

1. LEGEMIDLETS NAVN

Actilyse 10 mg pulver og væske til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Actilyse 20 mg pulver og væske til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Actilyse 50 mg pulver og væske til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 hetteglass med pulver inneholder henholdsvis:
10 mg alteplase (tilsvarende 5 800 000 IE) eller
20 mg alteplase (tilsvarende 11 600 000 IE) eller
50 mg alteplase (tilsvarende 29 000 000 IE).

Alteplase fremstilles ved hjelp av rekombinant DNA teknikk i kinesisk hamster ovariecellelinje. Den spesifikke aktiviteten til alteplase in-house referansemateriale er 580 000 IE/mg. Dette er bekreftet ved sammenligning med den andre internasjonale WHO-standard for t-PA. Spesifikasjonen for den spesifikke aktiviteten til alteplase er 552 000 til 696 000 IE/mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Pulveret foreligger som et fargeløst til lys gult lyofilisat. Det rekonstituerte legemidlet er en klar og fargeløs til svakt gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Trombolytisk behandling ved akutt myokardinfarkt

- 90 minutter (akselerert) doseregime (se pkt. 4.2): For pasienter der behandling kan settes i gang i løpet av 6 timer etter symptomdebut.
- 3 timers doseregime (se pkt. 4.2): For pasienter der behandlingen kan settes i gang 6-12 timer etter symptomdebut dersom diagnosen er bekreftet.

Actilyse er vist å redusere dødeligheten innen 30 dager hos pasienter med akutt myokardinfarkt.

Trombolytisk behandling ved akutt massiv lungeemboli med hemodynamisk ustabilitet

Diagnosen skal om mulig være objektivt bekreftet ved hjelp av pulmonal angiografi eller ikke-invasive prosedyrer som lungeskanning. Det er ikke vist positive effekter på dødelighet og sen dødelighet relatert til lungeemboli.

Fibrinolytisk behandling ved akutt iskemisk hjerneslag

Behandlingen må startes så tidlig som mulig innen 4,5 timer etter debut av slagsymptomer og etter at intrakraniell blødning er utelukket ved hjelp av passende billedteknikk (f.eks. CT av kraniet eller annen billeddiagnostikk som er egnet til å påvise blødning). Behandlingseffekten er tidsavhengig og tidlig behandling øker sannsynligheten for et gunstig behandlingsresultat.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Actilyse bør administreres så tidlig som mulig etter symptomdebut. Følgende veiledende dosering bør brukes.

Akutt myokardinfarkt

Dosering

a) 90 minutter (akselerert) doseregime for pasienter med akutt myokardinfarkt der behandling kan settes i gang i løpet av 6 timer etter symptomdebut.

Til pasienter med kroppsvekt ≥ 65 kg:

	Volum som skal administreres iht. alteplasekonsentrasjon	
	1 mg/ml	2 mg/ml
15 mg som intravenøs bolus, umiddelbart etterfulgt av	15 ml	7,5 ml
50 mg som intravenøs infusjon med konstant hastighet i løpet av de første 30 minuttene, umiddelbart etterfulgt av	50 ml	25 ml
35 mg som intravenøs infusjon med konstant hastighet i løpet av 60 minutter til den totale maksimumsdosen på 100 mg	35 ml	17,5 ml

Hos pasienter med en kroppsvekt < 65 kg skal den totale dosen justeres i forhold til vekten etter følgende tabell:

	Volum som skal administreres iht. alteplasekonsentrasjon	
	1 mg/ml	2 mg/ml
15 mg som intravenøs bolus, umiddelbart etterfulgt av	15 ml	7,5 ml
0,75 mg/kg kroppsvekt som intravenøs infusjon med konstant hastighet i løpet av de første 30 minuttene, umiddelbart etterfulgt av	0,75 ml/kg kroppsvekt	0,375 ml/kg kroppsvekt
0,5 mg/kg kroppsvekt som intravenøs infusjon med konstant hastighet i løpet av 60 minutter	0,5 ml/kg kroppsvekt	0,25 ml/kg kroppsvekt

b) 3 timers doseregime for pasienter med akutt myokardinfarkt der behandlingen kan settes i gang 6-12 timer etter symptomdebut.

Til pasienter med kroppsvekt ≥ 65 kg:

	Volum som skal administreres iht. alteplasekonsentrasjon	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg som intravenøs bolus, umiddelbart etterfulgt av	10 ml	5 ml
50 mg som intravenøs infusjon med konstant hastighet i løpet av den første timen, umiddelbart etterfulgt av	50 ml	25 ml
40 mg som intravenøs infusjon med konstant hastighet i løpet av 2 timer til den totale maksimumsdosen på 100 mg	40 ml	20 ml

Til pasienter med kroppsvekt < 65 kg:

	Volum som skal administreres iht. alteplasekonsentrasjon	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg som intravenøs bolus, umiddelbart etterfulgt av	10 ml	5 ml
intravenøs infusjon med konstant hastighet i løpet av 3 timer opp til en total maksimumsdose på 1,5 mg/kg kroppsvekt	1,5 ml/kg kroppsvekt	0,75 ml/kg kroppsvekt

Tilleggsbehandling: Antitrombotisk tilleggsbehandling anbefales i henhold til gjeldende internasjonale retningslinjer for behandling av pasienter med myokardinfarkt med ST-elevasjon.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk. Den rekonstituerte oppløsningen administreres intravenøst og skal brukes umiddelbart.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Akutt massiv lungeemboli

Dosering

Pasienter med kroppsvekt $\geq$ 65 kg:

En totaldose på 100 mg alteplase skal administreres i løpet av 2 timer. Det er mest erfaring med følgende doseregime:

	Volum som skal administreres iht. alteplasekonsentrasjon	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg som intravenøs bolus i løpet av 1-2 minutter, umiddelbart etterfulgt av	10 ml	5 ml
90 mg som intravenøs infusjon med konstant hastighet i løpet av 2 timer til den totale maksimumsdosen på 100 mg	90 ml	45 ml

Pasienter med kroppsvekt < 65 kg:

	Volum som skal administreres iht. alteplasekonsentrasjon	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg som intravenøs bolus i løpet av 1-2 minutter, umiddelbart etterfulgt av	10 ml	5 ml
intravenøs infusjon med konstant hastighet i løpet av 2 timer opp til en total maksimumsdose på 1,5 mg/kg kroppsvekt	1,5 ml/kg kroppsvekt	0,75 ml/kg kroppsvekt

Tilleggsbehandling: Etter behandling med Actilyse bør behandling med heparin startes opp (eller gjenopptas) når aPTT-verdiene er mindre enn to ganger øvre normalgrense. Infusjonen bør justeres til å opprettholde en aPTT-verdi mellom 50-70 sekunder (1,5 til 2,5 ganger referanseverdien).

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk. Den rekonstituerte oppløsningen administreres intravenøst og skal brukes umiddelbart.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Akutt iskemisk hjerneslag

Behandlingen skal kun gis under ansvar og oppfølging av en lege med utdanning og erfaring innen nevrovaskulær behandling, se pkt. 4.3 og 4.4.

Behandling med Actilyse må startes så tidlig som mulig innen 4,5 timer etter symptomdebut (se pkt. 4.4). Et negativt nytte-/risikoforhold kan oppstå ved administrering av Actilyse utover 4,5 timer etter debut av hjerneslagsymptomer, og Actilyse skal derfor ikke administreres (se pkt. 5.1).

Dosering

Anbefalt totaldose er 0,9 mg alteplase/kg kroppsvekt (maksimum 90 mg). Administreringen starter med 10 % av totaldosen som en initial intravenøs bolus, umiddelbart etterfulgt av resten av totaldosen som intravenøs infusjon i løpet av 60 minutter.

DOSERINGSTABELL FOR AKUTT ISKEMISK HJERNESLAG			
Ved bruk av anbefalt standardkonsentrasjon på 1 mg/ml, er volumet (ml) som skal administreres likt med anbefalt dose i mg			
Vekt (kg)	Totaldose (mg)	Bolusdose (mg)	Infusjonsdose*
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

*gitt i en konsentrasjon på 1 mg/ml i løpet av 60 min som infusjon med konstant hastighet

Tilleggsbehandling: Sikkerhet og effekt av dette doseringsregimet, gitt sammen med heparin eller plateaggregasjonshemmere som acetylsalisylsyre de første 24 timer etter symptomdebut, er ikke tilstrekkelig undersøkt. Administrering av intravenøst heparin eller plateaggregasjonshemmere som acetylsalisylsyre skal derfor unngås de første 24 timene etter behandling med Actilyse på grunn av økt blødningsrisiko. Hvis heparin kreves for andre indikasjoner (f.eks. til å forebygge dyp venetrombose), bør dosen ikke overskride 10 000 IE/døgn subkutant.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk. Den rekonstituerte oppløsningen administreres intravenøst og skal brukes umiddelbart.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Pediatrisk populasjon

Det er begrenset erfaring med bruk av Actilyse hos barn og ungdom. Actilyse er kontraindisert ved behandling av akutt iskemisk hjerneslag hos barn og ungdom under 16 år (se pkt. 4.3). Dosen for ungdom 16-17 år er den samme som for voksne (se pkt. 4.4 for hvilke billedteknikker som skal brukes i forkant).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kontraindikasjoner ved akutt myokardinfarkt, akutt massiv lungeemboli og akutt iskemisk hjerneslag:

Actilyse er kontraindisert når det foreligger høy risiko for blødning, som ved:

- signifikant blødningstilstand, enten pågående eller i løpet av de siste 6 måneder
- kjent hemoragisk diatese
- pågående effektiv peroral antikoagulasjonsbehandling (f.eks. warfarin med INR > 1,3) (se pkt. 4.4)
- manifest eller nylig gjennomgått alvorlig eller farlig blødning
- tidligere kjent eller mistenkt intrakraniell blødning
- mistenkt subaraknoidalblødning eller tilstander etter subaraknoidalblødning forårsaket av aneurisme
- gjennomgått skade i sentralnervesystemet (f.eks. neoplasme, aneurisme, intrakraniell eller spinal operasjon)
- nylig gjennomgått (siste 10 dager) ekstern hjertemassasje, fødsel eller punksjon av et ikke komprimerbart kar (f.eks. subclavia eller jugularis venepunksjon)
- alvorlig, ukontrollert arteriell hypertensjon
- bakteriell endokarditt, perikarditt
- akutt pankreatitt
- dokumentert ulcererende sykdom i mage-tarmkanalen siste 3 måneder, øsofagusvariser, arteriell aneurisme, arteriell/venøs karmisdannelse
- neoplasme med økt blødningsrisiko
- alvorlig leversykdom, inklusive leversvikt, cirrhose, portal hypertensjon (øsofagusvariser) og aktiv hepatitt
- større kirurgiske inngrep eller alvorlig traume de siste 3 månedene

Ytterligere kontraindikasjoner ved akutt myokardinfarkt:

- tidligere kjent hemoragisk hjerneslag eller hjerneslag av ukjent opprinnelse i anamnesen
- kjent iskemisk hjerneslag eller forbigående iskemiske angrep (TIA) siste 6 måneder, med unntak av gjeldende akutte iskemiske hjerneslag innen 4,5 timer

Ytterligere kontraindikasjoner ved akutt massiv lungeemboli:

- tidligere kjent hemoragisk hjerneslag eller hjerneslag av ukjent opprinnelse i anamnesen

- kjent iskemisk hjerneslag eller forbigående iskemiske angrep (TIA) siste 6 måneder, med unntak av gjeldende akutte iskemiske hjerneslag innen 4,5 timer

Ytterligere kontraindikasjoner ved akutt iskemisk hjerneslag:

- symptomene på iskemisk angrep begynte mer enn 4,5 timer før infusjonen eller symptomer der starttidspunktet er ukjent og kan potensielt være mer enn for 4,5 timer siden (se pkt. 5.1)
- mindre nevrologiske forstyrrelser eller symptomer som raskt bedres før oppstart av infusjonen
- alvorlig iskemisk hjerneslag bedømt klinisk (f.eks. NIHSS > 25) og/eller ved passende billedteknikk
- kramper ved hjerneslagets start
- tegn på intrakraniell blødning vist ved CT-bilde
- symptomer på mistenkt subaraknoidalblødning, selv ved normalt CT-bilde
- tilførsel av heparin i løpet av de siste 48 timer og en tromboplastintid som overstiger øvre normalverdi
- pasienter med iskemisk hjerneslag og samtidig diabetes i anamnesen
- iskemisk hjerneslag de siste 3 månedene
- trombocytall under 100 000/mm³
- systolisk blodtrykk > 185 mm Hg eller diastolisk blodtrykk > 110 mm Hg, eller aggressiv behandling (intravenøs farmakoterapi) for å redusere blodtrykket til disse nivåene
- blodglukose < 50 mg/dl eller > 400 mg/dl (< 2,8 mmol/l eller > 22,2 mmol/l)

Bruk hos barn og ungdom

Actilyse er ikke indisert til behandling av akutt iskemisk hjerneslag hos barn under 16 år (for ungdom ≥ 16 år, se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet journalføres.

Trombolytisk/fibrinolytisk behandling krever adekvat overvåkning. Actilyse skal kun brukes under ansvar og oppfølging av leger som har utdanning og erfaring med trombolytisk behandling og med fasiliteter til å monitorere behandlingen. Det anbefales at standard gjenopplivningsutstyr og farmakoterapi er tilgjengelig ved administrering av Actilyse.

Overfølsomhet

Immunologisk betingete overfølsomhetsreaksjoner assosiert med administrering av Actilyse kan være forårsaket av virkestoffet alteplase eller noen av hjelpestoffene. Ingen vedvarende antistoffdannelse mot det rekombinante plasminogenaktivatormolekylet av human vevstype er observert etter behandling. Det foreligger ingen systematisk erfaring med gjentatt administrering av Actilyse. Det foreligger også en risiko for ikke-immunologisk betingete overfølsomhetsreaksjoner.

Angioødem representerer den hyppigste overfølsomhetsreaksjonen rapportert med Actilyse. Risikoen kan være forhøyet ved indikasjonen akutt iskemisk hjerneslag og/eller ved samtidig behandling med ACE-hemmere (se pkt. 4.5). Pasienter behandlet for enhver godkjent indikasjon, skal overvåkes for angioødem under og i opptil 24 timer etter infusjon.

Hvis en alvorlig overfølsomhetsreaksjon (f.eks. angioødem) skulle oppstå, skal infusjonen avbrytes umiddelbart og hensiktsmessig behandling straks igangsettes. Dette kan inkludere intubering.

Blødninger

Den vanligste komplikasjonen ved behandling med Actilyse er blødning. Samtidig bruk av andre virkestoffer med påvirkning på koagulasjon eller blodplatefunksjon kan bidra til blødning. Da fibrin løses opp ved Actilyse-behandling kan blødning fra nylig punkterte kar forekomme. Trombolytisk behandling krever derfor nøye overvåking av alle mulige blødningspunkter (inkludert innstikksteder

for katetre, arterie- og venepunksjoner, og nålestikksteder). Bruk av stive katetre, intramuskulære injeksjoner og unødvendig håndtering av pasienten bør unngås under behandling med Actilyse. Hvis en potensielt alvorlig blødning forekommer, særlig ved cerebral blødning, må den fibrinolytiske behandlingen avbrytes og samtidig heparinbehandling avsluttes umiddelbart. Det er imidlertid vanligvis ikke nødvendig å erstatte koagulasjonsfaktorer pga. den korte halveringstiden og ubetydelig effekt på systemiske koagulasjonsfaktorer. De fleste pasienter som har blødning kan behandles ved å avbryte trombolytisk- og antikoagulasjonsbehandling, ved volumekspansjon og manuelt trykk på det blødende karet. Protamin bør vurderes hvis heparin er gitt innen 4 timer fra blødningen startet. Hos det fåtall pasienter som ikke svarer på denne konservative behandlingen, kan veloverveid behandling med overføring av blodprodukter være indisert. Transfusjon av kryopresipitat, fersk frosset plasma og trombocytter skal overveies med klinisk og laboratoriemessig vurdering etter hver administrering. Ønsket fibrinogennivå er 1 g/l ved infusjon av kryopresipitat. Antifibrinolytiske legemidler er tilgjengelig som et siste alternativ.

Siden risikoen for intrakraniell blødning er økt hos eldre pasienter, bør en nøye nytte-/risikovurdering gjøres for disse pasientene.

Som med alle trombolytiske preparater, bør nytten av behandlingen nøye vurderes mot risikoen, særlig hos pasienter med:

- mindre, nylige traumer, f.eks. biopsier, punksjon av større kar, intramuskulære injeksjoner, hjertemassasje ved resuscitering,
- tilstander med økt blødningsrisiko som ikke er nevnt i pkt. 4.3.

Pasienter som behandles med perorale antikoagulantia:

Behandling med Actilyse kan vurderes når dosering eller tiden siden siste inntak av antikoagulantia gjør at residualeffekt er usannsynlig. Dette skal bekreftes ved at relevante antikoagulasjonstester for gjeldende produkt(er) ikke viser klinisk relevant aktivitet på koagulasjonssystemet (f.eks. $INR \leq 1,3$ for vitamin K-antagonister, eller at andre relevante tester for andre perorale antikoagulantia er innenfor den respektive øvre normalgrense).

Pediatrik populasjon

Erfaring med behandling av barn og ungdom med Actilyse er fremdeles begrenset.

Når Actilyse vurderes for behandling av akutt iskemisk hjerneslag hos nøyse selektert ungdom ≥ 16 år skal nytten vurderes nøye mot risikoen for den enkelte pasient, og diskuteres med pasienten og foreldre/verge etter behov. Ungdom ≥ 16 år skal behandles i henhold til behandlingsanbefalingene for voksne etter bruk av relevante billedteknikker for å utelukke slaglignende tilfeller og bekrefte arteriell okklusjon som samsvarer med den nevrologiske svikten (se pkt. 5.1).

Ytterligere advarsler og forsiktighetsregler ved akutt myokardinfarkt og akutt massiv lungeemboli

Doser høyere enn 100 mg alteplase må ikke gis siden det er assosiert med en økning av intrakraniell blødning. Det må derfor utvises ekstra nøyaktighet for å forsikre at dosen alteplase som infunderes er som beskrevet i pkt. 4.2.

Den terapeutiske gevinsten skal vurderes nøye mot den potensielle risikoen, særlig hos pasienter med systolisk blodtrykk > 160 mm Hg (se pkt. 4.3) og ved høy alder som kan øke risikoen for intracerebral blødning. Siden den terapeutiske gevinsten er positiv også hos eldre pasienter, skal nytte-/risikoforholdet vurderes nøye.

GPIIb/IIIa antagonister:

Samtidig bruk av GPIIb/IIIa antagonister øker blødningsrisikoen.

Ytterligere advarsler og forsiktighetsregler ved akutt myokardinfarkt

Arytmier:

Koronar trombolyse kan føre til reperfusjonsarytmier

Reperfusjonsarytmier kan føre til hjertestans, kan være livstruende og kan kreve behandling med konvensjonelle antiarytmika.

Tromboembolisme:

Bruk av trombolytika kan øke risikoen for tromboemboliske hendelser hos pasienter med trombe i venstre hjertekammer, f.eks. mitralstenose eller atrieflimmer.

Ytterligere advarsler og forsiktighetsregler ved akutt iskemisk hjerneslag

Særlige forsiktighetsregler:

Behandlingen skal kun gis under ansvar og oppfølging av en lege med utdanning og erfaring innen nevrovaskulær behandling. For verifisering av behandlingsindikasjonen kan fjerndiagnostikk være aktuelt (se pkt. 4.1).

Særlige advarsler/tilstander med redusert nytte-/risikoforhold:

Intracerebral blødning representerer den vanligste bivirkningen ved behandling av akutt iskemisk hjerneslag (opptil 15 % av pasientene uten økning av total dødelighet og uten noen relevant samlet økning i kombinert dødelighet og alvorlig funksjonshemming, dvs. modified Rankin scale [mRS] score på 5 og 6).

Sammenlignet med pasienter med øvrige indikasjoner har pasienter med akutt hjerneslag som behandles med Actilyse en betydelig økt risiko for intrakraniell blødning, siden blødninger hovedsakelig forekommer innen infarktområdet. Dette gjelder særlig i følgende tilfeller:

- alle situasjoner som er angitt i pkt. 4.3 og generelt alle tilstander som innebærer en høy blødningsrisiko
- ettersom tiden til behandlingsstart etter slagdebut øker, synker den totale kliniske fordelene ved behandlingen. Administrering av Actilyse skal derfor ikke utsettes.
- pasienter som er forbehandlet med acetylsalisylsyre (ASA) kan ha økt risiko for intracerebral blødning, særlig hvis behandlingen med Actilyse utsettes.
- Pasienter med høy alder (> 80 år) kan vise et noe dårligere resultat uavhengig av behandling sammenlignet med yngre pasienter. Det er også mer sannsynlig at de får alvorligere slag som kan forbindes med høyere absolutt risiko for intracerebral blødning ved trombolyse sammenlignet med trombolyse ved mildere slag eller hos pasienter som ikke får trombolyse. Selv om tilgjengelige data antyder at den totale nytteverdien av Actilyse hos pasienter over 80 år er mindre enn hos yngre pasienter, kan Actilyse brukes hos pasienter over 80 år basert på en individuell nytte-/risikovurdering (se pkt. 5.1). Pasienter med høy alder bør utvelges svært nøye på bakgrunn av både generell helsetilstand og nevrologisk status.
- Den terapeutiske nytteverdien er redusert hos pasienter som tidligere har hatt slag (se også pkt. 4.3) eller med kjent, ukontrollert diabetes. Hos disse pasientene er nytte-/risikoforholdet mindre gunstig, men fremdeles positivt.
- Hos pasienter med svært lett iskemisk hjerneslag, overstiger risikoen den forventede nytten (se pkt. 4.3)
- Pasienter med svært alvorlig iskemisk hjerneslag har høyere risiko for intracerebral blødning og død, og skal derfor ikke behandles (se pkt. 4.3).
- Pasienter med omfattende infarkt har høyere risiko for et dårlig behandlingsresultat inkludert alvorlige blødninger og død. Hos slike pasienter må nytte-/risikoforholdet vurderes nøye.
- Hos slagpasienter reduseres sannsynligheten for et godt behandlingsresultat med lengre tid til behandling fra symptomdebut, økende alder, økt alvorlighetsgrad av infarkt og økt glukosenivå i blodet ved innleggelse, mens sannsynligheten for alvorlig invalidisering og død eller symptomatiske intrakranielle blødninger, øker uavhengig av behandlingen.

Behandling må ikke startes senere enn 4,5 timer etter symptomdebut på grunn av ugunstig nytte-/risikoforhold, hovedsakelig på bakgrunn av følgende:

- positive behandlingseffekter reduseres over tid
- dødeligheten øker, spesielt hos pasienter som tidligere er behandlet med ASA
- økt risiko for symptomatisk blødning

Blodtrykksmåling

Blodtrykket bør følges under infusjonen og opptil 24 timer etter infusjonen. Intravenøs antihypertensiv behandling anbefales ved systolisk blodtrykk > 180 mm Hg eller diastolisk blodtrykk > 105 mm Hg.

Andre særlige advarsler:

Reperfusjon av det iskemiske området kan indusere cerebralt ødem i infarktsonen.

På grunn av økt blødningsrisiko, bør behandling med plateaggregasjonshekkere ikke startes de første 24 timene etter trombolysc med alteplase.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle interaksjonsstudier har blitt utført med Actilyse og andre vanlig brukte legemidler ved akutt myokardinfarkt.

Legemidler som påvirker koagulasjonen/blodplatefunksjonen

Blødningsrisikoen er økt ved samtidig behandling med kumarinderivater, orale antikoagulantia, plateaggregasjonshekkere, ufraksjonert eller lavmolekylært heparin, eller virkestoff som påvirker koagulasjonen (før, under eller i løpet av de første 24 timene etter behandling med Actilyse) (se pkt. 4.2 og 4.3).

ACE-hekkere

Samtidig behandling med ACE-hekkere synes å øke risikoen for overfølsomhetsreaksjon (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av GPIIb/IIIa antagonister øker blødningsrisikoen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av alteplase hos gravide kvinner. Dyrestudier har ikke vist teratogene effekter, men føtal umodenhet og/eller embryotoksisitet ble sett ved doser høyere enn human dosering (se pkt. 5.3).

Ved akutt, livstruende sykdom må nytten av behandlingen vurderes mot den potensielle risikoen.

Amming

Det er ukjent hvorvidt alteplase skilles ut i morsmelk hos mennesker, og det er utilstrekkelig informasjon om utskillelse av alteplase i dyremelk.

Vær forsiktig med bruk av Actilyse til ammende kvinner, og gjør en vurdering om hvorvidt amming skal opphøre i de første 24 timene etter bruk av Actilyse.

Fertilitet

Det foreligger ikke kliniske data på fertilitet for Actilyse. Dyrestudier med alteplase viste ikke effekter på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Den vanligste bivirkningen ved behandling med Actilyse er ulike former for blødning som fører til reduserte hematokrit- og/eller hemoglobinverdier.

Bivirkningene under er klassifisert etter frekvens og organklasscsystem. Frekvensen er definert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($\leq 1/10\,000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Bortsett fra intrakraniell blødning som bivirkning ved indikasjonen akutt iskemisk hjerneslag og reperfusjonsarytmier ved indikasjonen akutt myokardinfarkt, er det ingen medisinsk grunn til å anta at den kvalitative og kvantitative bivirkningsprofilen for Actilyse ved indikasjonene akutt massiv lungeemboli og akutt iskemisk hjerneslag er forskjellig fra profilen ved indikasjonen akutt myokardinfarkt.

Tabell 1 Bivirkninger ved akutt myokardinfarkt, akutt massiv lungeemboli og akutt iskemisk hjerneslag

Organklassesystem	Bivirkning
Blødning	
svært vanlige	intracerebral blødning representerer den vanligste bivirkningen ved behandling av akutt iskemisk hjerneslag alle blødninger inkludert de som er listet opp i denne tabellen, f.eks. intracerebral og ikke-intracerebral blødning
vanlige	intracerebral blødning (f.eks. cerebral blødning, cerebralt hematom, hemoragisk slag, hemoragisk transformasjon av slag, intrakranielt hematom, subaraknoidalblødning) ved behandling av akutt myokardinfarkt og akutt massiv lungeemboli faryngeal blødning gastrointestinal blødning (f.eks. mageblødning, blødende magesår, blødning fra rektum, hematemese, melena, blødning i munnen, blødning fra tannkjøttet) ekkymoser urogenitalblødning (f.eks. hematuri, urinveisblødning) blødning ved injeksjonsstedet (f.eks. blødning ved punksjonssted, hematom og blødning ved innstikksted for kateter)
mindre vanlige	pulmonal blødning (f.eks. hemoptyse, hemothorax, blødning i luftveiene) epistakse blødning i øret
sjeldne	blødning i øyet perikardial blødning retroperitonealblødning (f.eks. retroperitonealt hematom)
ikke kjent***	blødning i parenkymatøse organer (f.eks. blødning i lever)
Forstyrrelser i immunsystemet	
sjeldne	hypersensitivitetsreaksjoner (f.eks. hudutslett, urtikaria, bronkospasme, angioødem, hypotensjon, sjokk)*
svært sjeldne	alvorlig anafylaksi
Nevrologiske sykdommer	
svært sjeldne	hendelser relatert til nervesystemet (f.eks. epileptisk anfall,

	konvulsjon, afasi, taleforstyrrelser, delirium, «acute brain syndrom», agitasjon, forvirring, depresjon, psykose) ofte assosiert med samtidige iskemiske eller hemoragiske cerebrovaskulære hendelser
Hjertesykdommer**	
svært vanlige	tilbakevendende iskemi/angina, hypotensjon og hjertesvikt/lungeødem
vanlige	kardiogent sjokk, hjertestans og reinfarkt
mindre vanlige	reperfusjonsarytmier, (f.eks. arytmier, ekstrasystoler, AV-blokk grad I til fullstendig blokk, atrieflimmer/flutter, bradykardi, takykardi, ventrikkelarytmi, ventrikkeltakykardi, ventrikkelflimmer, elektromekanisk dissosiasjon [EMD]) mitralregurgitasjon, lungemboli, annen systemisk emboli/cerebral emboli, ventrikulær septumdefekt
Karsykdommer	
sjeldne	embolisme som kan føre til skader i de organene som berøres
Gastrointestinale sykdommer	
sjeldne	kvalme
ikke kjent***	oppkast
Undersøkelser	
mindre vanlige	reduert blodtrykk
ikke kjent***	økt kroppstemperatur
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
ikke kjent***	fettembolisme (kolesterolkrystallembolisme) som kan føre til skader i de organer som berøres
Kirurgiske og medisinske prosedyrer	
ikke kjent***	behov for blodtransfusjon

*Se pkt. 4.4 og 4.5.

**Hjertesykdommer

Som med andre trombolytika, er hendelsene beskrevet over rapportert som sekvele etter myokardinfarkt og/eller trombolytisk behandling. Disse komplikasjonene kan være livstruende og føre til død.

***Frekvensberegning

Denne bivirkningen er observert etter markedsføring av legemidlet. Med 95 % sannsynlighet er frekvenskategorien ikke høyere enn «sjelden», men den kan være lavere. Nøyaktig frekvensberegning er ikke mulig siden bivirkningen ikke forekommer i en database over kliniske utprøvinger på 8299 pasienter.

Død og vedvarende uførhet er rapportert hos pasienter som har hatt slag (inkludert intrakraniell blødning) og andre alvorlige blødningsepisoder.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Hvis den maksimale anbefalte dosen overskrides, øker risikoen for intrakraniell blødning. Til tross for den relative fibrinspesifisiteten, kan en klinisk signifikant reduksjon av fibrinogen og andre koagulasjonsfaktorer forekomme etter overdosering.

Behandling

Etter avsluttet Actilyse-behandling er det i de fleste tilfellene tilstrekkelig å avvente fysiologisk nydannelse av koagulasjonsfaktorene. Ved alvorlige blødningskomplikasjoner anbefales imidlertid infusjon av fersk frosset plasma. Syntetiske antifibrinolytika kan administreres om nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antitrombotiske midler, ATC-kode: B01A D02

Virkningsmekanisme

Virkestoffet i Actilyse er alteplase, en rekombinant human vevstype plasminogenaktivator, et glykoprotein, som aktiverer plasminogen direkte til plasmin. Når det administreres intravenøst, forblir alteplase relativt inaktivt i sirkulasjonssystemet. Så snart det bindes til fibrin aktiveres det og induserer omdannelsen av plasminogen til plasmin, som fører til oppløsning av fibrinproppen.

Farmakodynamiske effekter

På grunn av alteplases relative fibrinspesifisitet fører en dose på 100 mg til en moderat nedgang i nivået av sirkulerende fibrinogen til omtrent 60 % etter 4 timer. Dette går generelt opp til mer enn 80 % etter 24 timer. Plasminogen og alfa-2-antiplasmin reduseres til henholdsvis ca. 20 % og 35 % etter 4 timer og øker igjen til mer enn 80 % ved 24 timer. En tydelig og forlenget reduksjon av sirkulerende fibrinogennivå er kun sett hos noen få pasienter.

Klinisk effekt og sikkerhet

I en studie som inkluderte mer enn 40 000 pasienter med akutt myokardinfarkt (GUSTO) førte administrering av 100 mg alteplase gitt i løpet av 90 minutter, med samtidig intravenøs heparininfusjon, til en redusert dødelighet etter 30 dager (6,3 %) sammenlignet med administrering av 1,5 millioner E streptokinase gitt i løpet av 60 minutter med samtidig subkutan eller intravenøs heparin (7,3 %). Actilyse-behandlede pasienter viste høyere frekvens av rekanalisering i den infarkttrammede arterien ved 60 og 90 minutter etter trombolyse enn pasienter behandlet med streptokinase. Det var ingen forskjeller i frekvens av rekanalisering etter 180 minutter eller mer.

Dødelighet etter 30 dager er redusert sammenlignet med pasienter som ikke fikk trombolytisk behandling.

Frigivelsen av alfa-hydroksybutyrat-dehydrogenase (HBDH) er redusert. Global ventrikulær funksjon i tillegg til regional veggbevegelighet er mindre svekket sammenlignet med pasienter som ikke får trombolytisk behandling.

Akutt myokardinfarkt

En placebokontrollert studie med 100 mg alteplase gitt i løpet av 3 timer (LATE) viste en reduksjon av dødelighet etter 30 dager sammenlignet med placebo for pasienter som ble behandlet innen 6-12 timer etter symptomdebut. I tilfeller der det foreligger tydelige tegn på myokardinfarkt, kan behandling som er startet opptil 24 timer etter symptomdebut fremdeles være fordelaktig.

Akutt massiv lungeemboli

Hos pasienter med akutt massiv lungeemboli med hemodynamisk ustabilitet, fører trombolytisk behandling med Actilyse til rask reduksjon av trombestørrelsen og en reduksjon i lungearterietrykket. Data på dødelighet er ikke tilgjengelig.

Akutt iskemisk hjerneslag

I to studier i USA (NINDS A/B) hadde en signifikant høyere andel pasienter et gunstig behandlingsresultat med alteplase, sammenlignet med placebo (ingen eller minimal nedsatt funksjonsevne). Disse resultatene ble bekreftet i ECASS III-studien (se avsnittet nedenfor), mens det i mellomtiden var to europeiske studier og i tillegg en studie i USA som mislyktes i å fremskaffe tilsvarende resultater i tilfeller som hovedsakelig ikke var i samsvar med gjeldende europeisk produktinformasjon.

ECASS III-studien var en placebokontrollert, dobbelblindet studie utført hos pasienter i Europa med akutt iskemisk hjerneslag i tidsintervallet 3 til 4,5 timer etter symptomdebut. Behandlingen i ECASS III-studien var i samsvar med den europeiske preparatomtalen for Actilyse hvor akutt iskemisk hjerneslag er indisert, med unntak av øvre punkt av tidsintervallet på 4,5 timer. Det primære endepunktet var funksjonshemming ved dag 90, dikotomisert til gunstig (modifisert Rankin-skala [mRs] 0 til 1) eller ugunstig (mRs 2 til 6) utfall. Totalt ble 821 pasienter randomisert (418 alteplase/403 placebo). Flere pasienter oppnådde gunstig resultat med alteplase (52,4 %) enn med placebo (45,2 %, odds ratio [OR] 1,34 %, 95 % KI 1,02 – 1,76, $p=0,038$). Forekomsten av enhver intrakraniell blødning/symptomatisk intrakraniell blødning var høyere med alteplase enn med placebo (enhver intrakraniell blødning 27,0 % vs. 17,6 %, $p=0,0012$; symptomatisk intrakraniell blødning iht. ECASS III definisjon 2,4 % vs. 0,2 %, $p=0,008$). Dødeligheten var lav og ikke signifikant forskjellig for alteplase (7,7 %) sammenlignet med placebo (8,4 %, $p=0,681$). Resultater fra undergrupper av ECASS III påviste at senere behandlingsstart etter sykdomsdebut er forbundet med økt risiko for dødelighet og symptomatisk intrakraniell blødning. Resultatet av ECASS III viste en positiv total klinisk fordel for Actilyse ved tidsintervallet 3 til 4,5 timer, mens samledata viste at den totale kliniske fordelene ikke lenger var gunstig med alteplase i et tidsintervall som var lenger enn 4,5 timer.

Sikkerhet og effekt av Actilyse ved behandling av akutt iskemisk hjerneslag gitt inntil 4,5 timer etter symptomdebut, har blitt undersøkt i en pågående registrering av akutte iskemiske hjerneslag (SITS-ISTR: The Safety Implementation of Thrombolysis in Stroke registry). I denne observasjonsstudien ble sikkerhetsutfallet fra 21 566 pasienter som ble behandlet i tidsrommet 0 til 3 timer, sammenlignet med data fra 2376 pasienter som ble behandlet i tidsrommet 3 til 4,5 timer etter begynnende akutt iskemisk hjerneslag (AIS). Forekomsten av symptomatisk intrakraniell blødning (i henhold til SITS-MOST-definisjonen) var funnet å være høyere ved 3 til 4,5 timers tidsintervallet (2,2 %) sammenlignet med behandling ved opptil 3 timers tidsintervallet (1,7 %). Dødelighetsraten ved 3 måneder var tilsvarende for 3 til 4,5 timers tidsintervallet (12,0 %) sammenlignet med 0 til 3 timers tidsintervallet (12,3 %) med en ujustert OR=0,97 (95 % KI: 0,84-1,13, $p=0,70$) og en justert OR=1,26 (95 % KI: 1,07-1,49, $p=0,005$). Observasjonsdata fra SITS støtter de kliniske funnene om at behandlingsstart etter symptomdebut er en viktig utslagsgiver ved behandling av akutt iskemisk hjerneslag med alteplase.

Eldre (> 80 år)

Individuelle, justerte pasientdata fra metaanalyser på 6756 pasienter, inkludert pasienter > 80 år, fra ni randomiserte kliniske studier som sammenlignet alteplase med placebo eller åpen kontroll, ble brukt til å vurdere nytte-/risikoforholdet for alteplase hos pasienter > 80 år. Sannsynligheten for et gunstig resultat etter iskemisk hjerneslag (mRS 0 - 1 ved dag 90/180) var økt og var assosiert med større fordel ved tidlig behandling for alle aldersgrupper (p -verdi for interaksjon på 0,0203) og var uavhengig av alder.

Effekten av alteplasebehandling var lik for pasienter 80 år eller yngre [gjennomsnittlig tid til behandling 4,1 timer: 990 av 2512 (39 %) alteplasebehandlede versus 853 av 2515 (34 %) kontroller oppnådde godt resultat etter hjerneslaget ved dag 90/180, OR 1,25, 95 % KI 1,10-1,42] og for pasienter over 80 år [gjennomsnittlig tid til behandling 3,7 timer: 155 av 879 (18 %)]

alteplasebehandlede versus 112 av 850 (13 %) kontroller oppnådde godt resultat ved dag 90/180, OR 1,56, 95 % KI 1,17/2,08].

Hos pasienter over 80 år behandlet med alteplase innen 3 timer, ble det oppnådd et godt behandlingsresultat hos 55 av 302 (18,2 %) versus 30 av 264 (11,4 %) i kontrollgruppen (OR 1,86, 95 % KI 1,11-3,13). Hos pasienter behandlet med alteplase 3 - 4,5 timer etter hjerneslaget oppnådde 58 av 342 (17,0 %) et godt behandlingsresultat versus 50 av 364 (13,7 %) i kontrollgruppen (OR 1,36, 95 % KI 0,87-2,14).

Parenkymbldning type 2 innen 7 dager forekom hos 231 (6,8 %) av 3391 pasienter som fikk alteplase versus 44 (1,3 %) av 3365 i kontrollgruppen (OR 5,55, 95 % KI 4,01-7,70).

Fatal parenkymbldning type 2 innen 7 dager forekom hos 91 (2,7 %) av pasientene som fikk alteplase versus 13 (0,4 %) av kontrollene (OR 7,14, 95 % KI 3,98-12,79).

Hos pasienter over 80 år behandlet med alteplase forekom en fatal intrakraniell blødning innen 7 dager hos 32 av 879 pasienter (3,6 %) versus 4 av 850 (0,5 %) hos kontrollene (OR 7,95, 95 % KI 2,79-22,60).

Av totalt 8658 pasienter > 80 år behandlet < 4,5 timer etter slagdebut i SITS-ISTR, ble data fra 2157 pasienter behandlet > 3 - 4,5 timer etter slagdebut sammenlignet med data fra 6501 pasienter behandlet < 3 timer.

3-måneders funksjonstest (mRS score 0 - 2) var 36 versus 37 % (justert OR 0,79, 95 % KI 0,68-0,92), dødelighet var 29,0 % versus 29,6 % (justert OR 1,10, 95 % KI 0,95-1,28) og symptomatisk intrakraniell blødning (per SITS-MOST definisjon) var 2,7 % versus 1,6 % (justert OR 1,62, 95 % KI 1,12-2,34).

Pediatrisk populasjon

Ikke-randomiserte og ikke-sammenlignende observasjonsdata for slagpasienter i alderen 16-17 år med bekreftet alteplasebehandling ble hentet fra SITS-ISTR (Safe Implementation of Treatments in Stroke - International Stroke Thrombolysis Register, et uavhengig, internasjonalt register). I perioden fra 2003 til og med 2017 ble totalt 25 pедиатriske pasienter i aldersgruppen 16-17 år med bekreftet bruk av alteplase samlet i SITS-registeret. Mediandosen av alteplase som ble brukt i denne aldersgruppen var 0,9 mg/kg (område: 0,83 – 0,99 mg/kg). Tjuetre av 25 pasienter startet behandling innen 4,5 time etter at slagsymptomene inntraff (19 innen 3 timer, 4 innen 3-4,5 timer, 1 innen 5-5,5 timer, 1 tilfelle var ikke rapportert). Kroppsvekten varierte mellom 56 og 90 kg. De fleste pasientene hadde moderat eller moderat til alvorlig hjerneslag med en median NIHSS på 9,0 (område: 1-30) ved baseline.

Dag 90 mRS-score var tilgjengelig for 21 av 25 pasienter. Fjorten av 21 pasienter hadde en mRS-score på 0-1 (ingen symptomer eller ingen signifikant uførhet) og ytterligere 5 pasienter hadde mRS = 2 (svakt ufør). Dette betyr at 21 av 25 pasienter (over 90 %) hadde et gunstig utfall etter 90 dager basert på mRS. De resterende 2 pasientene hadde enten et rapportert utfall på moderat alvorlig uførhet (mRS = 4; n=1), eller død (mRS = 6) innen 7 dager (n = 1).

For 4 pasienter ble dag 90 mRS-score ikke rapportert. Den siste tilgjengelige informasjonen viste at 2 av 4 pasienter hadde mRS på 2 på dag 7 og 2 av 4 pasienter rapporterte en klar generell forbedring på dag 7. Sikkerhetsdata over bivirkninger som blødninger og ødem var også tilgjengelige i registeret. Av de 25 pasientene i aldersgruppen 16-17 år, hadde ingen symptomatisk intracerebral blødning (sICH, ICH blødning type PH2). Fem tilfeller utviklet cerebralt ødem etter alteplasebehandling. 4/5 pasienter med cerebralt ødem hadde enten en rapportert dag 90 mRS mellom 0 og 2, eller viste en generell forbedring på dag 7 etter behandling. For én pasient ble mRS = 4 (moderat alvorlig uførhet) rapportert på dag 90. Ingen av tilfellene opplevde et fatalt utfall.

Samlet sett var det 25 rapporter i SITS-registeret over pasienter mellom 16 og 17 år med akutt iskemisk hjerneslag som hadde blitt behandlet med alteplase i henhold til anbefalingene for voksne. Selv om den lille gruppestørrelsen utelukker statistisk analyse, viser resultatene totalt sett en positiv trend i forhold til bruk av voksendose hos disse pasientene. Dataene synes ikke å vise en økt risiko for symptomatisk intracerebral blødning eller ødem sammenlignet med voksne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Alteplase elimineres raskt fra blodsirkulasjonen og metaboliseres i hovedsak i leveren (plasmaclearance 550 – 680 ml/min). Under fysiologiske betingelser er mesteparten av alteplase i sirkulasjon inhibitor-bundet. Leverclearance av alteplase er ikke forhindret av tilstedeværelse av andre proteiner inkludert alteplase inhibitorer. Komplekser av alteplase og dens inhibitorer elimineres som fritt alteplase. Relevant halveringstid i plasma $t_{1/2}$ alfa er 4-5 minutter. Det betyr at etter 20 minutter er mindre enn 10 % av startkonsentrasjonen tilstede i plasma. For den gjenværende mengden i dype kompartiment ble det målt en beta-halveringstid på ca. 40 minutter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I subkroniske toksisitetstudier hos rotter og silkeaper ble det ikke sett noen uventede bivirkninger. Ingen indikasjoner på mutagent potensiale ble sett i mutagenitetstester.

Hos drektige dyr ble det ikke sett noen teratogene effekter etter intravenøs infusjon av farmakologiske effektive doser. Hos kaniner ble embryotoksitet (fosterdød, vekstretardasjon) induisert ved mer enn 3 mg/kg/døgn. Ingen effekter på peri-postnatal utvikling eller fertilitetsparameter ble sett hos rotter med doser på opptil 10 mg/kg/døgn.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Pulver:

Arginin

Fosforsyre (til pH-justering)

Polysorbat 80

Oppløsningsmiddel:

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Den rekonstituerte oppløsningen kan fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning opp til en minimumskonsentrasjon på 0,2 mg alteplase/ml.

Ytterligere fortynning, bruk av vann til injeksjonsvæsker eller generell bruk av karbohydratoppløsning, som f.eks. glukose, anbefales ikke pga. økende blakking av den rekonstituerte oppløsningen.

Actilyse skal ikke blandes med andre legemidler i samme infusjonsoppløsning eller gis samtidig med andre legemidler (heller ikke heparin) gjennom samme kateter.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

2 år for 10 mg pulver og væske til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

3 år for 20 mg og 50 mg pulver og væske til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Rekonstituert oppløsning

Den rekonstituerte oppløsningen er vist å være stabil i 24 timer ved 2 °C - 8 °C og i 8 timer ved 25 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør preparatet brukes umiddelbart etter tilberedning. Hvis løsningen ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider under bruk og betingelser før bruk brukerens ansvar og bør vanligvis ikke overskride 24 timer ved 2 °C – 8 °C

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulver:

Steriliserte hetteglass på 10 ml, 20 ml eller 50 ml, forseglet med sterile, grå, butylpropper med silikon og avtakbar hette av aluminium/plast.

Oppløsningsmiddel:

For pakningsstørrelser med 10 mg, 20 mg og 50 mg fylles vann til injeksjonsvæsker i enten 10 ml, 20 ml eller 50 ml hetteglass, avhengig av størrelsen på hetteglasset med pulver. Hetteglassene med vann til injeksjonsvæsker er forseglet med gummipropper og avtakbar hette av aluminium/plast.

Overføringskanyle (kun inkludert i pakningsstørrelser med 20 mg og 50 mg)

Pakningsstørrelser:

10 mg:

1 hetteglass med 467 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med 10 ml vann til injeksjonsvæsker

20 mg:

1 hetteglass med 933 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med 20 ml vann til injeksjonsvæsker

1 overføringskanyle

50 mg:

1 hetteglass med 2333 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med 50 ml vann til injeksjonsvæsker

1 overføringskanyle

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

For å rekonstituere til den endelige konsentrasjon på 1 mg alteplase per ml, skal hele volumet av den medfølgende oppløsningsvæsken overføres til hetteglasset som inneholder Actilyse pulver. Det anbefales å bruke overføringskanylen som følger med pakningsstørrelsene à 20 mg og 50 mg. Til 10 mg hetteglasset, bør en sprøyte benyttes.

For å rekonstituere til den endelige konsentrasjon på 2 mg alteplase per ml, skal halve volumet brukes (se tabellen nedenfor). Det anbefales å benytte en sprøyte til å overføre den nødvendige væsken til hetteglasset med Actilyse pulver.

Under aseptiske betingelser oppløses innholdet i et hetteglass med Actilyse (10 mg eller 20 mg eller 50 mg) med vann til injeksjonsvæsker etter følgende tabell for å oppnå endelig konsentrasjon på 1 mg alteplase/ml eller 2 mg alteplase/ml:

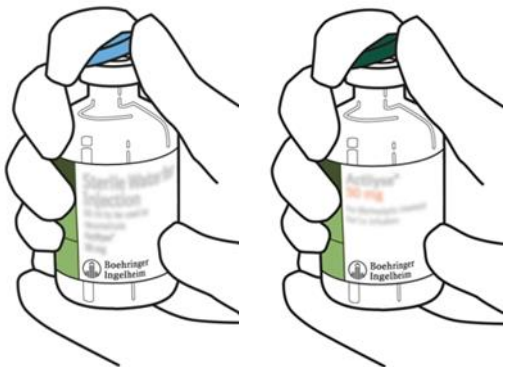
Actilyse pulver	10 mg	20 mg	50 mg
(a) Mengde sterilt vann til injeksjonsvæsker som skal tilsettes pulveret	10 ml	20 ml	50 ml
Endelig konsentrasjon	1 mg alteplase/ml	1 mg alteplase/ml	1 mg alteplase/ml
(b) Mengde sterilt vann til injeksjonsvæsker som skal tilsettes pulveret	5 ml	10 ml	25 ml
Endelig konsentrasjon	2 mg alteplase/ml	2 mg alteplase/ml	2 mg alteplase/ml

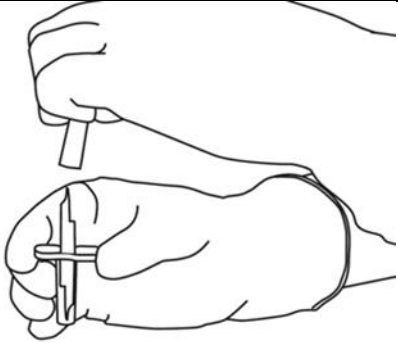
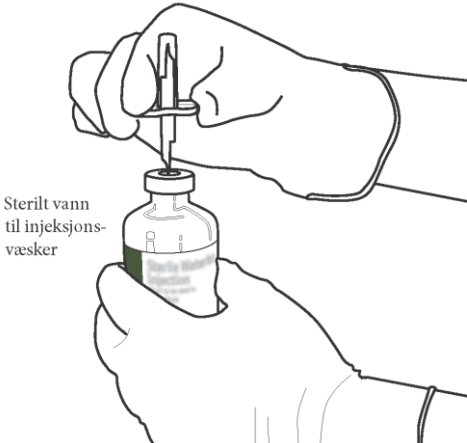
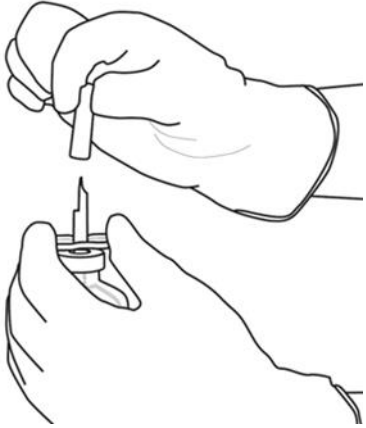
Den rekonstituerte oppløsningen administreres intravenøst. Den rekonstituerte 1 mg/ml oppløsningen kan fortynnes videre med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til en minimumskonsentrasjon på 0,2 mg/ml siden blakking av den rekonstituerte oppløsningen ikke kan utelukkes. En videre fortynning av den rekonstituerte 1 mg/ml oppløsningen med sterilt vann til injeksjonsvæsker eller bruk av karbohydratoppløsning som f.eks. glukose, anbefales ikke på grunn av økende blakking av den rekonstituerte oppløsningen. Actilyse skal ikke blandes med andre legemidler i samme infusjonsoppløsning eller gis samtidig med andre legemidler (heller ikke heparin) gjennom samme kateter.

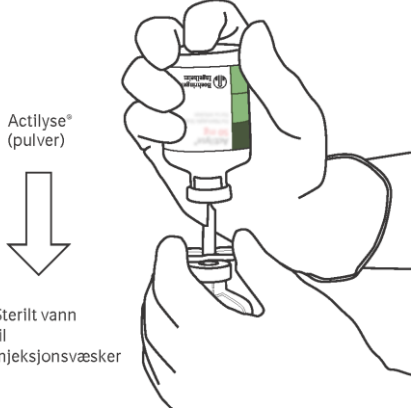
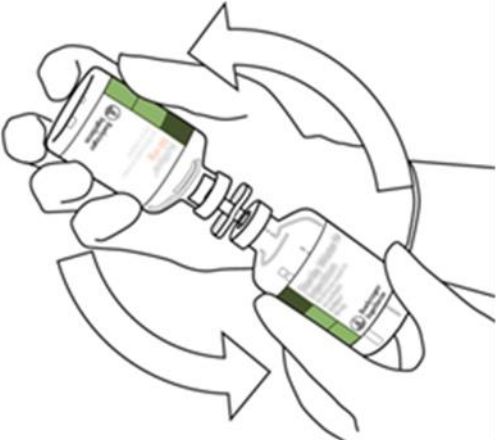
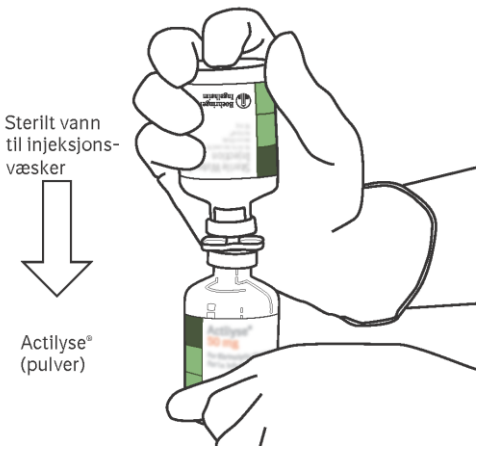
For uforlikeligheter, se pkt. 6.2

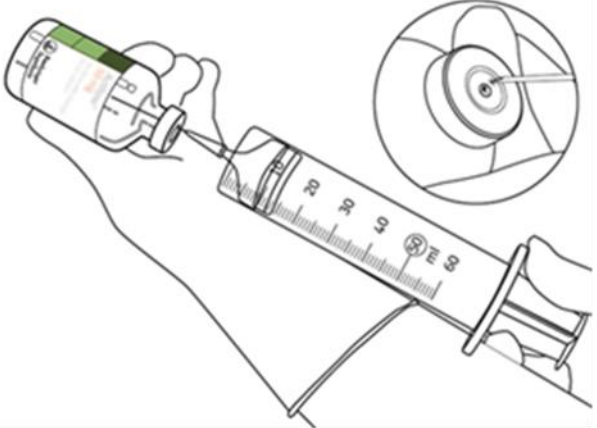
Den rekonstituerte oppløsningen er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Instruksjoner for rekonstituering av Actilyse 1 mg/ml ved hjelp av overføringskanyler

1	Rekonstitueres umiddelbart før bruk.	
2	Fjern beskyttelseshetten på de to hetteglassene med sterilt vann og Actilyse pulver ved å vippe dem av med tommelen.	

3	Tørk av gummiproppen på begge hetteglassene med en spritserviett.	
4	Pakk ut overføringskanylen*. Denne skal ikke desinfiseres eller steriliseres, da den allerede er steril. Ta av den ene beskyttelseshetten.	
5	Sett hetteglasset med sterilt vann loddrett på en stabil flate. Stikk hull i midten av gummiproppen, rett ovenfra, med overføringskanylen ved å trykke forsiktig, men bestemt, uten å vri.	
6	Hold hetteglasset med sterilt vann og overføringskanylen stødig i den ene hånden ved å holde i overføringskanylens to sidestykker. Fjern den andre beskyttelseshetten fra toppen av overføringskanylen.	

7	Hold hetteglasset med sterilt vann og overføringskanylen stødig i den ene hånden ved å holde i overføringskanylens to sidestykker. Hold hetteglasset med Actilyse pulver loddrett over overføringskanylen og plasser overføringskanylens spiss i midten av gummiproppen. Trykk hetteglasset med pulver ned på overføringskanylen og stikk hull i gummiproppen med en rolig men fast bevegelse uten å vri	  Actilyse® (pulver) ↓ Sterilt vann til injeksjonsvæsker
8	Snu de to hetteglassene opp ned og la alt vannet renne ned i pulveret.	  Sterilt vann til injeksjons- væsker ↓ Actilyse® (pulver)

9	Fjern det tomme vannhetteglasset sammen med overføringskanylen. Disse kan kastes.	
10	Rotér forsiktig hetteglasset med rekonstituert Actilyse for å løse opp alt pulveret. Hetteglasset må ikke ristes da dette kan gi skumdannelse. Hvis det finnes luftbobler, la oppløsningen stå noen minutter så boblene forsvinner.	
11	Den rekonstituerte oppløsningen består av 1 mg/ml alteplase. Den skal være klar og fargeløs til svakt gul og den skal være fri for partikler.	
12	Ta ut ønsket mengde Actilyse kun ved bruk av en sprøyte og kanyle. For å unngå lekkasje skal sprøytens kanyle ikke settes inn på samme sted som overføringskanylen satt.	

13	Brukes umiddelbart. Ikke anvendt oppløsning skal kastes.
----	--

(*Hvis en overføringskanyle er inkludert i pakningen. Rekonstitueringen kan også utføres med en sprøyte og kanyle.)

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 19-12831
 20 mg: 19-12832
 50 mg: 19-12833

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 4. desember 2019
 Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

04.05.2023