sopiva annos Actilyse-valmistetta tukkeutuneeseen keskuslaskimokatetriin.
3. Tarkista katetrin toimivuus 30 minuutin jälkeen yrittämällä aspiroida verta. Jos katetri toimii, siirry vaiheeseen 6. Jos katetri ei toimi, siirry vaiheeseen 4.
4. Tarkista katetrin toimivuus 120 minuutin jälkeen yrittämällä aspiroida verta ja katetrin sisältöä. Jos katetri toimii, siirry vaiheeseen 6. Jos katetri ei toimi, siirry vaiheeseen 5.
5. Jos katetri ei ole alkanut toimia ensimmäisen annoksen jälkeen, voidaan antaa toinen vastaava annos. Toista menettely vaiheesta 1 alkaen. Jos katetri ei ole alkanut toimia toisenkaan annoksen jälkeen, harkitse katetrin vaihtamista.
6. Jos katetri on alkanut toimia, aspiroi 4–5 ml (jos potilas painaa yli 10 kg) tai 3 ml (jos potilas painaa alle 10 kg) verta poistaaksesi Actilyse-valmisteen ja jäljelle jääneen tukoksen, ja huuhtelee katetri varovasti steriilillä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai gentamisiinille (hyvin pieni jäämä valmistusprosessista).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

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

Käytettävä alteplaasivalmisteen pakkauskoko tulee valita huolellisesti käyttötarkoituksen mukaisesti. 2 mg:n alteplaasi-injektiopulloja ei ole tarkoitettu akuutin sydäninfarktin, akuutin keuhkoembolian tai akuutin iskeemisen aivohalvauksen hoitoon (suuresta aliannostuksen riskistä johtuen). Ainoastaan 10, 20 tai 50 mg injektiopullot on tarkoitettu näihin käyttöaiheisiin.

Hepariinin samanaikainen injisointi

Hepariinin samanaikaisen injisoinnin alteplaasin kanssa ei ole todettu parantavan katetrien toimivuuden palautumista, eikä sitä suositella. Jos hepariinia pidetään välttämättömänä estämään uutta tukkeumaa, se tulee injisoida erikseen sen jälkeen kun katetrin toiminta on palautunut.

Verisuonen seinämän vaurio ja katetrin kokoon painuminen

Katetrin toimimattomuus voi johtua monista muista tekijöistä kuin veritulpista, kuten katetrin virheasennosta, mekaanisesta viasta, ompeleen kuroumasta, ja lipidi- tai lääkesaostumista katetrin lumenessa. Verisuonen seinämän vaurion tai pehmeäseinämäisten katetrien kokoon painumisen riskin vuoksi rajua imua ei saa käyttää katetrin avausyrityksiin. Liiallista painetta on vältettävä injisoitaessa alteplaasia katetriin. Liiallinen voima voi aiheuttaa katetrin repeämisen tai tukoksen työntymisen verenkiertoon.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos antamiseen käytettävien ruiskujen tilavuus on pieni (≤ 1 ml), etenkin jos käytetään katetreja, joiden tilavuus on pieni kuten tyypillisesti lapsipotilailla.

Verenvuoto

Yleisin haittavaikutus kaikkien trombolyyttien yhteydessä kaikissa hyväksytyissä käyttöaiheissa on verenvuoto. Alteplaasia ei ole tutkittu potilailla, joilla on tukkeutunut katetri ja tunnettu trombolyyttien käyttöön liittyvä verenvuototapahtumien riski. Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on aktiivinen sisäinen verenvuoto tai joilla on ollut jokin seuraavista 48 tunnin sisällä ennen injisoinnin alkua: leikkaus, synnytys, perkutaaninen koepalan otto sisäelimestä tai syvistä kudoksista tai ei-puristettavien suonten punktio. Lisäksi varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on trombositopenia, muu hemostaattinen häiriö (mukaan lukien vaikean maksa- tai munuaissairauden aiheuttamat), tai mikä tahansa sairaus, jossa verenvuoto on merkittävä riski tai olisi erityisen vaikea hoitaa sen sijainnin takia, tai joilla embolisten komplikaatioiden (kuten laskimotukos katetrin alueella) riski on suuri. Kuolemaa ja pysyvää vammautumista on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet aivohalvauksen ja muun vakavan verenvuototapahtuman saadessaan farmakologisia annoksia trombolyyttiä. Jos vakavaa verenvuotoa ilmenee kriittisessä paikassa (kuten kallon sisällä, mahasuolikanavassa, vatsakalvon takana, sydänpussissa), alteplaasihoito tulee lopettaa ja lääke poistaa katetrasta.

Tulehdus

Alteplaasin käyttö potilailla, joilla katetri on tukkeutunut tulehtuneiden hyytymien takia, voi vapauttaa mikro-organismeja systeemiseen verenkiertoon ja aiheuttaa sepsiksen. Kuten kaikissa katetroinneissa aseptisen tekniikan ylläpidosta tulee huolehtia ja tarvittaessa käyttää sopivaa antibioottista hoitoa.

Yliherkkyys

Vasta-aineiden muodostumista potilailla, jotka ovat saaneet yhden tai useamman annoksen alteplaasia tukkeutuneiden keskuskalvokatteiden korjaamiseen, ei ole tutkittu. Vaikuttava aine alteplaasi, gentamisiini (hyvin pieni jäämä valmistusprosessista) tai mikä tahansa apuaine voi aiheuttaa yliherkkyysreaktioita alteplaasin injisoinnin yhteydessä.

Jos potilas saa vaikean yliherkkyysreaktion, injisointi on lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava heti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Actilyse 2 mg -valmisteella ei ole tehty varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia.

Veren hyytymiseen/verihiutaleiden toimintaan vaikuttavat lääkevalmisteet

Kumariinijohdosten, oraalisten antikoagulanttien, verihiutaleiden aggregaatiota estävien aineiden, fraktioimattoman hepariinin tai pienimolekyylisen hepariinin tai muiden veren hyytymiseen vaikuttavien aineiden käyttö (ennen Actilyse-hoitoa, hoidon aikana tai 24 tuntia hoidon jälkeen) lisää verenvuotoriskiä.

ACE-estäjät

ACE-estäjien samanaikainen käyttö voi lisätä yliherkkyysreaktioiden esiintymisriskiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja alteplaasin käytöstä raskaana oleville naisille. Ei-kliinisissä tutkimuksissa alteplaasilla havaittiin lääkkeen tunnetun farmakologisen vaikutuksen lisäksi sikiön epäkypsyyttä ja/tai alkiotoksisuutta, kun sitä annosteltiin ihmisille annettavia annoksia suuremmilla annoksilla.

Alteplaasia ei pidetä teratogeenisenä (ks. kohta 5.3).

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

Imetys

Ei tiedetä erittykö alteplaasi ihmisen rintamaitoon. Ei ole riittävästi tietoa alteplaasin erittymisestä koe-eläinten rintamaitoon.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä Actilyse-valmistetta imettävälle äidille. On päätettävä tautotetaanko imetys 24 tunnin ajaksi Actilyse-valmisteen käytön jälkeen.

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

Alla luetellut haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden ja elinjärjestelmien mukaisesti.

Haittavaikutukset on lajiteltu niiden esiintymistiheyden mukaisesti käyttäen seuraavaa tapaa:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin Actilyse-valmisteen käyttöä tukkeutuneiden katetrien hoidossa, havaittiin seuraavia haittavaikutuksia:

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Infektiot	
melko harvinainen	sepsis
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
melko harvinainen	katetriin liittyvät komplikaatiot
harvinainen	kuume

Alteplaasin systeemisessä käytössä (kuten korkeat annokset tromboembolisissa käyttöaiheissa) on raportoitu seuraavia annoksesta riippumattomia haittavaikutuksia:

Immuunijärjestelmä	
harvinainen	yliherkkyysreaktiot (esim. ihottuma, nokkosrokko, keuhkoputkien supistuminen, angioedeema, hypotensio, shokki)*
hyvin harvinainen	vakava anafylaksia

*Ks. kohdat 4.4. ja 4.5.

Periaatteessa kaikkia haittavaikutuksia, joita on havaittu Actilyse-valmisteen systeemisessä käytössä (10, 20, 50 mg:n alteplaasi-injektio-pulloja käytettäessä, ks. näiden valmisteiden valmisteyhteenveto), voi ilmetä myös tukkeutuneiden katetrien hoidossa tapauksissa, joissa Actilyse (2 mg alteplaasia) saavuttaa systeemisen verenkierron (esim. verenvuoto, embolia, yliherkkyysreaktiot, alentunut

verenpaine, pahoinvointi, oksentelu, kohonnut kehon lämpötila). Farmakokineettiset tiedot kuitenkin osoittavat, että tällä annostuksella ei saavuteta fysiologisesti merkittäviä pitoisuuksia plasmassa.

Koska immuunijärjestelmään kohdistuvia haittavaikutuksia voidaan pitää annoksesta riippumattomina, ne on kopioitu systeemisen annostelun haittavaikutustiedoista. Actilyse 2 mg -valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei kuitenkaan ole havaittu immuunijärjestelmän haittavaikutuksia.

Pediatriset potilaat

Kliinisten tutkimustietojen perusteella valmisteen turvallisuusprofiili lapsipotilailla on verrattavissa aikuisilla potilailla havaittuun turvallisuusprofiiliin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

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 mikäli välttämätöntä myös synteettisiä antifibrinolyyttejä voidaan käyttää.

5. FARMAKOLOGISET TIEDOT

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, ATC-koodi: B01AD02

Vaikutusmekanismi

Alteplaasi on rekombinantti ihmisen kudostyyppin plasminogeeniaktivaattori, glykoproteiini, joka aktivoi plasminogeenin suoraan plasmiiniksi. Laskimoon annon jälkeen alteplaasi pysyy suhteellisen inaktiivina verenkierrossa. 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 α -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

Tukkeutuneet keskuslaskimoyhteydet, mukaan lukien hemodialyysissä käytettävät

Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa hoidettiin alteplaasilla yli 1 100 enimmäkseen aikuista potilasta, joilla oli viollisesti toimiva keskuslaskimokatetri. Katetrien toiminnan palautumistaso oli 74 % - 77 % yhden alteplaasiannoksen jälkeen ja 87 % - 90 % kahden annoksen jälkeen. Hemodialyysikatetreilla tehdyissä tutkimuksissa raportoitiin vastaavia palautumistasoja kun aika seuraavaan dialyysikertaan oli ≥ 2 tuntia.

Pediatriiset potilaat

Tutkimuksessa 310 lapsella katetrien toiminnan palautumistaso oli kaiken kaikkiaan 83 % korkeintaan kahden alteplaasiannoksen jälkeen eli vastaava kuin aikuisissa havaittu. Yhteensä 432 alle 17-vuotiasta potilasta on saanut keskeisissä katetripuhdistumatutkimuksissa enintään kaksi korkeintaan 2 mg:n annosta alteplaasia. Kaiken kaikkiaan turvallisuus ja teho olivat samanlaisia lapsi- ja aikuispotilailla.

5.2 Farmakokinetiikka

Alteplaasi metaboloituu pääosin maksassa ja poistuu nopeasti verenkierrosta (plasmapuhdistuma 550–680 ml/min). Fysiologisissa olosuhteissa suurin osa verenkierrossa olevasta alteplaasista sitoutuu estäjään. Muut proteiinit, mukaan lukien alteplaasin estäjät, eivät estä alteplaasin maksapuhdistumaa. Alteplaasin ja sen estäjän muodostamat kompleksit poistuvat vapaana alteplaasina. 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.

Injisoitaessa alteplaasia tukkeutuneiden keskuslaskimokatetrien korjaamiseen ohjeiden mukaisesti, alteplaasin pitoisuuden plasmassa ei odoteta saavuttavan farmakologista pitoisuutta. Jos 2 mg:n annos alteplaasia annettaisiin bolusinjektiona suoraan systeemiseen verenkiertoon (katettrin sijaan), alteplaasipitoisuus todennäköisesti palaisi havaitsemattomalle tasolle 30–60 minuutin sisällä.

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 teratogeenisia vaikutuksia annettaessa sitä suonensisäisenä infuusiona farmakologisesti tehokkaina annoksina. Kaneille alteplaasi oli embryotoksinen (sikiökuolleisuus, kasvun hidastuminen) annoksina > 3 mg/kg/päivä. Rotissa ei havaittu vaikutusta peri-postnataaliseen kehitykseen eikä lisääntymisparametreihin annoksen ollessa ≤ 10 mg/kg/päivä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine:

Arginiini

Fosforihappo (pH:n säätöön)

Polysorbaatti 80

6.2 Yhteensopimattomuudet

Käyttökuntoon saatettu liuos voidaan 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.

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

Actilyse-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa (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 ajalla 2–8 °C:ssa ja 8 tunnin ajalla 25 °C:ssa.

Mikrobiologisesti 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 jääkaapissa (2–8 °C).

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyytit ja pakkaus koot

Kuiva-aine:

2 ml:n steriloitu lasinen injektio pullo, joka on sinetöity steriilillä silikonipäällysteisellä harmaalla butyylytyypisellä tulpalla ja alumiini/muovi-repäisykapselilla.

Pakkaus koot:




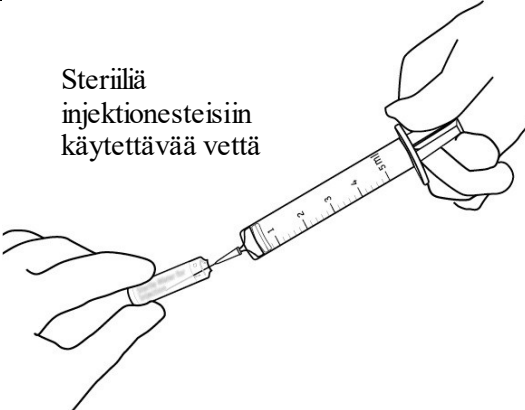
5 injektio pulloa, joissa on 93 mg injektio-/infuusiokuiva-ainetta liuosta varten

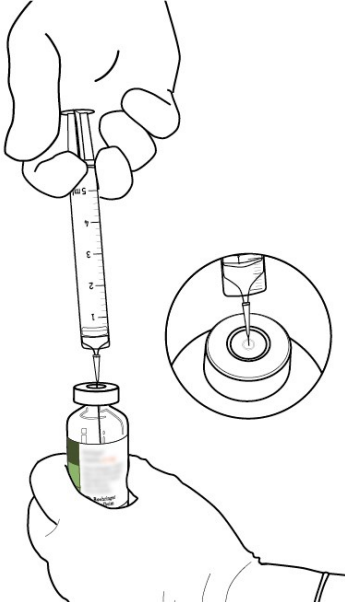
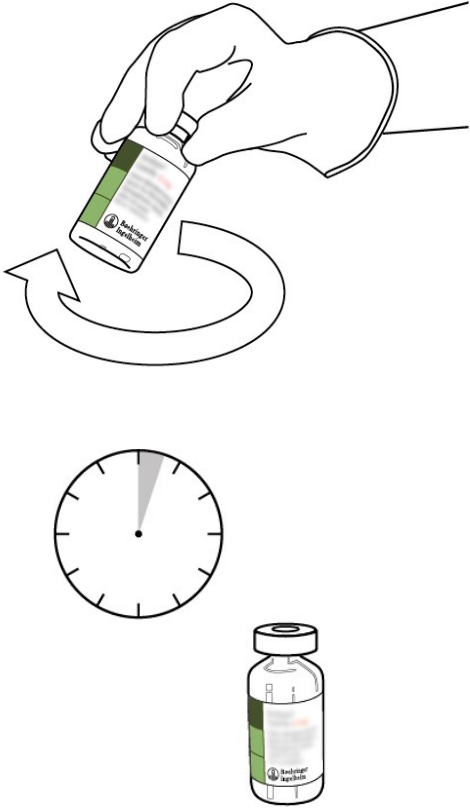
6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Alteplaasin 2 mg:n injektio pulloja ei ole tarkoitettu akuutin sydäninfarktin, akuutin keuhkoembolian tai akuutin iskeemisen aivohalvauksen hoitoon (suuresta aliannostuksen riskistä johtuen). Ainoastaan 10, 20 tai 50 mg injektio pullot on tarkoitettu näihin käyttöaiheisiin.

2 mg:n injektio pullon sisältö (sisältää ylimäärän) liuotetaan 2,2 ml:aan steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, jolloin liuoksen lopulliseksi alteplaasipitoisuudeksi tulee 1 mg/ml.

Ohjeet Actilyse 2 mg -valmisteen käyttökuntoon saattamiseen

1	Saata käyttökuntoon juuri ennen lääkkeen antamista.	
2	Poista Actilyse-kuiva-ainetta sisältävän injektiopullon muovinen repäisysuojus kääntämällä sitä ylöspäin peukalon avulla.	
3	Pyyhi injektiopullon kumitulpan pinta alkoholipyyhkeellä.	
4	Vedä aseptisesti 2,2 ml steriiliä injektioneisiin käytettävää vettä ruiskuun, jossa on riittävä mittaustarkkuus.	<p data-bbox="845 1332 1053 1422">Steriiliä injektioneisiin käytettävää vettä</p> 

5	<p>Siirrä 2,2 ml steriiliä injektioneesteisiin käytettävää vettä Actilyse-injektiopulloon työntämällä neula kohtisuoraan kumitulpan keskustan läpi. Ruiskuta liuotin suoraan kuiva-aineeseen.</p>	
6	<p>Ota käyttökuuntoon saatettua Actilyse-valmistetta 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>	
7	<p>Käyttökuuntoon saatettu liuos sisältää 1 mg/ml alteplaasia. Liuoksen tulee olla kirkasta ja väritöntä tai vaaleankeltaista, eikä se saa sisältää minkäänlaisia partikkeleita.</p>	

8	Ota tarvittava määrä liuosta käyttämällä neulaa ja ruiskua.	
9	Käytä välittömästi. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.	

Käyttökuntoon saatettu liuos injisoidaan tukkeutuneeseen keskuslaskimokatetriin. Se 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 1 mg/ml liuoksen edelleen laimentamista steriilillä injektionesteisiin käytettävällä vedellä tai yleisesti hiilihydraattipitoisten infuusioliuosten, kuten esim. glukoosiliuoksen, käyttöä ei suositella, koska käyttökuntoon saatetun liuoksen sameus lisääntyy. Actilyse-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa samaan katetriin (ei edes hepariinin kanssa).

Yhteensopimattomuudet ks. kohta 6.2.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

32898

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.11.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.3.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Actilyse 2 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 injektionsflaska med pulver innehåller:
2 mg (motsvarande 1 160 000 IE) 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. Varje färdigberedd vial kommer att ge 2 mg alteplas.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver 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 ockluderad central venkateter, inkluderande sådan som används för hemodialys.

Injektionsflaskan på 2 mg är den enda rekommenderade förpackningen av alteplas för användning för denna indikation.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Upp till 2 mg alteplas ges i en ockluderad central venkateter upp till två gånger vid varje ocklusion för att återställa funktionen hos portar, katetrar med en eller flera utgångar samt katetrar som används för hemodialys och som fungerar dåligt pga trombotisk ocklusion.

Vid denna indikation rekommenderas beredning av den färdiga lösningen till koncentrationen 1 mg/ml. Hos patienter med en kroppsvikt på 30 kg eller mer, ska totalt upp till 2 mg alteplas i 2 ml lösning ges i den ockluderade centrala veningången.

Hos patienter som väger under 30 kg, ska volymen som ges motsvara 110 % av den inre volymen i den ockluderade katetern. Den totala dosen vid varje administrering får inte överstiga 2 mg. Detta innebär att för en kateter med en inre volym om 1,0 ml ska den totala dosen av Actilyse vara 1,1 mg i 1,1 ml lösning.

Upprepad administrering

Om funktionaliteten hos den ockluderade centrala venkatetern inte återställs inom 120 minuter efter den första dosen, kan en andra dos med samma mängd ges.

Pediatrik population

Den pediatrika populationen täcks av det ovan nämnda generella doseringsschemat.

Instruktioner för upplösning av ocklusion i katetrar

Den rekonstituerade lösningen bör ges i den ockluderade centralvenskatetern och är avsedd för omedelbar användning.

Enbart 2 mg alteplas injektionsflaska ska användas vid denna indikation. Anvisningar om rekonstituering/dosering finns i avsnitt 6.6.

1. Späd innehållet i en injektionsflaska till den slutliga koncentrationen 1 mg/ml. För katetrar med större inre volym än 2 ml, kan den färdigberedda lösningen spädas vidare med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska till önskad volym. Detta innebär att den totala dosen vid en kateter med inre volym på 2,5 ml ska vara 2,0 mg Actilyse i volymen 2,5 ml.
2. Administrera lämplig dos av Actilyse i den ockluderade centrala venkatetern.
3. Undersök kateterns funktionalitet 30 minuter efter administrering, genom att försöka aspirera blod. Om katetern fungerar gå till steg 6. Om katetern är ockluderad gå till steg 4.
4. Undersök kateterns funktionalitet 120 minuter efter administrering, genom att försöka aspirera blod och kateterinnehåll. Om katetern fungerar gå till steg 6. Om katetern är ockluderad gå till steg 5.
5. Om kateterns funktionalitet inte återställs efter den första dosen, kan en andra dos med samma mängd ges. Upprepa proceduren från steg 1. Om kateterns funktionalitet inte har återställts efter den andra dosen alteplas, bör man överväga att byta ut katetern.
6. Om kateterns funktionalitet har återställts: Aspirera 4-5 ml blod hos patienter som väger 10 kg eller mer, eller 3 ml hos patienter med en kroppsvikt under 10 kg för att avlägsna Actilyse och återstående koagel och skölj katetern försiktigt med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, eller mot något hjälpämne som listas i avsnitt 6.1 eller mot gentamicin (spårrester från tillverkningen).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

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

Lämplig förpackning av alteplas skall väljas noggrant och i överensstämmelse med avsedd användning. Injektionsflaskan av alteplas 2 mg är inte lämplig vid akut hjärtinfarkt, akut lungemboli eller akut ischemisk stroke (på grund av risk för kraftig underdosering). Endast 10 mg, 20 mg eller 50 mg injektionsflaskor är indicerade vid dessa indikationer.

Samtidig administrering av heparin

Samtidig administrering av heparin och alteplas har inte visat sig förbättra chansen att kateterfunktionen återställs och rekommenderas inte. Om heparin anses nödvändigt för att förhindra reocklusion ska det ges separat efter att kateterfunktionen har återställts.

Skada på kärlväggen och kateterkollaps

Dålig funktion hos katetern kan orsakas av ett antal andra tillstånd än bildning av tromboser, såsom felaktig placering av katetern, mekaniskt fel, konstriktion av sutur och fettdeposition eller läkemedelsfällningar i katetern. På grund av risk för skador på kärlväggen eller kollaps av mjuka katetrar, måste man undvika kraftig aspiration under försöken att fastställa ocklusion i katetern. Överdrivet tryck måste också undvikas när alteplas administreras i katetern. Sådan kraft kan orsaka ruptur av katetern eller transport av koagel ut i cirkulationen.

Särskild försiktighet är nödvändig när sprutor med liten volym (≤ 1 ml) används för administreringen, särskilt om katetrar med liten volym används, som till barn.

Blödning

Den vanligaste biverkan som förknippas med alla trombolytika vid alla godkända indikationer är blödning. Alteplas har inte studerats hos patienter med ockluderade katetrar som har känd risk för blödningar som kan förknippas med användning av trombolytika. Försiktighet bör iakttagas hos patienter med pågående inre blödning eller som genomgått något av följande under de senaste 48 timmarna innan administreringen påbörjas: operation, förlossning, perkutan biopsi av inre organ eller djupa vävnader eller punktion av ett icke komprimerbart kärl. Dessutom bör försiktighet iakttagas hos patienter med trombocytopeni, andra hemostatiska avvikelser (inkluderande sekundära effekter av svår lever- eller njursjukdom) eller något tillstånd där blödning utgör en signifikant risk eller är speciellt svår att hantera pga sin belägenhet, eller har hög risk för emboliska komplikationer (t ex ventrombos i närheten av katetern). Död och permanent invaliditet har rapporterats hos patienter vid stroke och andra allvarliga blödningar hos patienter som fått farmakologiska doser av ett trombolytikum. Skulle allvarlig blödning med kritisk lokalisering (t ex intrakraniell, gastrointestinal, retroperitoneal, perikardiell) förekomma, ska behandlingen med alteplas avbrytas och läkemedlet ska avlägsnas från katetern.

Infektion

När alteplas används till patienter vars katetrar är ockluderade av infekterade tromber kan mikroorganismer frisättas i systemcirkulationen och medföra sepsis. Liksom vid alla kateteriseringar ska man vara noga med att bibehålla en aseptisk teknik och behandla med antibiotika om det är nödvändigt.

Överkänslighet

Bildning av antikroppar hos patienter som får en eller flera doser alteplas för att återställa funktionen av ockluderade centrala venkatetrar har inte studerats. Överkänslighetsreaktion som är associerad med administrering av alteplas kan orsakas av den aktiva substansen alteplas, gentamicin (spårrester från tillverkningen) eller något av hjälpämnen.

Om en allvarlig överkänslighetsreaktion uppstår, ska injektionen avbrytas och lämplig behandling omedelbart påbörjas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella interaktionsstudier har utförts med Actilyse 2 mg.

Läkemedel som påverkar koagulation/trombocytfunktion

Blödningsrisken kan öka vid samtidig behandling med kumarin-derivat, orala antikoagulantia, trombocytaggregationshämmare, ofraktionerat heparin, lågmolekylärt heparin eller andra substanser som hämmar koagulationen (före, under eller inom de första 24 timmarna efter behandling med Actilyse).

ACE-hämmare

Samtidig behandling med ACE-hämmare kan öka risken för en överkänslighetsreaktion.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av alteplas till gravida kvinnor. Icke-kliniska studier utförda med alteplas i högre doser än doser till människa visade fetal omognad och/eller embryotoxicitet sekundär till läkemedlets kända farmakologiska aktivitet. 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 okänt om alteplas utsöndras i bröstmjölk och det finns inte tillräckligt med information om alteplas utsöndras i mjölk från djur. Försiktighet ska iakttagas om Actilyse används till en ammande kvinna och ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen under de första 24 timmarna efter användning av Actilyse.

Fertilitet

Kliniska data om fertilitet är inte tillgängliga för Actilyse. Icke-kliniska studier utförda med alteplas visade inte några negativa effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Biverkningar anges nedan och klassificeras enligt frekvens och systemorganklass. Frekvensgrupperna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $\leq 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $\leq 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

I kliniska studier som undersökte behandling av ockluderade katetrar med Actilyse observerades följande biverkningar:

Organsystem	Biverkning
Infektioner och infestationer	
mindre vanliga	sepsis
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
mindre vanliga	kateterrelaterade komplikationer
sällsynta	pyrexia

Vid systemtillförsel av alteplas (d.v.s. hög dos vid tromboemboliska indikationer) har följande dosoberoende biverkningar rapporterats:

Immunsystemet	
sällsynta	överkänslighetsreaktioner (t ex hudutslag, urtikaria, bronkospasm, angioödem, hypotension, chock)*
mycket sällsynta	allvarlig anafylaxi

*Se avsnitt 4.4 och 4.5

Principiellt kan alla biverkningar som ses vid systemtillförsel av Actilyse (vid användandet av injektionsflaskor på 10 mg, 20 mg och 50 mg alteplas, se respektive SmPC) också förekomma vid behandling av ockluderade katetrar i de fall Actilyse (2 mg alteplas) når systemcirkulationen (t ex blödning, embolism, överkänslighetsreaktion, minskat blodtryck, illamående, kräkningar, förhöjd

kroppstemperatur). Dock indikerar farmakokinetiska data på att fysiologiskt relevanta plasmakoncentrationer inte uppnås vid denna dos.

Biverkningar på immunsystemet kan å andra sidan anses som dosoberoende och har därför kopierats från systemtillförsel; biverkningar på immunsystemet har dock inte observerats i kliniska studier med Actilyse 2 mg.

Pediatrisk population

Baserat på data från kliniska studier är säkerhetsprofilen för användning hos barn jämförbar med den som observerats hos vuxna.

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
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Trots en relativ fibrinspecificitet av alteplas kan signifikant minskade halter av fibrinogen och andra koagulationsfaktorer förekomma efter överdosering.

Behandling

Efter avslutad behandling är det vanligen tillräckligt att avvakta normal återbildning av koagulationsfaktorer. Vid svårare blödningskomplikationer 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: B01AD02

Verkningsmekanism

Alteplas är en rekombinant human vävnadsplasminogenaktivator, ett glukoprotein, som aktiverar plasminogen till plasmin. Efter intravenös 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

Trombolytisk behandling av ockluderad central venkateter, inkluderande sådan som används för hemodialys

I två kliniska studier har mer än 1100 patienter, främst vuxna, med dåligt fungerande centrala venkatetrar behandlats med alteplas. Graden av återställd kateterfunktion låg mellan 74 % och 77 % efter en dos och mellan 87 % och 90 % efter två doser alteplas. I studier med hemodialys-katetrar med behandlingstider varierande från ≥ 2 timmar till nästa dialysbehandling, rapporterades liknande resultat.

Pediatrik population

I en studie på 310 barn återställdes kateterfunktionen hos 83 % efter upp till två doser alteplas, vilket var likartat som resultaten hos vuxna. Totalt har 432 patienter under 17 års ålder fått en dos av upp till 2 mg alteplas vid upp till två tillfällen i pivotala studier av ockluderade katetrar. Resultat beträffande säkerhet och effekt var likartade hos barn och vuxna patienter.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Eliminationen av alteplas från blodbanan är snabb, och sker huvudsakligen via metabolism i levern (plasmaclearance 550-680 ml/min). Under fysiologiska förhållanden är alteplas i cirkulationen till största delen bundet till hämmare. Leverclearance av alteplas hindras inte av förekomst av andra proteiner, inklusive alteplashämmare. Komplex av alteplas och dess hämmare elimineras som fritt alteplas. Den dominerande halveringstiden i plasma $t_{1/2\alpha}$ är kort, 4-5 min. vilket medför att mindre än 10 % av ursprungskoncentrationen i plasma återstår 20 minuter efter avslutad infusion. En terminal halveringstid $t_{1/2\beta}$ på cirka 40 minuter har uppmätts, vilket speglar eliminationen från perifera vävnader.

När alteplas ges vid rensning av ockluderade katetrar förväntas inte plasmanivåer av alteplas nå farmakologiska koncentrationer. Om en dos på 2 mg alteplas skulle administreras via en bolusinjektion direkt i systemcirkulationen (i stället för i katetern), förväntas plasmanivåerna återgå till icke mätbar nivå inom 30-60 minuter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De subkroniska toxicitetsstudierna på råttor 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 råttor vid doser upp till 10 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver:

Arginin

Fosforsyra, (för pH-justering)

Polysorbat 80

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 eftersom det inte kan uteslutas att grumlighet förekommer i den rekonstituerade lösningen.

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 (detta gäller även heparin).

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år

Rekonstituerad lösning

Den rekonstituerade lösningen har visats 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 i kylskåp (2–8 °C)

Förvaringsanvisningar efter rekonstituering av läkemedlet finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver:

Injektionsflaskor 2 ml av steriliserat glas, förseglade med grå silikoniserad butyl-gummipropp och aluminium/plastförslutning.

Förpackningsstorlekar


5 injektionsflaskor med 93 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning



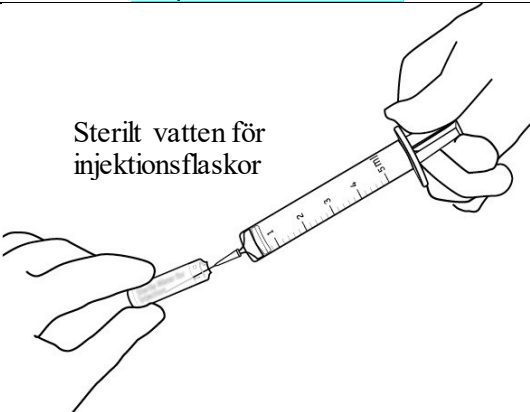
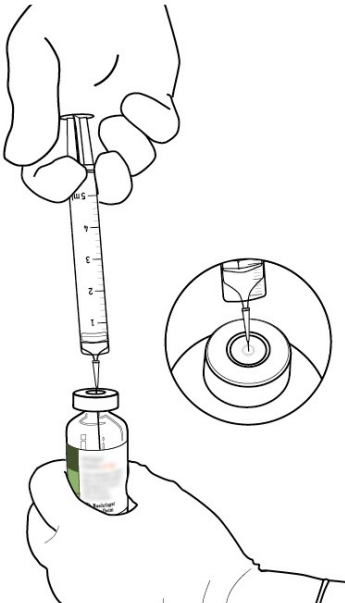
6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

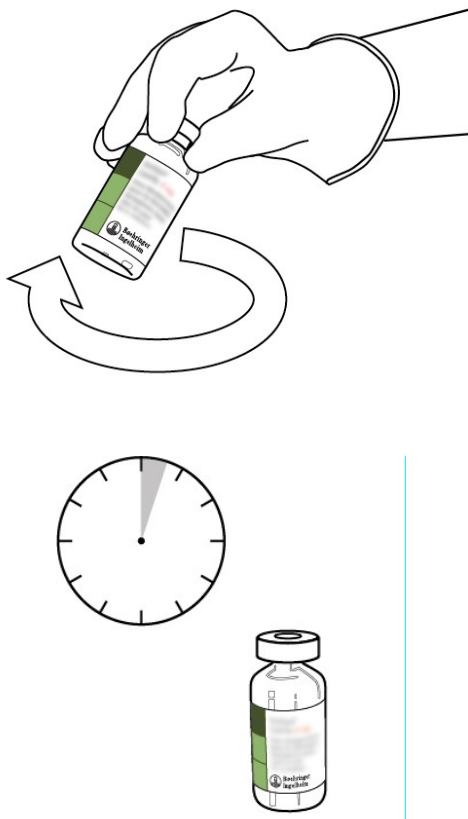
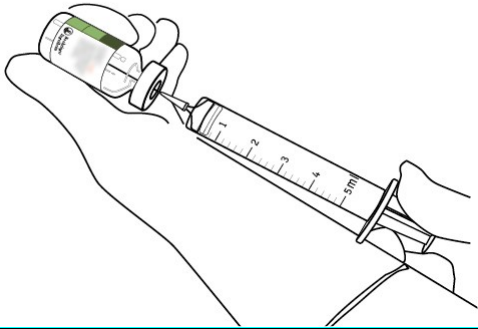
Injektionsflaskan på 2 mg med alteplas är inte lämplig för användning vid hjärtinfarkt, akut lungemboli eller akut ischemisk stroke (på grund av risk för kraftig underdosering). Endast injektionsflaskor på 10, 20 och 50 mg är indicerade för dessa indikationer.

Injektionsflaskan på 2 mg (tillhandahållen med ett överskott) ska spädas med 2,2 ml sterilt vatten för injektionsvätskor för att erhålla en slutlig koncentration av 1 mg alteplas per ml.

Anvisningar för rekonstituering av Actilyse

1	Rekonstituera omedelbart före administrering.		
---	---	---	--

2	Ta av skyddslocket från injektionsflaskan med Actilyse pulver genom att snäppa upp det med tummen.	
3	Torka injektionsflaskans gummipropp med en sprittork.	
4	Dra upp 2,2 ml sterilt vatten för injektionsvätskor med en spruta med lämplig mätnoggrannhet under aseptiska förhållanden.	<p data-bbox="858 1048 1056 1108">Sterilt vatten för injektionsflaskor</p> 
5	Överför de 2,2 ml sterilt vatten för injektionsvätskor till injektionsflaskan med Actilyse genom att föra in nålen vertikalt i mitten av gummiproppen och rikta strålen in i pulvret.	

6	<p>Ta injektionsflaskan med rekonstituerat Actilyse och snurra den försiktigt för att lösa upp eventuellt kvarvarande pulver, men skaka inte eftersom detta leder till skumbildning.</p> <p>Vid förekomst av luftbubblor, låt vätskan stå i några minuter så att de hinner försvinna.</p>	
7	<p>Den rekonstituerade lösningen består av 1 mg/ml alteplas. Den ska vara klar och färglös till ljus gul och ska inte innehålla några partiklar.</p>	
8	<p>Dra upp den mängd som behövs med en nål och spruta.</p>	
9	<p>Använd omedelbart. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras i enlighet med gällande föreskrifter.</p>	

Rekonstituerad lösning ska därefter fyllas i den ockluderade centrala venkatetern. Vätskan kan spädas vidare med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska till en lägsta koncentration av 0,2 mg/ml eftersom det inte kan uteslutas att grumlighet förekommer i den rekonstituerade lösningen. Ytterligare spädning av den 1 mg/ml rekonstituerade lösningen med sterilt vatten för injektionsvätskor eller infusionslösningar med kolhydrater, t ex glukos, rekommenderas inte på grund av ökad grumlighet i den rekonstituerade lösningen. Actilyse ska inte ges tillsammans med andra läkemedel i samma kateter (detta gäller även heparin).

För inkompatibiliteter, se avsnitt 6.2.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32898

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

16.11.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.3.2022