

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Actilyse 2 mg injektio/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 injektio, 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.

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

Tukkeutuneiden keskuslaskimokatetrien, myös hemodialyysissä käytettävien katetrien, trombolyyttinen hoito

Vain 2 mg:n injektio, jossa on kuiva-ainetta sisältää:

4.2 Annostus ja antotapa

Actilyse tulee antaa mahdollisimman pian oireiden alkamisen jälkeen. Annostuksessa noudatetaan seuraavia ohjeita.

Annostus

Yhtä tukkeumaa kohden voidaan käyttää 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 toimimattomaan keskuslaskimokatetriin 2 mg:n kokonaisannos alteplaasia 2 ml:ssa käyttövalmista liuosta.

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

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

Katetrien puhdistusmenetelmä

Käyttövalmis liuos injisoidaan tukkeutuneeseen keskuslaskimokatetriin.

Ainoastaan alteplaasin 2 mg:n injektiopullo on tarkoitettu tähän käyttötarkoitukseen. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet käyttövalmiiksi saattamisesta ennen annostelua.

1. Sekoita injektiopullon sisältö käyttövalmiiksi niin, että sen alteplaasipitoisuus on 1 mg/ml. Jos katetrin lumenin tilavuus on suurempi kuin 2 ml, käyttövalmis liuos voidaan vielä laimentaa steriilillä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella halutun tilavuiseksi. 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 toimimattomaan 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 laite ei toimi toisenkaan annoksen jälkeen, harkitse laitteen 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 apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

2 mg:n injektiopulloja ei ole tarkoitettu käyttöön sydäninfarktissa, keuhkoemboliassa tai akuutissa iskeemisessä aivohalvauksessa (suuresta aliannostuksen riskistä johtuen). Ainoastaan 10, 20 tai 50 mg injektiopullot on tarkoitettu näihin käyttöaiheisiin.

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet tukkeutuneiden keskuslaskimokatetrien, myös hemodialyysiin käytettävien katetrien, hoidossa:

Yleiset:

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

Katetrin toimimattomuus voi johtua monista muista tekijöistä kuin veritulpista, kuten katetrin virheasennosta, mekaanisesta viasta, ompeleen kuroumasta, ja lipidi- tai lääkesaostumista katetrin lumenissa. Verisuonen seinämän vaurion tai pehmeäseinämäisten katetrien kokoon painumisen riskin vuoksi rajua imua ei suositella katetrin avausyrityksiin. Liiallista painetta tulee välttää injisoitaessa Actilyse -valmistetta 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. Actilyse -valmistetta 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 48 tunnin sisällä ollut jokin seuraavista: leikkaus, synnytys, perkutaaninen koepalan otto sisäelimestä tai syvistä kudoksista tai ei-puristettavien suonten punktio. Lisäksi varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on trombosytopenia, 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), Actilyse -hoito tulee lopettaa ja lääke poistaa katetrasta.

Tulehdus:

Actilyse -valmisteen 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.

Uudelleenanto:

Potilaille voidaan antaa yhtä tukkeumaa kohti enintään kaksi korkeintaan 2 mg:n alteplaasiannosta. Jos katetri ei ala toimia, muita syitä toimimattomuudelle tulisi etsiä. Myöhempiä tukoksia voi hoitaa samalla tavalla, tosin toistuvat tukokset voivat olla merkki siitä, että katetri tulee vaihtaa. Vastaineiden muodostumista potilailla, jotka ovat saaneet yhden tai useamman annoksen alteplaasia tukkeutuneiden keskuslaskimokatetrien korjaamiseen, ei ole tutkittu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kumariinijohdosten, oraalisten antikoagulanttien, verihiihtaleiden 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-estäjien samanaikainen käyttö voi lisätä anafylaktoidisten reaktioiden esiintymisriskiä. Tapauksissa, joissa ko. reaktioita on kuvattu, suhteellisen suuri osuus potilaista sai samanaikaisesti ACE-estäjiä.

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 tulee punnita tarkkaan.

Ei tiedetä erittykö alteplaasi äidinmaitoon.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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 arviointiin).

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

Infektiot

Melko harvinainen: sepsis

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen: katetriin liittyvät komplikaatiot

Harvinainen: kuume

Yleisesti kaikki hättävähäikutukset, joita on havaittu Actilysen systeemisessä käytössä (10, 20, 50 mg alteplaasia), voivat ilmetä myös tukkeutuneiden katetrioiden hoidossa tapauksissa, joissa Actilyse (2 mg alteplaasia) saavuttaa systeemisen verenkierron (esim. verenvuoto, embolia, yliherkkyyshäikutiot/anafylaktoidiset häikutiot, alentunut verenpaine, pahoinvointi, oksentelu, kohonnut kehon lämpötila).

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET TIEDOT

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, ATC-koodi: B01AD02

Alteplaasi on 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 fibriinihyytymän.

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.

Tukkeutuneet keskuslaskimoyhteydet, mukaan lukien hemodialyysissä käytettävät

Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa hoidettiin alteplaasilla yli 1 100 enimmäkseen aikuista potilasta, joilla oli viallisesti toimiva keskuslaskimokatetri. Katetrioiden 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.

Tutkimuksessa 310 lapsella katetrioiden toiminnan palautumistaso oli kaiken kaikkiaan 83 % korkeintaan kahden alteplaasiannoksen jälkeen eli vastaava kuin aikuisissa havaittu. Yhteensä 432 alle 17-vuotiasta potilasta on saanut keskeisissä katetripuhdistamatutkimuksissa 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). 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.

Annettaessa Actilyse -valmistetta toimimattomien 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 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

Kuiva-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 (ei edes hepariinin kanssa).

6.3 Kesto aika

2 mg pakkauskoko: 3 vuotta

Suosittelaa 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.

2 mg pakkausko: Säilytä jääkaapissa (2 – 8 °C).

Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkausko

Kuiva-aine:

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

Liutin:

2 mg:n pakkausissa injektionesteisiin käytettävä vesi on pakattu 5 ml:n steriileihin

lasiampulleihin. Injektio-pullot on sinetöity kumitulpilla sekä alumiini/muovi-repäsyaapseilla.

Pakkausko:

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

5 ampullia, joissa on 2,2 ml injektionesteisiin käytettävää vettä

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Alteplaasin 2 mg:n injektio-pullot ei ole tarkoitettu käytettäväksi sydäninfarktin, keuhkoembolian tai iskeemisen aivohalvauksen hoitoon (suuresta aliannostuksen riskistä johtuen)

2 mg:n injektio-pullo tulee aina sekoittaa niin, että sen alteplaasipitoisuus on 1 mg/ml.

Tällöin koko liuotinmäärä siirretään Actilyse -kuiva-ainepulloon käyttäen ruiskua.

Actilyse (2 mg) injektio-pullon sisältö liuotetaan aseptisesti injektionesteisiin käytettävään veteen seuraavan taulukon mukaan niin, että liuoksen alteplaasipitoisuudeksi saadaan 1 mg/ml:

Actilyse - injektio-pullo	2 mg
	Kuiva-aineeseen lisättävän injektionesteisiin käytettävän veden määrä:
Lopullinen vahvuus (a) alteplaasia 1 mg/ml	2,2
(b) alteplaasia 2 mg/ml	ei suositella

Käyttövalmis infuusioneste injisoidaan tukkeutuneeseen keskuslaskimokatetriin. Se voidaan edelleen laimentaa steriilillä injektionesteisiin käytettävällä natriumkloridiliuoksella 9 mg/ml (0,9 %) enintään pitoisuuteen 0,2 mg/ml. Käyttövalmiin liuoksen laimentamista steriilillä injektionesteisiin käytettävällä vedellä tai hiilihydraatti-pitoisten infuusioliuosten, kuten esim. glukoosiliuoksen, käyttöä ei suositella. Actilyse-infuusionestettä ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa samaan katetriin (ei edes hepariinin kanssa).

Yhteensopimattomuudet ks. kohta 6.2.

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

19.04.2010