FASS

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Actilyse pulver och vätska till injektions- /infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektions- /infusionsvätska, lösning.

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

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Trombolytisk behandling av akut hjärtinfarkt

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

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

Trombolytisk behandling av akut massiv lungemboli med hemodynamisk påverkan

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Akut hjärtinfarkt
Dosering
a) 90-min (accelererat) dosschema: Då behandlingen av akut hjärtinfarkt kan påbörjas inom 6 timmar efter symtomdebut.

För patienter med en kroppsvikt ≥ 65 kg:

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

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

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

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

För patienter med en kroppsvikt ≥ 65 kg:

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

Hos patienter med en kroppsvikt < 65 kg:

	Volym som ska ges beroende på koncentration av alteplas	
	1 mg/ml	**2 mg/ml**
10 mg som intravenös bolus, omedelbart följt av	10 ml	5 ml
en intravenös infusion med konstant hastighet under 3 timmar till en maximal total dos av 1,5 mg/kg kroppsvikt	1,5 ml/ kg kroppsvikt	0,75 ml/kg kroppsvikt

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

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

Akut massiv lungemboli

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

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

Hos patienter med en kroppsvikt < 65 kg:

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

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

Administreringssätt
Den rekonstituerade lösningen skall administreras intravenöst och ska användas omedelbart.

Injektionsflaskorna på 2 mg alteplas är inte indicerade för användning för denna indikation.
Anvisningar om rekonstituering/administrering finns i avsnitt 6.6.

Akut ischemisk stroke

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

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

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

DOSERINGSTABELL FÖR AKUT ISCHEMISK STROKE			
Genom att använda standardkoncentrationen 1 mg/ml är volymen (ml) som ska administreras lika med den rekommenderade dosen i mg			
Vikt (kg)	Total dos (mg)	Bolusdos (mg)	Infusionsdos* (mg)
40	36,0	3,6	32,4
42	37,8	3,8	34,0
44	39,6	4,0	35,6
46	41,4	4,1	37,3
48	43,2	4,3	38,9
50	45,0	4,5	40,5
52	46,8	4,7	42,1

54	48,6	4,9	43,7
56	50,4	5,0	45,4
58	52,2	5,2	47,0
60	54,0	5,4	48,6
62	55,8	5,6	50,2
64	57,6	5,8	51,8
66	59,4	5,9	53,5
68	61,2	6,1	55,1
70	63,0	6,3	56,7
72	64,8	6,5	58,3
74	66,6	6,7	59,9
76	68,4	6,8	61,6
78	70,2	7,0	63,2
80	72,0	7,2	64,8
82	73,8	7,4	66,4
84	75,6	7,6	68,0
86	77,4	7,7	69,7
88	79,2	7,9	71,3
90	81,0	8,1	72,9
92	82,8	8,3	74,5
94	84,6	8,5	76,1
96	86,4	8,6	77,8
98	88,2	8,8	79,4
100+	90,0	9,0	81,0

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

Understödjande behandling:
Säkerhet och effekt av Actilyse-behandling given tillsammans med heparin eller trombocytaggregationshämmare som acetylsalicylsyra inom 24 timmar efter symtomdebut har inte undersökts tillräckligt. Därför ska administrering av intravenöst heparin eller trombocytaggregationshämmare som acetylsalicylsyra undvikas under de första 24 timmarna efter behandling med Actilyse på grund av ökad risk för blödning. Om heparin krävs för andra indikationer (t ex prevention av djup ventrombos) bör dosen ej överstiga 10 000 IE/dag subkutant.

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

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kontraindikationer vid akut hjärtinfarkt, akut massiv lungemboli och akut ischemisk stroke Actilyse är kontraindicerat då det föreligger en hög risk för blödning såsom vid:

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

Ytterligare kontraindikationer vid akut hjärtinfarkt

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

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

Ytterligare kontraindikationer vid akut ischemisk stroke

- debut av symtom av ischemisk stroke mer än 4,5 timmar före infusionens start eller när tidpunkten för symtomdebut är okänd och potentiellt kan överskrida 4,5 timmar (se avsnitt 5.1).
- mindre neurologiska störningar eller symtom som snabbt förbättras före infusionens start
- svår stroke enligt klinisk bedömning (t ex NIHSS>25) och/eller enligt lämplig bildteknik
- kramper vid debut av stroke
- tecken på intrakraniell blödning enligt datortomografi
- symtom på misstänkt subarachnoidalblödning, även om datortomografin är normal
- tillförsel av heparin under de föregående 48 timmarna och en tromboplastintid som överstiger den övre normalgränsen
- genomgången stroke och samtidig diabetes
- genomgången stroke under de senaste 3 månaderna
- trombocytantal lägre än 100 000/mm³
- systoliskt blodtryck > 185 mm Hg eller diastoliskt blodtryck >110 mm Hg, eller aggressiv behandling (intravenös farmakoterapi) för att minska blodtrycket till dessa gränser

- blodglukos < 50 mg/dl eller > 400 mg/dl (< 2,8 mmol/l eller > 22,2 mmol/l).

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

4.4 Varningar och försiktighetsmått

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

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

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

Överkänslighet
Immunmedierade överkänslighetsreaktioner associerade med administrering av Actilyse kan orsakas av den aktiva substansen alteplas eller något av hjälpämnena. Ingen varaktig antikroppsbildning mot den rekombinanta humana vävnadsplasminogenaktivatormolekylen har observerats efter behandling. Det finns ingen systematisk erfarenhet av upprepad tillförsel av Actilyse.
Det finns även en risk för överkänslighetsreaktioner medierade genom en icke immunologisk mekanism.

Angioödem är den vanligaste överkänslighetsreaktionen som rapporterats med Actilyse. Denna risk kan vara förhöjd vid indikationen akut ischemisk stroke och/eller vid samtidig behandling med ACE- hämmare (se avsnitt 4.5). Patienter behandlade för någon av de godkända indikationerna ska övervakas för angioödem under och upp till 24 timmar efter infusion.
Om en allvarlig överkänslighetsreaktion (t.ex. angioödem) uppstår, ska infusionen avbrytas och lämplig behandling omedelbart påbörjas. Detta kan omfatta intubering.

Blödningar
Den vanligaste komplikationen vid behandling med Actilyse är blödning. Samtidig användning av andra aktiva substanser som påverkar koagulation eller trombocytfunktion kan bidra till blödning. Då fibrin lyseras vid behandling med Actilyse kan blödning från färska injektionsställen förekomma. Därför kräver trombolytisk terapi noggrann övervakning av alla möjliga blödningsställen (inklusive instickställen för venkateter, arteriella och venösa injektionsställen, insnittsställen för venkateter och nålpunktionsställen. Användning av stela katetrar, intramuskulära injektioner och andra ingrepp på patienten skall undvikas under behandling med Actilyse.
Om en potentiellt allvarlig blödning förekommer, särskilt cerebral blödning, måste den fibrinolytiska behandlingen avbrytas och samtidig heparintillförsel omedelbart avslutas. I allmänhet är det dock inte nödvändigt att ersätta koagulationsfaktorer pga den korta halveringstiden och obetydliga effekten på systemiska koagulationsfaktorer. De flesta patienter som har blödningar kan behandlas genom avbruten trombolytisk och antikoagulationsbehandling, volymexpansion och manuellt tryck på det blödande kärlet. Protaminbehandling ska övervägas om heparin har tillförts inom 4 timmar efter det att blödningen började.

Hos det fåtal patienter som ej svarar på denna konservativa behandling, kan välavvägd behandling med blodtransfusioner behövas. Transfusion av kryoprecipitat, färskfrusen plasma och trombocyter ska övervägas med klinisk och laborativ utvärdering efter varje infusion. Önskad nivå av fibrinogen är 1 g/l vid infusion av kryoprecipitat. Antifibrinolytiska läkemedel finns tillgängliga som ett sista alternativ.

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

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

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

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

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

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

Ytterligare varningar och försiktighetsmått vid akut hjärtinfarkt och akut massiv lungemboli

Doser högre än 100 mg alteplas får ej ges pga ökad risk för intrakraniell blödning.
Det är därför viktigt att följa rekommendationerna i avsnitt 4.2, så att rätt dos alteplas ges.

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

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

Ytterligare varningar och försiktighetsmått vid akut hjärtinfarkt

Arytmier:
Koronar trombolys kan orsaka arytmier i samband med reperfusion.
Reperfusionsarytmier kan leda till hjärtstillestånd, kan vara livshotande och kan kräva användning av konventionell antiarytmisk behandling.

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

Ytterligare varningar och försiktighetsmått vid akut ischemisk stroke

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

Speciella varningar / tillstånd med minskad nytta-risk-kvot:
Intracerebrala blödningar utgör den huvudsakliga biverkningen vid behandling av akut ischemisk stroke (upp till 15 % av patienterna utan ökad total mortalitet och utan relevant ökning av total mortalitet och allvarlig funktionsnedsättning (sammantaget), det vill säga modifierad Rankinskala [mRS] på 5 och 6). Jämfört med patienter med övriga indikationer har patienter med akut ischemisk stroke som behandlas med Actilyse en markant ökad risk för intrakraniella blödningar eftersom blödningar förekommer huvudsakligen inom infarktområdet.

Detta gäller särskilt i följande fall:

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

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

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

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

Andra särskilda varningar
Reperfusion av det ischemiska området kan leda till cerebralt ödem i infarktzonen. På grund av ökad blödningsrisk, bör trombocytaggregationshämmare inte sättas in under de första 24 timmarna efter behandling med alteplas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Läkemedel som påverkar koagulationen/trombocytfunktionen
Blödningsrisken kan öka vid samtidig behandling med kumarin-derivat, orala antikoagulantia, trombocyt aggregationshämmare, ofraktionerat heparin, lågmolelylärt heparin eller aktiva substanser som inverkar på koagulationen (före, under eller inom de första 24 timmarna efter behandling med Actilyse) (se avsnitt 4.2 och 4.3).

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

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

4.6 Graviditet och amning

Graviditet
Det finns begränsad mängd data från användningen av alteplas i gravida kvinnor. Djurstudier med alteplas med högre doser än för doser i människa påvisade fetal omognad och/eller embryotoxicitet, sekundärt till läkemedlets kända farmakologiska effekt. Alteplas anses inte vara teratogent (se avsnitt 5.3).
Vid en akut livshotande sjukdom måste nyttan av behandlingen vägas mot den potentiella risken.

Amning
Det är okänt om alteplas utsöndras i bröstmjölk och det finns inte tillräckligt med information om alteplas utsöndras i mjölk hos djur.
Försiktighet ska iakttas när 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
Det finns inga tillgängliga kliniska data för Actilyse. Djurstudier med alteplas påvisade inga negativa påverkningar på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

De mest frekventa biverkningarna associerade med Actilyse är olika former av blödning som resulterar i minskning av hematokrit och/eller hemoglobinvärden.
Biverkningar som listas nedan klassificeras enligt frekvens och organsystem.
Frekvenserna definieras enligt följande konvention: Mycket vanliga (≥1/10), Vanliga (≥1/100 till <1/10), Mindre vanliga (≥1/1,000 till <1/100), Sällsynta (≥1/10,000 till <1/1,000), Mycket sällsynta (<1/10,000), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Utom vid intrakraniell blödning som biverkning vid indikationen stroke och reperfusionsarytmier vid indikationen akut hjärtinfarkt finns det inget medicinskt skäl att anta att den kvalitativa och kvantitativa biverkningsprofilen vid indikationerna akut massiv lungemboli och akut ischemisk stroke är annorlunda än profilen vid indikationen akut hjärtinfarkt.

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

Organsystem	Biverkning
Blödning	
mycket vanliga	intracerebral blödning utgör den huvudsakliga biverkningen vid behandling av akut ischemisk stroke. alla blödningar inkluderande de i denna tabell, t ex ICH och icke-ICH
vanliga	intracerebral blödning (såsom cerebral blödning, cerebralt hematom, hemorragisk stroke, hemorragisk omvandling av stroke, intrakraniellt hematom, subaraknoidalblödning) vid behandling av akut hjärtinfarkt och akut massiv lungemboli faryngeal blödning gastrointestinal blödning (såsom magblödning, blödande magsår, blödning i rektum, hematemes, melena, blödning i munnen, blödning i tandköttet) ekkymos urogenital blödning (såsom hematuri, blödning i urinvägarna) blödning vid injektionsstället (blödning vid punktionsstället, hematom vid venkanyl, blödning vid venkanyl)
mindre vanliga	blödning i lungor (såsom hemoptys, hemotorax, blödning i luftvägarna) epistaxis öronblödning
sällsynta	ögonblödning hemoperikardium

Organsystem	Biverkning
	retroperitoneal blödning (såsom retroperitonealt hematom)
ingen känd frekvens***	blödning från parenkymatösa organ (såsom hepatisk blödning)
Immunsystemet	
sällsynta	överkänslighetsreaktioner (t ex hudutslag, nässelutslag, bronkospasm, angioödem, hypotension, chock). *
mycket sällsynta	svår anafylaxi
Centrala och perifera nervsystemet	
mycket sällsynta	händelser relaterade till nervsystemet (t ex epileptiska anfall, konvulsioner, afasi, talstörningar, delirium, akut hjärnsyndrom, agitation, förvirring, depression, psykos) ofta i samband med samtidig ischemi eller cerebrovaskulär blödning
Hjärtat**	
mycket vanliga	återkommande ischemi / angina, hypotension och hjärtinsufficiens / lungödem
vanliga	hjärtstillestånd, kardiogen chock, reinfarkt
mindre vanliga	reperfusionsarytmier (t ex arytmi, extrasystole, AV-block I till komplett, förmaksflimmer / -fladder, bradykardi, takykardi, ventrikulär arytmi, ventrikulär takykardi / ventrikelflimmer, elektromekanisk dissociation [EMD] mitralisregurgitation, lungemboli, andra systemiska embolier / cerebral emboli, ventrikulär septumdefekt
Blodkärl	
sällsynta	emboli, som kan leda till följdverkningar i berörda organ
Magtarmkanalen	
sällsynta	Illamående
ingen känd frekvens***	kräkningar
Undersökningar	
mindre vanliga	blodtryckssänkning
ingen känd frekvens***	Feber
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
ingen känd frekvens***	fettemboli (embolisering av kolesterolkristaller), som kan leda till följdverkningar i berörda organ
Kirurgiska och medicinska åtgärder	
ingen känd frekvens***	blodtransfusioner (nödvändiga)

*Se avsnitt 4.4 och 4.5.

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

***Frekvensberäkning
Erfarenhet om denna biverkning har observerats sedan läkemedlet marknadsförts. Med 95% säkerhet är frekvenskategorin inte större än för ”sällsynta” utan kan vara mindre. Exakt beräkning av frekvensen är inte möjlig eftersom biverkningen inte inträffade i en databas för kliniska studier bestående av 8 299 patienter.
Död och permanent invaliditet har rapporterats hos patienter som genomgått stroke (inklusive intrakraniell blödning) och andra allvarliga blödningsepisoder.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdosering

Symtom
Om den maximala rekommenderade dosen överskrids så ökar risken för intrakraniella blödningar. Trots en relativ fibrinspecificitet kan kliniskt signifikant minskade halter av fibrinogen och andra koagulationfaktorer förekomma efter överdosering.
Behandling
Efter avslutad Actilyse-behandling är det vanligen tillräckligt att avvakta normal återbildning av koagulationsfaktorer. Vid svårare 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: B01A D02

Verkningsmekanism
Den aktiva substansen i Actilyse är alteplas, en rekombinant human vävnadsplasminogenaktivator, ett glukoprotein, som aktiverar plasminogen till plasmin. Efter intravenös i.v. tillförsel förblir alteplas relativt inaktivt i systemcirkulationen.
Efter bindning till fibrin sker en aktivering som leder till omvandling av plasminogen till plasmin, vilket i sin tur leder till upplösning av fibrintromben.

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

Klinisk effekt och säkerhet
I en studie av mer än 40 000 patienter med akut hjärtinfarkt (GUSTO-studien) gav behandling med 100 mg alteplas under 90 minuter (med samtidig heparininfusion) lägre 30-dagars-mortalitet (6,3 %) än behandling med 1,5 milj. enheter streptokinas under 60 min (med heparin subkutant eller intravenöst)(7,3%). De patienter som behandlades med Actilyse hade högre andel öppetstående kranskärl efter 60 och 90 min, däremot var det ingen skillnad mellan preparaten vid 180 min eller senare.

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

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

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

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

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

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

Säkerhet och effekt för Actilyse vid behandling av akut ischemisk stroke i upp till 4,5 timmar efter stroke *onset time to start treatment* (OTT) har utvärderats i en pågående registerstudie (SITS-ISTR: The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Registry). I denna observationsstudie jämfördes utfall av säkerhetsdata bland 21 566 behandlade patienter inom 0-3 timmar efter symtomdebut jämfört med data

från 2 376 patienter som behandlats inom 3-4,5 timmar efter symtomdebut. Förekomsten av symtomatisk intrakraniell blödning (enligt definition i SITS-MOST) befanns vara högre i tidsfönstret 3-4,5 timmar (2,2%) jämfört med de som behandlats inom 3 timmar (1,7%). Mortalitetsfrekvensen vid tre månader var jämförbara för tidsfönstret 3-4,5 timme (12%) jämfört med tidsfönstret 0-3 timmar (12,3%) med en ojusterad oddskvot på 0,97 (95% KI: 0,84-1,13, p=0,70) och en justerad oddskvot på 1,26 (95% KI: 1,07-1,49, p=0,005). SITS observationella data stödjer evidens från kliniska studier för OTT (stroke onset time to start treatment) som en viktig faktor för att förutsäga utfallet efter akut strokebehandling med alteplas.

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

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

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

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

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

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

Pediatrisk population
Icke randomiserad och icke jämförande observationsdata från 16-17 år gamla strokepatienter med bekräftad alteplasbehandling erhölls från SITS-ISTR (Safe Implementation of Treatments in Stroke - International Stroke Thrombolysis Register, ett oberoende internationellt register). Från 2003 till slutet av 2017 registrerades 25 pediatriska patienter i åldern 16-17 år med bekräftad alteplasbehandling i SITS registret. Mediandosen av alteplas som användes i denna åldersgrupp var 0,9 mg/kg (intervall: 0,83 – 0,99 mg/kg). 23 av 25 patienter påbörjade behandling inom 4,5 timmar efter symtomdebut (19 inom 3 timmar; 4

inom 3 – 4,5 timmar; 1 inom 5 – 5,5 timmar samt 1 fall där tid till behandling inte rapporterats). Vikten varierade mellan 56 - 90 kg. De flesta patienterna uppvisade måttliga eller måttliga till svåra symtom på stroke med en median NIHSS på 9,0 (intervall: 1 – 30) vid utgångsläget.
För 21/25 patienter fanns mRS poäng vid dag 90 rapporterat. Vid dag 90 hade 14/21 patienter en mRS poäng på 0-1 (inga symtom eller inget signifikant funktionshinder) och ytterligare 5 patienter hade mRS=2 (lätt funktionshinder). Detta innebär att 19/21 (över 90 %) av patienterna hade ett positivt resultat dag 90, baserat på mRS. De rapporterade resultaten för de resterande 2 patienterna var måttligt till svårt funktionshinder (mRS=4; n=1), eller död (mRS=6) inom 7 dagar (n=1).
För fyra patienter saknades mRS poäng vid dag 90. Den senast tillgängliga informationen visade att 2/4 patienter hade en mRS poäng på 2 vid dag 7 och 2/4 patienter uppvisade en tydlig total förbättring vid dag 7. I registret fanns även säkerhetsdata med blödnings- och ödembiverkningar. Ingen av de 25 patienterna i ålderskategorin 16-17 år hade symtomgivande intracerebral blödning (sICH, ICH blödningstyp PH2). Cerebralt ödem utvecklades i 5 fall efter alteplasbehandling. Av patienterna med cerebralt ödem hade 4/5 antingen mRS poäng mellan 0 och 2 dag 90, eller uppvisade en total förbättring 7 dagar efter behandling. För en patient rapporterades mRS=4 (måttligt till svårt funktionshinder) vid dag 90. Inget av fallen hade dödlig utgång.
Sammanfattningsvis fanns det 25 rapporter från SITS registret för patienter mellan 16-17 år med akut ischemisk stroke som behandlats med alteplas enligt rekommendationerna för vuxna. Även om det begränsade urvalet förhindrar statistisk analys, visar de samlade resultaten en positiv trend, när vuxendosen används hos dessa patienter. Data verkar inte påvisa någon ökad risk för symtomatisk intracerebral blödning eller ödem i jämförelse med vuxna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De subkroniska toxicitetsstudierna på råtta och marmoset-apa visade inga oväntade biverkningar. Substansen hade inte heller mutagen effekt.
Hos dräktiga djur har inga teratogena effekter observerats efter intravenös infusion av farmakologiskt effektiva doser. Hos kanin inducerades embryotoxicitet (dödlighet hos embryon, tillväxthämning) vid doser högre än 3 mg/kg/dag. Inga effekter på peri-postnatal utveckling eller fertilitet observerades hos råtta vid doser upp till 10 mg/kg/dag.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver:
Arginin
Fosforsyra, (för pH justering)
Polysorbat 80

Spädningsvätska:

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Den färdigberedda lösningen kan spädas med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska, lösning till en lägsta koncentration av 0,2 mg alteplas per ml.
Ytterligare spädning med vatten för injektionsvätskor eller med kolhydratlösningar för infusion, t ex dextros, rekommenderas inte på grund av ökad grumlighet i den färdigberedda lösningen.
Actilyse skall ej blandas med andra läkemedel i samma infusionslösning eller ges samtidigt med andra läkemedel genom samma venkanyl (detta gäller även heparin).

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska
Actilyse 10 mg pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning:
2 år
Actilyse 20 mg och 50 mg pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning:
3 år

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

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaras vid högst 25^{O}C.
Förvaringsanvisningar efter rekonstituering av läkemedlet finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

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

Förpackningsstorlekar

10 mg
1 injektionsflaska med 467 mg pulver till injektions- /infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska med 10 ml vatten för injektionsvätskor

20 mg
1 injektionsflaska med 933 mg pulver till injektions- /infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska med 20 ml vatten för injektionsvätskor
1 överföringskanyl

50 mg
1 injektionsflaska med 2333 mg pulver till injektions- /infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska med 50 ml vatten för injektionsvätskor
1 överföringskanyl

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

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

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

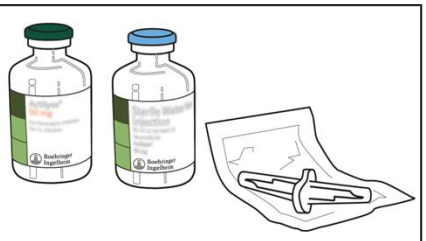
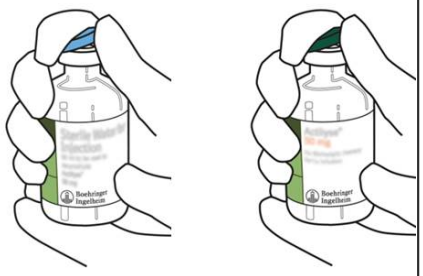
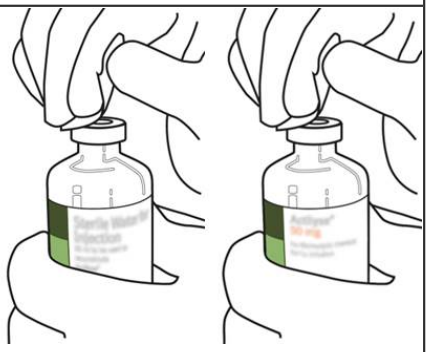
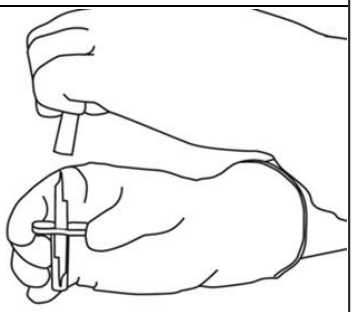
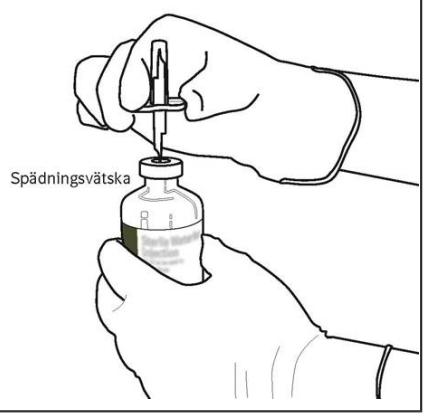
Actilyse pulver	10 mg	20 mg	50 mg
(a) Volym sterilt vatten för injektionsvätskor som ska tillsättas pulvret	10 ml	20 ml	50 ml
Slutlig koncentration:	1 mg alteplas/ml	1 mg alteplas/ml	1 mg alteplas/ml
(b) Volym sterilt vatten för injektionsvätskor som ska tillsättas pulvret	5 ml	10 ml	25 ml
Slutlig koncentration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

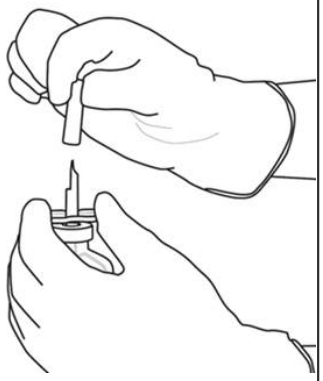
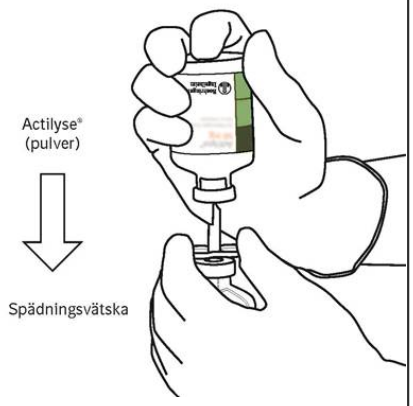
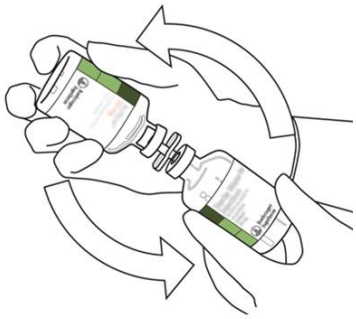
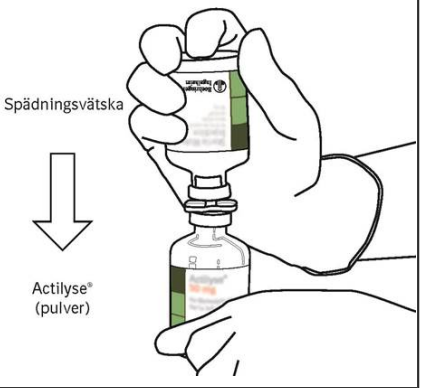
Den rekonstituerade lösningen skall sedan administreras intravenöst. Den rekonstituerade 1 mg/ml lösningen kan spädas ytterligare med steril natriumklorid, 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektionsvätskor, till en lägsta koncentration på 0,2 mg/ml eftersom det inte kan uteslutas att den rekonstituerade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

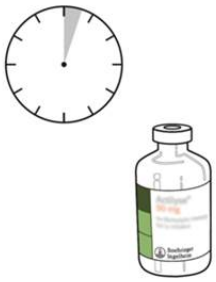
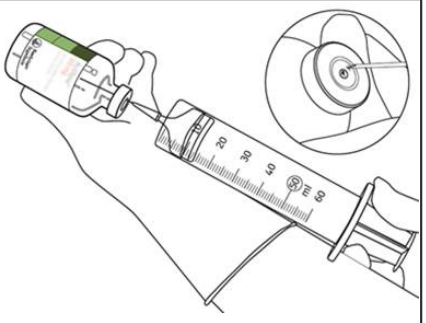
För inkompatibiliteter, se avsnitt 6.2.

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

Instruktioner för rekonstituering av Actilyse:

1	Rekonstituera omedelbart före ad ministrering.	
2	Använd tummen för att ta bort skyddslocken från injektionsflaskorna innehållande Actilyse pulver och spädningsvätska.	
3	Gör ren injektionsflaskornas gummiöverdelar med en spritkompress.	
4	Ta ut överföringskanylen*. Desinficera eller sterilisera inte överföringskanylen, den är redan steril. Ta av det ena skyddslocket.	
5	Ställ injektionsflaskan med spädningsvätska upprätt på ett fast underlag. Punktera mitten av gummikorken, rakt uppifrån, med överföringskanylen. Tryck försiktigt men bestämt utan att vrida.	

6	Håll injektionsflaskan med spädningsvätska och överföringskanylen stadigt i ena handen genom att hålla i överföringskanylens mittdel. Ta bort det andra skyddslocket från överföringskanylen.	
7	Håll injektionsflaskan med spädningsvätska och överföringskanylen stadigt i ena handen genom att hålla i överföringskanylens mittdel. Håll injektionsflaskan med Actilyse-pulver vertikalt ovanför överföringskanylen. Placera överföringskanylens spets i gummikorkens mitt. Tryck ned injektionsflaskan med pulver på överföringskanylen rakt uppifrån. Punktera gummikorken försiktigt men bestämt utan att vrida.	 
8	Vänd de två injektionsflaskorna och låt all spädningsvätska rinna över till pulvret.	 
9	Ta bort den nu tomma injektionsflaskan för	

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

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

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim

Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11137

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 1990-05-04
Förnyat godkännande: 2009-04-26

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-05-22