

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Actilyse Cathflo 2 mg
Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie en infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 injectieflacon met poeder bevat:
2 mg alteplase (overeenkomend met 1.160.000 IE) of

Alteplase wordt geproduceerd met behulp van recombinant DNA technieken waarbij gebruik wordt gemaakt van een 'Chinese hamster ovary cell-line'. De specifieke activiteit van het eigen alteplase referentiemateriaal is 580000 IE/mg. Dit wordt bevestigd door vergelijking met de tweede internationale WHO standaard voor t-PA. De specificatie voor de specifieke activiteit van alteplase is 522000 tot 696000 IE/mg.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie en infusie.

Het poeder is aanwezig als een kleurloze tot lichtgele gevriesdroogde massa.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Trombolytische behandeling van een verstopping van hulpmiddelen voor centraalveneuze toegang, waaronder hulpmiddelen voor hemodialyse.

De 2 mg injectieflacon is de enige aanbevolen gebruiksvorm voor deze indicatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Actilyse Cathflo dient zo spoedig mogelijk na het optreden van de symptomen gegeven te worden. De volgende doseringsrichtlijnen zijn van toepassing.

Dosering

Per verstopping mag maximaal tweemaal een dosis van ten hoogste 2 mg alteplase worden toegediend om de functie te herstellen van poorten, enkel- en meerlumenkatheters - waaronder die voor hemodialyse - die door een trombotische blokkade niet meer werken.

Voor gebruik bij deze indicatie wordt reconstitutie aanbevolen tot een uiteindelijke concentratie van 1 mg alteplase per ml. Bij patiënten met een lichaamsgewicht van 30 kg of hoger dient een totale dosis van 2 mg alteplase in 2 ml gereconstitueerde oplossing via langzame infusie te worden ingebracht in het niet functionerende centraalveneuze hulpmiddel.

Bij patiënten met een lichaamsgewicht lager dan 30 kg dient het volume van de gereconstitueerde oplossing die in het niet functionerende hulpmiddel voor centraalveneuze toegang moet worden ingebracht gelijk te zijn aan 110% van het interne lumenvolume van het hulpmiddel. De totale dosis alteplase dient niet hoger te zijn dan 2 mg, wat betekent dat voor een katheter met een intern volume van 1,0 ml de totale dosis Actilyse Cathflo 1,1 mg in een volume van 1,1 ml zou bedragen.

Indien er 120 minuten na de eerste dosis geen functieherstel is opgetreden van het hulpmiddel voor centraalveneuze toegang, mag er een tweede dosis met dezelfde hoeveelheden worden ingebracht.

Methode om katheters schoon te maken

De gereconstitueerde oplossing dient ingedruppeld te worden in het verstopte hulpmiddel voor centraalveneuze toegang.

Alleen de injectieflacons met alteplase 2 mg zijn geschikt voor gebruik bij deze indicatie. Zie rubriek 6.6 voor de instructies voor reconstitutie voorafgaand aan het gebruik.

1. Reconstitueer de inhoud van een injectieflacon tot een uiteindelijke concentratie van 1 mg alteplase per ml. Voor katheters met lumenvolume van meer dan 2 ml kan de gereconstitueerde oplossing verder verdund worden tot het gewenste volume met een steriele fysiologische zoutoplossing (0,9%) voor injectie. Dit houdt in dat voor een katheter met een intern volume van 2,5 ml de totale dosis Actilyse Cathflo 2,0 mg in een volume van 2,5 ml zou bedragen.
2. Breng de gewenste dosis Actilyse Cathflo via langzame infusie in het niet functionerende hulpmiddel voor centraalveneuze toegang in.
3. Beoordeel na een verblijfstijd van 30 minuten de katheterfunctie door te proberen of er bloed en katheterinhoud kan worden opgezogen. Als de katheter functioneert, ga dan verder met stap 6. Als de katheter niet functioneert, ga dan verder met stap 4.
4. Beoordeel na een verblijfstijd van 120 minuten de katheterfunctie door te proberen of er bloed en katheterinhoud kan worden opgezogen. Als de katheter functioneert, ga dan verder met stap 6. Als de katheter niet functioneert, ga dan verder met stap 5.
5. Als de katheterfunctie na de eerste dosis niet is hersteld mag een tweede dosis met dezelfde hoeveelheid worden ingebracht. Herhaal de procedure vanaf stap 1. In het geval dat het hulpmiddel ook na een tweede dosis alteplase niet functioneert, dient vervanging van het hulpmiddel overwogen te worden.
6. Als de katheterfunctie hersteld is dient er bij patiënten met een gewicht hoger dan 10 kg 4-5 ml bloed en bij patiënten met een gewicht lager dan 10 kg 3 ml bloed te worden opgezogen om de Actilyse Cathflo en achtergebleven stollingsproducten te verwijderen. Spoel vervolgens de katheter voorzichtig door met een steriele fysiologische zoutoplossing (0,9%) voor injectie.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De injectieflacons van 2 mg zijn niet geschikt voor de indicaties myocardinfarct, longembolieën en acuut herseninfarct (vanwege het risico op ernstige onderdosering). Alleen de injectieflacons van 10, 20 of 50 mg zijn geschikt voor die indicaties.

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij de behandeling van verstoppingen van hulpmiddelen voor centraalveneuze toegang, waaronder hulpmiddelen voor hemodialyse:

Algemeen:

Er is niet aangetoond dat gelijktijdige toediening van heparine en Actilyse Cathflo de kans op functieherstel van een katheter verhoogt en gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen. Als men

van mening is dat heparine noodzakelijk is om te voorkomen dat er opnieuw een verstopping optreedt, dient dit geneesmiddel afzonderlijk te worden gegeven wanneer de katheter weer goed functioneert.

Naast bloedstolselvorming kan het niet functioneren van een katheter ook verscheidene andere oorzaken hebben, zoals een verkeerde positionering van de katheter, een mechanische storing of een vernauwing veroorzaakt door hecht draad, vetafzetting of neerslag van een geneesmiddel in het katheterlumen. Bij pogingen om de katheterverstopping vast te stellen dient geen sterke zuigkracht te worden uitgeoefend, dit in verband met het risico op beschadiging van de vaatwand of van de katheterslang wanneer deze uit zacht materiaal is vervaardigd. Erg hoge druk dient te worden vermeden zolang er nog Actilyse Cathflo in de katheter wordt ingebracht. Door een dergelijke kracht zou de katheter kunnen scheuren of het stolsel los kunnen schieten en in de bloedbaan terecht kunnen komen.

Er is extra voorzichtigheid geboden wanneer injectiespuiten met een klein volume (≤ 1 ml) worden gebruikt, met name bij gebruik van katheters met een klein volume, zoals vaak gebruikt bij kinderen.

Bloedingen:

De bijwerking die in verband met alle soorten trombolitica bij alle goedgekeurde indicaties het meest voorkomt is bloedingen. Er is geen onderzoek gedaan naar Actilyse Cathflo bij patiënten met verstopte katheters van wie bekend is dat zij een risico hebben op bloedingen die mogelijk verband houden met het gebruik van trombolitica. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die actieve inwendige bloedingen hebben of binnen de afgelopen 48 uur met één van de onderstaande zaken te maken hebben gehad: chirurgische ingreep, bevalling, percutane biopsie van de ingewanden of diepe weefsels, of aanpakken van niet-samendrukbare bloedvaten. Daarnaast is ook voorzichtigheid geboden bij patiënten die lijden aan trombocytopenie, andere stoornissen in de hemostase (waaronder stoornissen die het gevolg zijn van ernstige lever- of nieraandoeningen), of andere aandoeningen waarbij bloedingen een ernstige bedreiging vormen of in verband met de locatie erg moeilijk te behandelen zouden zijn, en bij patiënten met een hoog risico op embolische complicaties (bijv. veneuze trombose in de omgeving van de katheter). Bij patiënten die een beroerte en andere ernstige bloedingen hebben doorgemaakt terwijl ze farmacologische doseringen trombolitica kregen toegediend is melding gemaakt van overlijden en blijvende invaliditeit. In het geval dat er ernstige bloedingen optreden in een kritische plaats (bijv. intracraniaal, gastrointestinaal, retroperitonaal, pericardiaal) dient de behandeling met Actilyse Cathflo te worden stopgezet en het geneesmiddel te worden teruggenomen uit de katheter.

Infectie:

Wanneer Actilyse Cathflo wordt gebruikt bij patiënten van wie de katheters verstopt zijn geraakt door geïnfecteerde bloedstolsels, kunnen er micro-organismen in de bloedsomloop terechtkomen die sepsis kunnen veroorzaken. Evenals bij alle andere katheterisatieprocedures moet men er goed op letten dat steeds de aseptische techniek wordt gehanteerd en wanneer nodig de juiste antibioticabehandeling wordt ingezet.

Hertoediening:

Bij een enkele verstopping mogen patiënten maximaal tweemaal een dosis van ten hoogste 2 mg alteplase krijgen toegediend. In het geval dat er geen functieherstel van de katheter optreedt dient te worden gezocht naar andere oorzaken voor het niet functioneren. Volgende verstoppingen kunnen op dezelfde manier worden behandeld, maar wel moet worden opgemerkt dat het regelmatig opnieuw verstopt raken een teken kan zijn dat de katheter aan vervanging toe is. Er is geen onderzoek gedaan naar de vorming van antistoffen in patiënten die één of meerdere doseringen alteplase kregen toegediend ter herstel van de functie van hulpmiddelen voor centraalveneuze toegang.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De kans op bloedingen kan worden vergroot door gelijktijdig gebruik van coumarine derivaten, orale anticoagulantia, trombocytten aggregatieremmers, ongefractioneerde heparine of LMWH en andere

middelen die van invloed zijn op de coagulatie (voor, gedurende of binnen de eerste 24 uur na de behandeling met Actilyse Cathflo).

Gelijktijdige behandeling met ACE-remmers kan het risico op anafylactische reacties vergroten, omdat in de gevallen waarin dergelijke reacties beschreven werden, een relatief grotere verhouding patiënten gelijktijdig ACE-remmers ontving.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er is zeer weinig ervaring met het gebruik van alteplase tijdens zwangerschap en borstvoeding. Studies met dieren hebben reproductie toxiciteit laten zien (zie rubriek 5.3). In acute levensbedreigende situaties dient een zorgvuldige afweging van de voordelen te worden gemaakt tegen de potentiële risico's.

Het is niet bekend of alteplase wordt uitgescheiden in de moedermelk.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Niet relevant

4.8 Bijwerkingen

De onderstaande bijwerkingen zijn ingedeeld naar frequentie en orgaanklasse. De frequenties zijn ingedeeld in categorieën die als volgt gedefinieerd zijn: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet geschat worden aan de hand van de beschikbare data).

Bij klinische onderzoeken naar de behandeling van verstoppingen van katheters met Actilyse Cathflo werden de volgende bijwerkingen waargenomen:

Infecties en infestaties

Soms: sepsis

Algemene aandoeningen en reacties op de toedieningsplaats

Soms: kathetergerelateerde complicaties

Zelden: koorts

Globaal gesproken kunnen alle bijwerkingen die gevonden zijn bij de systemische toepassing van Actilyse ook optreden tijdens de behandeling van verstoppingen van katheters waarbij Actilyse Cathflo de systemische circulatie bereikt (bv. bloeding, embolie, overgevoeligheidsreacties/anafylactoïde reacties, verlaging van de bloeddruk, misselijkheid, braken, verhoging van de lichaamstemperatuur).

4.9 Overdosering

Niet tegenstaande de relatieve fibrine specificiteit, kan een klinisch significante reductie van fibrinogeen en andere bloedstollingcomponenten na een overdosering optreden. In de meeste gevallen kan men de gewone fysiologische regeneratie van deze factoren afwachten nadat de behandeling met Actilyse Cathflo is beëindigd. Indien er toch ernstige bloedingen ontstaan, kan vers ingevroren plasma of vers bloed of, indien noodzakelijk, synthetische antifibrinolytica worden toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antithrombotica, ATC-code: B 01AD 02

Alteplase is een humaan recombinant weefseltype plasminogeen activator, een glycoproteïne, dat de directe omzetting van plasminogeen in plasmine activeert. Indien intraveneus toegediend, is alteplase nagenoeg inactief in het circulatoire systeem. Eenmaal gebonden aan fibrine, wordt het actief, waarbij het de omzetting van plasminogeen in plasmine induceert, wat resulteert in het oplossen van het fibrinestolsel.

Door de relatieve fibrine-specificiteit leidt alteplase tot een matige afname van de circulerende fibrinogeenspiegels tot ongeveer 60% in 4 uur, die over het algemeen neerkomt op meer dan 80% na 24 uur. Plasminogeen en alfa-2-antiplasmine nemen af tot respectievelijk zo'n 20% en 35% na 4 uur en nemen weer toe tot meer dan 80% na 24 uur. Een aanmerkelijke en verlengde afname van de spiegel van circulerend fibrinogeen is slechts bij enkele patiënten waargenomen.

Verstoppingen in hulpmiddelen voor centraalveneuze toegang, waaronder hulpmiddelen voor hemodialyse

Bij twee klinische studies werden meer dan 1100 (voornamelijk volwassen) patiënten met niet goed functionerende hulpmiddelen voor centraalveneuze toegang behandeld met alteplase. Het percentage voor herstel van de katheterfunctie lag na één dosis tussen 74% en 77% en na twee doseringen alteplase tussen 87% en 90%. Vergelijkbare percentages voor functieherstel werden gevonden bij studies met hemodialysekatheters waarbij de verblijfstijden varieerden van ≥ 2 uur tot de volgende dialysesessie.

Bij een studie met 310 kinderen was het totale percentage voor herstel van de katheterfunctie van 83% na maximaal 2 doseringen alteplase vergelijkbaar met het percentage dat was waargenomen bij volwassenen. Bij centrale onderzoeken naar het vrijmaken van katheters hebben in totaal 432 patiënten met een leeftijd onder dan 17 jaar maximaal twee keer een dosis van ten hoogste 2 mg alteplase toegediend gekregen. De totaalresultaten voor de veiligheid en werkzaamheid bij kinderen en volwassenen waren vergelijkbaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Alteplase wordt snel uit de bloedcirculatie geklaard en wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door de lever (plasmaklaring 550-680 ml/min). De relevante plasma halfwaardetijd ($t_{1/2}$ alfa) bedraagt 4-5 minuten.

Dat betekent dat na 20 minuten nog minder dan 10% van de oorspronkelijke waarde aanwezig is in het plasma. Voor een residu, in een diep compartiment, is een beta-halfwaardetijd van ongeveer 40 minuten gemeten.

Wanneer Actilyse Cathflo volgens de instructies wordt toegediend ter herstel van niet functionerende hulpmiddelen voor centraalveneuze toegang, is niet te verwachten dat de hoeveelheid in het plasma circulerende alteplase een farmacologische concentratie zal bereiken. Als een dosis van 2 mg alteplase via een bolusinjectie rechtstreeks in de systemische circulatie zou worden toegediend (in plaats van in de katheter te worden ingebracht), zou te verwachten zijn dat de concentratie aan circulerende alteplase binnen 30-60 minuten weer afneemt tot een niet-waarneembare waarde.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In subchronische toxiciteitsstudies bij ratten en zijdeaapjes zijn geen onverwachte nevenwerkingen geconstateerd. Mutageniteitstesten hebben geen mutageen potentieel aangetoond.

Bij zwangere dieren werden geen teratogene gevolgen waargenomen na intraveneuze infusie van farmacologisch effectieve doseringen. Bij konijnen ontstond embryotoxiciteit (embryoletaliteit, groeiachterstand) bij meer dan 3 mg/kg/dag. Er werden geen gevolgen voor peri-postnatale ontwikkeling of vruchtbaarheidsparementen waargenomen bij ratten bij doseringen tot 10 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

Arginine
Fosforzuur, verdund
Polysorbaat 80

Oplosmiddel:

Water voor Injectie

De pH van de gereconstitueerde oplossing is $7,3 \pm 0,5$.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De gereconstitueerde oplossing mag verdund worden met een steriele fysiologische zoutoplossing (0,9%) tot een minimale concentratie van 0,2 mg alteplase per ml.

Verdere verdunning of het gebruik van water voor injecties of, in het algemeen, koolhydraat bevattende infusievloeistoffen, bv. dextrose, wordt niet aangeraden vanwege toenemende vorming van troebelheid van de gereconstitueerde oplossing.

Actilyse Cathflo dient niet te worden gemengd met andere geneesmiddelen (zelfs niet met heparine).

6.3 Houdbaarheid

Verpakkingsgrootte van 2 mg: 3 jaar

Aangeraden wordt om het product na oplossen direct te gebruiken. Er is echter een 'in-use' stabiliteit aangetoond van 24 uur bij 2 °C - 8 °C en 8 uur bij 25 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Voor de verpakkingsgrootte van 2 mg: Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).
Zie rubriek 6.3 voor opslagcondities van het gereconstitueerde geneesmiddel.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder

2 ml gesteriliseerd glazen injectieflacon, afgesloten met steriele, gesiliconiseerde grijze butyl-type stop met aluminium/plastic flip-off kapje.

Oplosmiddel

Voor de verpakkingsgrootte van 2 mg zit het water voor injectie in 5 ml gesteriliseerde glazen ampullen. Het water in de injectieflacon wordt afgesloten door een rubberen stop en aluminium/plastic flip-off kapje.

Verpakkingsgroottes:

5 injectieflacons met 93 mg poeder voor oplossing voor injectie en infusie
5 ampullen met 2,2 ml water voor injectie

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De injectieflacon van 2 mg is niet geschikt voor de indicaties myocardinfarct, longembolieën of herseninfarct (vanwege het risico op ernstige onderdosering).

De injectieflacon van 2 mg en dient altijd te worden gereconstitueerd tot een uiteindelijke concentratie van 1 mg alteplase per ml.

Daartoe dient het volledige volume van het bijgeleverde oplosmiddel te worden overgebracht in de injectieflacon met het Actilyse Cathflo poeder door middel van een injectiespuit.

Onder aseptische omstandigheden wordt de inhoud van de injectieflacon Actilyse Cathflo (2 mg) opgelost met water voor injecties volgens de onderstaande tabel tot een uiteindelijke concentratie van 1 mg alteplase per ml.

Actilyse Cathflo injectieflacon	2 mg
	Aan het droge poeder toe te voegen volume water voor injecties
Uiteindelijke concentratie (a) 1 mg alteplase per ml (ml)	2,2
(b) 2 mg alteplase per ml (ml)	niet aanbevolen

De gereconstitueerde oplossing dient vervolgens ingedruppeld te worden in het niet-functionele hulpmiddel voor centraalveneuze toegang. Het kan verder verdund worden met een steriele oplossing van 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride tot een minimale concentratie van 0,2 mg/ml. Verdunnen van de gereconstitueerde oplossing met steriel water voor injecties of het gebruik van oplossingen voor infusie met koolhydraten (bv. dextrose) in het algemeen, wordt niet aanbevolen. Actilyse dient niet te worden gemengd met andere geneesmiddelen in dezelfde katheter (zelfs niet met heparine).

Zie rubriek 6.2 voor onverenigbaarheden.

Bij het reconstitueren van het product uit de betreffende hoeveelheden poeder en oplosmiddel dient het mengsel slechts licht geschud te worden totdat het poeder volledig is opgelost. Te hevig schudden dient voorkomen te worden, aangezien dat schuimvorming kan veroorzaken.

De gereconstitueerde toediening is een heldere en kleurloze tot lichtgele oplossing. Voorafgaand aan de toediening dient een visuele inspectie op deeltjes en kleur plaats te vinden.

De gereconstitueerde oplossing is slechts voor eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim bv
Comeniusstraat 6
1817 MS ALKMAAR

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Actilyse Cathflo 2 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie en infusie: RVG 103374

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

27 augustus 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: