

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Actilyse injektio/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 injektiopullo, 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.

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 varmistuttava 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 mahdollisimman pian oireiden alkamisen jälkeen. Annostuksessa noudatetaan seuraavia ohjeita.

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

Actilyse-injektiopullo	10 mg	20 mg	50 mg
	Kuiva-aineeseen lisättävän injektioneesteisiin käytettävän veden määrä (ml):		
Lopullinen vahvuus (a) alteplaasia 1 mg/ml	10	20	50
(b) alteplaasia 2 mg/ml	5	10	25

Käyttövalmis Actilyse-infusioneste annetaan laskimoon. Se voidaan edelleen laimentaa steriilillä injektioneesteisiin käytettävällä natriumkloridiliuoksella 9 mg/ml (0,9 %) enintään pitoisuuteen 0,2 mg/ml. Käyttövalmiin liuoksen laimentamista steriilillä injektioneesteisiin käytettävällä vedellä tai hiilihydraatti-pitoisten infuusoliuosten, kuten esim. glukoosiliuoksen, käyttöä ei suositella. Actilyse-infusionestettä ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa samaan infuusiopulloon eikä samaan katetriin (ei edes hepariinin kanssa). Tarkemmat käyttö- ja käsittelyohjeet ks. kohdat 6.2 ja 6.6.

Tietoja käytöstä lasten ja nuorten lääkkeeksi on vähän. Actilyse-valmiste on vasta-aiheinen akuutin aivohalvauksen hoidossa lapsilla ja nuorilla (ks. kohta 4.3).

Sydäninfarkti

- a) 90 minuutin (nopeutettu) anto sydäninfarktipotilaille, joiden hoito voidaan aloittaa 6 tunnin kuluessa oireiden alkamisesta:

	Alteplaasipitoisuus 1 mg/ml	Alteplaasipitoisuus 2 mg/ml
	ml	ml
15 mg i.v. boluksena	15	7,5
50 mg i.v. infusiona ensimmäisen 30 minuutin aikana	50	25
Sen jälkeen annetaan 35 mg i.v. infusiona 60 min aikana, kunnes maksimiannos 100 mg on annettu	35	17,5

Alle 65 kg painavien potilaiden annos määritetään painon mukaan seuraavan taulukon mukaisesti:

	Alteplaasipitoisuus 1 mg/ml	Alteplaasipitoisuus 2 mg/ml
	ml	ml
15 mg i.v. boluksena	15	7,5
	ml/kg	ml/kg
0,75 mg/kg (enintään 50 mg) i.v.infuusiona 30 min aikana	0,75	0,375
Sen jälkeen annetaan 0,5 mg/kg (enintään 35 mg) i.v. infuusiona 60 min aikana	0,5	0,25

b) 3 tunnin anto potilaille, joiden hoito voidaan aloittaa 6 - 12 tunnin kuluessa oireiden alkamisesta:

	Alteplaasipitoisuus 1 mg/ml	Alteplaasipitoisuus 2 mg/ml
	ml	ml
10 mg i.v. boluksena	10	5
50 mg i.v. infuusiona ensimmäisen tunnin aikana	50	25
	ml/30 min	ml/30 min
Sen jälkeen i.v. infuusiota jatketaan nopeudella 10 mg/30min, kunnes maksimiannos 100 mg on annettu 3 tunnin aikana	10	5

Alle 65 kg painavien potilaiden kokonaisannos ei saa ylittää 1,5 mg/kg.

Alteplaasin enimmäisannos on 100 mg.

Lisähoito:

Antitromboottista lisälääkitystä suositellaan nykyisten kansainvälisten hoitosuositusten mukaisesti ST-nousuinfarktipotilaille; asetyylisalisyylihappolääkitys tulisi aloittaa mahdollisimman pian oireiden alkamisen jälkeen ja sitä pitäisi jatkaa elinikäisenä hoitona ellei sen käyttö ole vasta-aiheista.

Keuhkoembolia

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

	Alteplaasipitoisuus 1 mg/ml	Alteplaasipitoisuus 2 mg/ml
	ml	ml
10 mg i.v. boluksena 1-2 minuutin aikana	10	5
90 mg i.v. infuusiona seuraavien 2 tunnin aikana	90	45

Alle 65 kg painavien potilaiden kokonaisannos ei saa ylittää 1,5 mg/kg.

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).

Akuutti iskeeminen aivohalvaus

Hoidon saa aloittaa ainoastaan lääkäri, jolla on koulutusta ja kokemusta neurovaskulaarisesta hoidosta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Lääkärin on oltava vastuussa hoidosta ja sen seurannasta.

Suosittelava annos on 0,9 mg alteplaasia painokiloa kohti (enintään 90 mg) laskimonsisäisenä infusiona 60 minuutin aikana siten, että hoito aloitetaan 10 % kokonaisannoksesta sisältävällä laskimonsisäisellä boluksella.

Hoito on aloitettava niin pian kuin mahdollista 4,5 tunnin kuluessa oireiden alkamisesta. Hyöty-riskisuhde on negatiivinen kun Actilyse-hoito aloitetaan yli 4,5 tuntia aivohalvausoireiden alkamisen jälkeen, joten hoitoa ei pidä aloittaa (ks. kohta 5.1).

Lisähoito:

Tämän hoidon turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole riittävästi tutkittu annettaessa hepariinia ja asetyylisalisyylihappoa samanaikaisesti ensimmäisen 24 tunnin aikana oireiden alkamisesta. Asetyylisalisyylihapon tai laskimonsisäisen hepariinin käyttöä pitää välttää ensimmäisen 24 tunnin aikana Actilyse-hoidon jälkeen. Jos hepariinia tarvitaan muiden käyttöaiheiden vuoksi (kuten syvän laskimotromboosin ehkäisyyn) annos ei saa ylittää ihon alle annettuna 10000 kansainvälistä yksikköä vuorokaudessa.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Lisäksi vasta-aiheena akuutissa sydäninfarktissa, akuutissa 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
- oraalista antikoagulanttihoitoa (esim. varfariini) saavat potilaat
- 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, valtimonpullistuma, 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 3 tunnin sisällä

Lisäksi vasta-aiheena akuutissa 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 3 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 oireet tai oireet 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/mm³
- systolinen verenpaine > 185 tai diastolinen verenpaine > 110 mmHg tai jos verenpaineen alentamiseksi näihin rajoihin tarvitaan aggressiivista hoitoa (laskimonsisäinen lääkehoito)
- veren glukoosipitoisuus < 50 tai > 400 mg/dl

Käyttö lapsilla ja nuorilla

Actilyse-valmistetta ei pidä käyttää akuutin aivohalvauksen hoitoon alle 18-vuotiailla lapsipotilaille.

Käyttö iäkkäillä

Actilyse-hoitoa ei pidä käyttää akuutin aivohalvauksen hoitoon yli 80-vuotiaille.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet akuutissa sydäninfarktissa, akuutissa keuhkoemboliassa ja akuutissa iskeemisessä aivohalvauksessa:

Trombolyyttinen/fibrinolyttinen hoito vaatii riittävää seuranta. Actilyse-valmistetta saavat käyttää ainoastaan lääkärin, joilla on koulutusta ja kokemusta trombolyttisistä hoidoista ja mahdollisuus hoidon seurantaan. Actilyse-valmistetta annettaessa suositellaan kaikissa tilanteissa normaalin ensiapuvälineistön ja -lääkityksen saatavilla oloa.

Iäkkäillä potilailla kallonsisäisen verenvuodon riski on lisääntynyt, siksi näillä potilailla hyöty-riskisuhde pitää arvioida tarkkaan.

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

Kuten kaikkia trombolyyttisiä aineita myös alteplaasia 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.

Jäykkien katetrien käyttöä pitää välttää.

Akuutin sydäninfarktin 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.

Actilyse-infuusionesteen toistuvasta annosta on vain rajoitetusti kliinistä kokemusta. Sen ei kuitenkaan uskota aiheuttavan anafylaktisia reaktioita. Jos potilaalla ilmenee anafylaktoidinen reaktio, infuusio pitää lopettaa ja aloittaa oireenmukainen hoito.

Hyöty-riskiarviointi pitää tehdä huolellisesti etenkin potilaille, joilla systolinen verenpaine on > 160 mmHg.

GPIIb/IIIa antagonistit:

Samanaikainen GPIIb- ja IIIa-antagonistien käyttö lisää vuotoriskiä.

Akuutin keuhkoembolian hoitoon liittyvät lisävaroitukset ja varotoimet:

Kuten akuutti sydäninfarkti (ks. yllä).

Akuutin iskeemisen aivohalvauksen hoitoon liittyvät lisävaroitukset ja varotoimet:

Käyttöön liittyvät varotoimet:

Hoidon saa aloittaa ainoastaan lääkäri, jolla on koulutusta ja kokemusta neurovaskulaarisesta hoidosta. Lääkärin on oltava vastuussa hoidosta ja sen seurannasta.

Erityisvaroitukset / tilanteet, joissa hyöty-riskisuhde on alentunut:

Actilyse-valmisteella hoidettavilla akuuttia iskeemistä aivohalvausta sairastavilla potilaille 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
- pieni oireeton aivoverisuonten pullistuma
- pidempi aika aivohalvausoireiden alkamisen ja hoitoon pääsyn välillä pienentää kliinistä kokonaishyötyä ja saattaa olla yhteydessä suurentuneeseen kallonsisäisen verenvuodon ja kuoleman riskiin verrattuna potilaisiin, joita hoidetaan aikaisemmin. Tämän vuoksi Actilyse-valmisteen antoa ei saa viivästyttää.
- niillä potilaille, jotka ovat saaneet asetyylisalisyylihappoa (ASA), saattaa olla suurempi aivojen sisäisen verenvuodon riski, etenkin jos Actilyse-hoito viivästyy.

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.

Terapeuttinen hyöty on alentunut potilailla, joilla on aiemmin ollut aivohalvaus tai joilla tiedetään olevaan kontrolloimaton 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-riskisuhte pitää arvioida huolellisesti.

Aivohalvauspotilailla hyvien tulosten todennäköisyys laskee iän ja aivohalvauksen vaikeusasteen kasvaessa sekä jos veren sokeripitoisuus on antohetkellä kohonnut. Tällöin vaikean vammautumisen tai kuoleman tai merkittävien kallonsisäisten verenvuotojen todennäköisyys kasvaa hoidosta huolimatta. Yli 80-vuotiaita potilaita, vaikeaa aivohalvausta sairastavia potilaita (kliinisesti ja/tai asianmukaisilla kuvantamistutkimuksilla vahvistettu) sekä potilaita, joilla veren glukoosipitoisuus on < 50 mg/dl tai > 400 mg/dl lähtötasolla, ei saa hoitaa Actilyse-valmisteella (ks. kohta 4.3).

ECASS III –tutkimuksesta ja yhdistetyistä analyyseistä saadut tulokset viittaavat siihen, että kliininen kokonaishyöty pienenee iäkkäillä iän myötä verrattuna nuorempiin potilaisiin. Actilyse-valmisteella saadut hyödyt näyttävät vähenevän ja kuolleisuusriksi näyttää kasvavan iän myötä.

Muut erityisvaroitukset:

Iskeemisen alueen läpivirtauksen palautuminen saattaa aiheuttaa aivoedeemaa infarktoituneella alueella. Lisääntyneen verenvuotoriskin vuoksi verihutiuleiden 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-valmisteiden ja akuutin sydäninfarktin hoidossa yleisesti käytettyjen lääkkeiden kanssa ei ole tehty.

Kumariinijohdosten, oraalisten antikoagulanttien, verihutiuleiden 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-estäjien samanaikainen käyttö voi lisätä anafylaktoidisten reaktioiden esiintymisriskiä.

Tapauksissa, joissa ko. reaktioita on kuvattu, suhteellisen suuri osuus potilaista sai samanaikaisesti ACE-estäjiä.

Samanaikainen GPIIb- ja IIIa-antagonistien käyttö lisää vuotoriskiä.

4.6. Raskaus ja imetys

Alteplaasin käytöstä raskauden ja imetyksen aikana on hyvin vähän kokemuksia. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Akuuteissa, henkeäuhkaavissa tilanteissa mahdollinen hyöty ja riski pitää punnita tarkkaan. Ei tiedetä erittykö alteplaasi äidinmaitoon.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen

4.8. Haittavaikutukset

Haittavaikutusten esiintymistiheys on kuvattu käyttäen MedDRA:n esiintyvyyssmallia*.

*MedDRA:n esiintyvyyssmalli:

hyvin yleinen > 1/10

yleinen > 1/100, ≤ 1/10

melko harvinainen > 1/1000, ≤ 1/100

harvinainen > 1/10000, ≤ 1/1000

hyvin harvinainen ≤ 1/10000, yksittäiset raportit mukaan lukien

tuntematon (ei voida arvioida käytettävissä olevan tiedon perusteella)

Haittavaikutukset akuutin sydäninfarktin, akuutin keuhkoembolian ja akuutin iskeemisen aivohalvauksen hoidossa:

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

Verenvuoto

Tavallisin Actilyse-hoitoon liittyvä haittavaikutus on verenvuoto, mikä johtaa hematokriitti- ja/tai hemoglobiiniarvojen laskuun.

Hyvin yleinen:	verenvuoto vaurioituneista verisuonista (kuten verenpurkauma) verenvuoto injektiokohdassa (verenvuoto pistoskohdassa, verenpurkauma katetrin paikassa, verenvuoto katetrin paikassa)
Yleinen:	kallonsisäinen verenvuoto (kuten aivoverenvuoto, verenpurkauma aivoissa, aivohalvaus johon liittyy verenvuoto, kallonsisäinen verenpurkauma, subaraknoidaalinen verenvuoto) akuutin iskeemisen aivohalvauksen hoidossa. Symptomaattinen kallonsisäinen verenvuoto on merkittävin haittavaikutus akuutin iskeemisen aivohalvauksen hoidossa (jopa 10 % potilaista, ilman että se lisäisi yleistä kuolleisuutta tai yhdistettyä kokonaiskuolleisuutta ja vakavaa vammautumista, mRS- asteikolla (Modified Rankin Scale) 5 tai 6) verenvuoto hengityselimiin (nieluverenvuoto, nenäverenvuoto, veriyskös) mahasuolikanavan verenvuoto (kuten mahaverenvuoto, mahahaavaverenvuoto, verenvuoto peräsuolesta, verioksennus, veriripuli, suuverenvuoto, ienverenvuoto) mustelma verenvuoto virtsa- ja sukupuolielimiin (kuten verivirtsaisuus, virtsatieverenvuoto) verensiirron tarve
Melko harvinainen:	kallonsisäinen verenvuoto (kuten aivoverenvuoto, verenpurkauma aivoissa, aivohalvaus johon liittyy verenvuoto, kallonsisäinen verenpurkauma, subaraknoidaalinen verenvuoto) akuutin sydäninfarktin ja akuutin keuhkoembolian hoidossa korvaverenvuoto sydänpussin verenkeräytymä vatsakalvontakainen verenvuoto (kuten vatsakalvontakainen verenpurkauma)
Harvinainen:	verenvuoto parenkyyimielimiin (kuten maksaverenvuoto, keuhkoverenvuoto)

Hyvin harvinainen: silmäverenvuoto

Kuolemantapauksia ja pysyvää vammautumista on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet aivohalvauksen (kallonsisäinen verenvuoto mukaanlukien) ja jonkun muun vakavan vuotohäiriön.

Vakavan verenvuodon, erityisesti aivoverenvuodon ilmaantuessa fibrinolyttinen hoito on keskeytettävä. 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 vajaus ja painamalla suonta. Protamiinisulfaatin antoa pitää harkita, jos hepariinia on annettu 4 tunnin sisällä vuodon alkamisesta. Niille harvoille potilaille, joilla em. konservatiivisella hoidolla ei aikaan-saada 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-infuusiolla pyritään, on 1 g/l. Viimeisenä vaihtoehtona voidaan käyttää synteettisiä antifibrinolyttisiä aineita.

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen: yliherkkyysoireet / anafylaktoidiset reaktiot (esim. allergiset reaktiot ihottuma, nokkosrokko, keuhkoputkien supistuminen, angioedeema, hypotensio, shokki ja muut allergisiin reaktioihin liittyvät oireet mukaan lukien)

Hyvin harvinainen: vakava anafylaksia

Actilyse-valmisteelle on havaittu muodostuvan pieniä määriä vasta-aineita harvoissa ohimenevissä tapauksissa. Havainnon kliininen merkitys on epäselvä.

Hermosto

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.

Sydän

Kuten muillakin trombolyyttisillä aineilla, sydäninfarktin ja/tai trombolyyttihoidon seurauksena on raportoitu seuraavia tapahtumia:

Hyvin yleinen: toistuva iskemia/angiina, hypotonia ja sydämen vajaatoiminta / keuhkoedeema, reperfuusioarytmiat [kuten rytmihäiriö, lisälyönnit, eteis-kammiokatkos (ensimmäisen asteen katkoksesta täydelliseen katkokseen), eteisvärinä/leptus, bradykardia, takykardia, kammioarytmia, kammiotakykardia/värinä, elektromekaaninen dissosiaatio (EMD)]

Yleinen: sydänpysähdys, kardiogeeninen shokki ja uusintainfarkti

Melko harvinainen: hiippaläpän vuoto, keuhkoembolia, muu systeeminen embolia/aivoembolia, kammioväliseinän aukko

Nämä sydäntapahtumat voivat olla henkeä uhkaavia ja saattavat johtaa kuolemaan.

Verisuonisto

Melko harvinainen: embolisaatio (tromboottinen embolisaatio), joka voi johtaa vastaaviin seurauksiin kohde-elimissä

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: pahoinvointi, oksentelu

Tutkimukset

Hyvin yleinen: verenpaineen lasku

Yleinen: lämmönnousu

Vammat ja myrkytykset

Harvinainen: rasvaembolisaatio (kolesterolikide-embolisaatio), joka voi johtaa vastaaviin seurauksiin kohde-elimissä

4.9. Yliannostus

Alteplaasin suhteellisesta fibriiniselektiivisyydestä huolimatta yliannostus voi johtaa kliinisesti merkittävään fibrinogeenin ja muiden hyyttymistekijöiden vähenemiseen. Useimmissa tapauksissa riittää, että hoidon keskeyttämisen jälkeen odotetaan hyyttymistekijöiden fysiologista palautumista. Jos kuitenkin vakava verenvuoto ilmenee, suositellaan tuorepakastetun plasman (jääplasma) tai tuoreveren antoa ja jos välttämätöntä myös synteettisiä antifibrinolyyttejä voidaan käyttää.

5. FARMAKOLOGISET TIEDOT

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkkeaineet, ATC-koodi: B01AD02

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 fibriiniin. Sitouduttuaan fibriiniin alteplaasi aktivoituu ja muuttaa plasminogeenin plasmiiniksi, joka liuottaa fibriinihyyttymän.

Annoksella 100 mg verenkierron fibrinogeenitasot laskevat alteplaasin suhteellisesta fibriiniselektiivisyydestä 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.

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.

α -hydroksibutyaattidehydrogenaasin (HBDH) vapautuminen vähenee. Sydämen kammiotoiminta kokonaisuudessaan samoin kuin alueellinen seinämän liike heikkenee trombolyyssipotilailla vähemmän kuin potilailla, jotka eivät ole saaneet trombolyyttistä hoitoa.

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.

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.

Akuutti aivohalvaus

Kahdessa USA:ssa tehdyssä tutkimuksessa (NINDS A/B) merkittävästi 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 päätapahtuma oli vammautuminen 90 vuorokauden kohdalla. Tulokset jaettiin kahtia suotuisiin (mRS-asteikolla 0-1) ja epäsuotuisiin (mRS-asteikolla 2-6). Yhteensä satunnaistettiin 821 potilasta (418 alteplaaasi/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). Oireisen kallonsisäisen verenvuodon ilmaantuvuus oli korkeampi alteplaasiryhmässä kuin lumelääkeryhmässä (27,0 % vs 17,6%, p=0,0012). Kuolleisuus oli alhainen eikä eronnut merkittävästi 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 kokonaishyödyn 3-4,5 tunnin aikaikkunassa, kun taas yhdistetyt tiedot viittaavat siihen, että alteplaasin kliininen kokonaishyöty 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 kokeellisessa 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.

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 mg/kg/päivä. Rotissa ei havaittu vaikutusta peri-postnataaliseen kehitykseen eikä lisääntymisparametreihin annoksen ollessa ≤ 10 mg/kg/päivä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Injektio/infuusiokuiva-aine:

Arginiini
Fosforihappo, laimea
polysorbaatti 80

Liuotin:

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Käyttövalmiin liuoksen pH on $7,3 \pm 0,5$.

6.2. Yhteensopimattomuudet

Käyttövalmis liuos voidaan laimentaa steriilillä injektionesteisiin käytettävällä natriumkloridiliuoksella 9 mg/ml (0,9 %) enintään pitoisuuteen 0,2 mg/ml.

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

Actilyse-infuusionestettä ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa samaan infuusioliuokseen eikä infusoida samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa yhteisellä kanyylilla (ei edes hepariinin kanssa).

6.3. Kesto aika

10 mg, 20 mg ja 50 mg pakkauskoot: 3 vuotta.

Suosittelaaan käytettäväksi heti käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen. Säilyvyys on osoitettu enimmillään 24 tunnin ajalla 2-8 °C:ssa ja 8 tunnin ajalla 25 °C:ssa.

6.4. Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10 mg, 20 mg ja 50 mg pakkauskoot: Säilytä alle 25 °C.

Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteiden säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5. Pakkaustyypit ja pakkauskoot

Kuiva-aine:

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

Liuotin:

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

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

Pakkauskoot:

10 mg:

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

1 10 ml:n injektio-pullo injektionesteisiin käytettävää vettä

20 mg:

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

1 20 ml:n injektio-pullo injektionesteisiin käytettävää vettä

1 siirtokanyyli

50 mg:

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

1 50 ml:n injektio-pullo injektionesteisiin käytettävää vettä

1 siirtokanyyli

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Haluttaessa käyttövalmis 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 pakkauksissa käytetään ruiskua.

Haluttaessa käyttövalmis liuos, jonka alteplaasipitoisuus on 2 mg/ml, vain puolet liuotinmäärästä käytetään. Näissä tapauksissa tarvittava määrä liuotinta siirretään aina ruiskulla Actilyse kuiva-ainepulloon.

Taulukko, jossa on annettu jokaista pakkauskokoa koskevat liuotinainemäärät käyttövalmiiden liuoksien tekemiseksi, on kohdassa 4.2.

Kun valmiste sekoitetaan käyttövalmiiksi käyttäen siihen tarkoitettua määrää kuiva-ainetta ja liuotinta, seosta pitää ravistaa varoen kunnes se on täysin liuennut. Voimakasta ravistamista pitää välttää, jotta ei muodostu vaahtoa.

Käyttövalmis liuos on kirkas ja väritön tai vaaleankeltainen liuos. Ennen antoa se tulisi tarkistaa visuaalisesti partikkelien ja värin suhteen.

Käyttövalmis liuos on tarkoitettu kertakäyttöön. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9969

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.4.1989/26.4.2004

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.12.2011