

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Actilyse

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie en infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 injectieflacon met poeder bevat:

10 mg alteplase (overeenkomend met 5.800.000 IE) of

20 mg alteplase (overeenkomend met 11.600.000 IE) of

50 mg alteplase (overeenkomend met 29.000.000 IE), respectievelijk

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 bij acuut myocardinfarct.

- 90 minuten (versneld) doseringsschema (zie rubriek 4.2): voor patiënten bij wie de behandeling binnen 6 uur na het optreden van de symptomen kan beginnen.
- 3 uur doseringsschema (zie rubriek 4.2): voor patiënten bij wie de behandeling tussen 6 en 12 uur na het optreden van de symptomen kan beginnen. Vooropgesteld dat de diagnose bevestigd is.

Aangetoond is dat Actilyse[®] de 30-dagen-mortaliteit bij patiënten met acuut myocardinfarct reduceert.

Trombolytische behandeling van acute massale longembolieën met een instabiele hemodynamische toestand.

De diagnose dient, indien mogelijk, bevestigd te worden d.m.v. objectief onderzoek zoals pulmonaire angiografie of niet-invasieve methoden zoals longscanning. Er zijn tot op heden nog geen bewijzen betreffende gunstige effecten op mortaliteit en late morbiditeit in relatie tot longembolie.

Fibrinolytische behandeling van het acute herseninfarct.

De behandeling dient te worden gestart binnen 3 uur na het optreden van de symptomen van een herseninfarct en na exclusie van een intracraniale bloeding door middel van geschikt beeldvormend onderzoek.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

De inhoud van een injectieflacon Actilyse (10 of 20 of 50 mg) wordt onder aseptische omstandigheden opgelost in water voor injectie volgens de volgende tabel om uiteindelijk een concentratie van 1 mg alteplase/ml of 2 mg alteplase/ml te verkrijgen.

Actilyse injectieflacon		10 mg	20 mg	50 mg
		Volume van het water voor injectie dat moet worden toegevoegd aan het droge poeder:		
Uiteindelijke concentratie				
(a) 1 mg alteplase/ml	(ml)	10	20	50
(b) 2 mg alteplase/ml	(ml)	5	10	25

De gereconstitueerde oplossing dient vervolgens intraveneus (i.v.) te worden toegediend. De oplossing mag verder verdund worden met een steriele fysiologische zoutoplossing (0,9%) tot een minimale concentratie van 0,2 mg/ml. Een verdunning van de gereconstitueerde oplossing met gesteriliseerd water of, in het algemeen, met koolhydraat bevattende infusievloeistoffen, bv. dextrose, wordt niet aangeraden. Actilyse dient niet gemengd te worden met andere geneesmiddelen, noch in dezelfde infusieflacon of in dezelfde katheter (zelfs niet met heparine). Voor verdere praktische uitleg over de bereiding en omgang zie rubriek 6.2 en 6.6.

De ervaring bij kinderen is beperkt. Actilyse is gecontra-indiceerd voor de behandeling van een acuut herseninfarct bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.3).

Myocardinfarct

- a) 90 minuten (versneld) doseringsschema voor patiënten met een myocardinfarct bij wie de behandeling binnen 6 uur na het optreden van de symptomen kan beginnen.

	Concentratie alteplase	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	ml	ml
15 mg als i.v. bolus	15	7,5
50 mg als i.v. infuus gedurende de eerste 30 minuten	50	25
Gevolgd door een i.v. infuus van 35 mg per 60 minuten, tot de maximale dosis van 100 mg	35	17,5

Bij patiënten met een gewicht onder de 65 kg moet de dosering volgens onderstaande tabel worden aangepast:

	Concentratie alteplase	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	ml	ml
15 mg als i.v. bolus	15	7,5
	ml/kg lich.gew.	ml/kg lich.gew.
En 0,75 mg/kg lichaamsgewicht (lich.gew.) als i.v. infuus gedurende de eerste 30 minuten (max. 50 mg)	0,75	0,375

Gevolgd door een i.v. infuus van 0,5 mg/kg lichaamsgewicht (lich.gew.) per 60 minuten (max. 35 mg)	0,5	0,25
----------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

- b) 3 uur doseringsschema voor patiënten bij wie de behandeling tussen 6 en 12 uur na het optreden van de symptomen kan beginnen:

	<i>Concentratie alteplase</i>	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	ml	ml
10 mg als i.v. bolus	10	5
50 mg als i.v. infuus gedurende de eerste 60 minuten	50	25
	ml/30 min.	ml/30 min.
Gevolgd door een i.v. infuus van 10 mg per 30 minuten, tot de maximale dosis van 100 mg in 3 uur	10	5

Bij patiënten met een lichaamsgewicht lager dan 65 kg dient de totale dosis niet hoger te zijn dan 1,5 mg/kg.

De maximale dosis alteplase is 100 mg.

Aanvullende therapie:

Ondersteunende antitrombotische therapie volgens de huidige internationale richtlijnen voor de behandeling van patiënten met een myocardinfarct met ST-elevatie wordt aangeraden.

Acetylsalicylzuur dient zo spoedig mogelijk na het optreden van de symptomen te worden gegeven; deze behandeling moet levenslang voortgezet worden tenzij ze gecontra-indiceerd is.

Longembolie

Een totale dosis van 100 mg alteplase moet worden toegediend in 2 uur. De meeste ervaring is opgedaan met het volgende doseringsschema:

	<i>Concentratie alteplase</i>	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	ml	ml
10 mg als intraveneuze bolus in 1-2 minuten	10	5
Gevolgd door 90 mg i.v. infuus toegediend in 2 uur	90	45

Bij patiënten met een lichaamsgewicht lager dan 65 kg dient de totale dosis niet hoger te zijn dan 1,5 mg/kg.

Aanvullende therapie:

Na behandeling met Actilyse moet heparine (opnieuw) worden gegeven, wanneer de aPTT minder dan tweemaal de hoogste normaalwaarde bedraagt. De infusie moet aangepast worden om aPTT-waarden tussen 50-70 seconden te handhaven (1,5 tot 2,5 maal de referentie waarde).

Acuut herseninfarct

De behandeling dient te worden uitgevoerd door een arts die gespecialiseerd is in neurologische zorg. (Zie rubriek 4.3 en 4.4.)

De aanbevolen dosering is 0,9 mg alteplase/kg lichaamsgewicht (maximaal 90 mg) via intraveneuze infusie binnen 60 minuten met 10% van de totale toe te dienen dosering als intraveneuze bolus.

De behandeling met Actilyse dient binnen 3 uur na het optreden van de symptomen te zijn gestart.

Aanvullende therapie:

De veiligheid en effectiviteit van deze wijze van toedienen met de gelijktijdige toediening van heparine en acetylsalicylzuur binnen 24 uur na het optreden van de symptomen is niet voldoende onderzocht.

Toediening van acetylsalicylzuur of intraveneus heparine dient te worden vermeden in de eerste 24 uur na de behandeling met Actilyse.

Als heparine nodig is voor andere indicaties (bijvoorbeeld de preventie van een diep veneuze trombose) dient de subcutaan toegediende dosering niet hoger te zijn dan 10.000 IE per dag.

4.3 Contra-indicaties

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

Overige contra-indicaties bij acuut myocardinfarct, acute longembolieën en acuut herseninfarct:

Actilyse is gecontra-indiceerd indien er sprake is van een verhoogde kans op bloedingen, zoals bij:

- belangrijke bloedingstoornis op dit moment of in de afgelopen 6 maanden
- bekende hemorragische diathese
- patiënten die orale anticoagulantia krijgen, bijvoorbeeld warfarine
- manifeste of recente ernstige of gevaarlijke bloedingen
- voorgeschiedenis van, of verdenking op, een intracraniale bloeding
- verdenking op een subarachnoïdale bloeding of status na aneurysmatische subarachnoïdale bloeding
- medische voorgeschiedenis van beschadiging van het centrale zenuwstelsel (b.v. neoplasmen, aneurysma, intracranieële of intraspinale operatie)
- een recent (minder dan 10 dagen) traumatische externe hartmassage, zware bevalling (waarbij interventie door een gynaecoloog nodig was), recente punctie van een niet samendrukbaar bloedvat (zoals de v. subclavia of v. jugularis)
- ernstige oncontroleerbare arteriële hypertensie
- bacteriële endocarditis of pericarditis
- acute pancreatitis
- een gedocumenteerde ulceratieve gastro-intestinale aandoening gedurende de laatste 3 maanden, oesofagale varices, een arterieel aneurysma, arteriële/veneuze malformaties
- neoplasma met verhoogd bloedingsrisico
- ernstige leveraandoeningen, waaronder leverinsufficiëntie, levercirrose, portale hypertensie (oesophagale varices) en actieve hepatitis
- grote operatie of ernstig trauma in de afgelopen 3 maanden.

Aanvullende contra-indicaties bij acuut myocardinfarct:

- Bekende voorgeschiedenis van een beroerte als gevolg van een bloeding of met een onbekende oorzaak.
- Bekende voorgeschiedenis van een ischemische beroerte of een 'transient ischaemic attack' in de voorgaande 6 maanden, behalve de huidige acute ischemische beroerte binnen 3 uur.

Aanvullende contra-indicaties bij acute longembolieën:

- Bekende voorgeschiedenis van een beroerte als gevolg van een bloeding of met een onbekende oorzaak.
- Bekende voorgeschiedenis van een ischemische beroerte of een 'transient ischaemic attack' in de voorgaande 6 maanden, behalve de huidige acute ischemische beroerte binnen 3 uur.

Aanvullende contra-indicaties bij een acuut herseninfarct:

- herseninfarct waarvan de symptomen meer dan drie uur voor de start van het infuus begonnen zijn of waarvan het tijdstip waarop de symptomen begonnen zijn niet bekend is
- milde neurologische gebreken of symptomen die snel verbeteren voor de start van het infuus
- ernstig herseninfarct, klinisch beoordeeld (e.g. NIHSS>25) en/of door geschikt beeldvormend onderzoek.
- een epileptisch insult bij aanvang van het herseninfarct
- bewijs van een intracraniale bloeding (ICH) op de CT-scan
- symptomen die wijzen op een subarachnoidale bloeding, ook als de CT-scan normaal is
- toediening van heparine in de voorafgaande 48 uur en een trombinetijd die de bovengrens van de laboratorium referentiewaarden overschrijdt
- patiënten met een voorgeschiedenis van een eerder herseninfarct en bijkomend diabetes
- een eerder herseninfarct gedurende de afgelopen 3 maanden
- trombocytengetal lager dan $100.000/\text{mm}^3$
- systolische bloeddruk > 185 of diastolische bloeddruk > 110 mm Hg, of agressieve behandelingsstrategie (intraveneuze medicamenteuze behandeling) nodig om de bloeddruk tot deze waarden te reduceren.
- glucose bloedspiegels < 50 of > 400 mg/dl.

Gebruik bij kinderen, adolescenten en oudere patiënten

Actilyse is niet geïndiceerd voor de behandeling van een acuut herseninfarct bij pediatrische patiënten onder de 18 jaar of volwassenen ouder dan 80 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij acuut myocardinfarct, acute longembolieën en acuut herseninfarct:

Trombolytische/fibrinolytische behandeling vereist adequaat toezicht. Actilyse dient alleen te worden toegepast door artsen die opgeleid zijn in en ervaring hebben met trombolytische behandelingen en met de faciliteiten om het effect van de behandeling te bewaken. Het is aanbevolen om onder alle omstandigheden standaard reanimatie apparatuur en medicatie beschikbaar te hebben wanneer Actilyse wordt toegediend.

De kans op intracraniale bloedingen is groter bij oudere patiënten daarom dient bij deze patiënten een risico/voordeel evaluatie zorgvuldig uitgevoerd te worden.

Tot op heden is nog weinig ervaring opgedaan met de toepassing van Actilyse bij kinderen en adolescenten.

Zoals bij alle trombolytische middelen moet het te verwachten therapeutisch voordeel zorgvuldig worden afgewogen tegen de mogelijke risico's, in het bijzonder bij patiënten met:

- kleine recente traumata, zoals biopsieën, puncties van niet samendrukbare vaten, intramusculaire injecties, hartmassage in verband met resuscitatie
- aandoeningen met een verhoogd risico op bloedingen die niet vermeld zijn in rubriek 4.3.

Het gebruik van rigide katheters dient te worden vermeden.

Aanvullende bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij acuut myocardinfarct:

Er dient geen hogere dosis dan 100 mg alteplase te worden gegeven aangezien dit in verband is gebracht met een verhoogde kans op intracraniale bloedingen.

Er moet zeer zorgvuldig worden opgelet dat de dosis alteplase die toegediend wordt in overeenstemming is met wat in de rubriek 4.2 beschreven staat.

Er is beperkt ervaring met betrekking tot een herhaalde toepassing van Actilyse. Anafylactische reacties worden niet in verband gebracht met de toepassing van Actilyse. Mocht een anafylactische reactie toch optreden, dan dient de infusie te worden gestaakt en moet overgegaan worden op een symptomatische behandeling.

Het te verwachten therapeutisch voordeel dient zorgvuldig te worden afgewogen tegen de mogelijke risico's, in het bijzonder bij patiënten met een systolische bloeddruk > 160 mm Hg.

GPIIb/IIIa antagonisten

Het gelijktijdig gebruik van GPIIb/IIIa antagonisten verhoogt het bloedingsrisico.

Aanvullende bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij acute longembolieën:

Zelfde als voor acuut myocardinfarct (zie hierboven)

Aanvullende bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij acuut herseninfarct:

- Bijzondere waarschuwingen voor gebruik:
De behandeling mag alleen worden uitgevoerd door een arts die opgeleid is in en ervaring heeft met neurologische zorg.

- Bijzondere waarschuwingen / omstandigheden met een verlaagd voordeel/risico ratio:
Vergeleken met andere indicaties hebben patiënten met acuut herseninfarct die behandeld zijn met Actilyse een aanzienlijk toegenomen risico op intracraniale bloedingen, aangezien de bloedingen overwegend optreden in het door het infarct getroffen gebied. Dit is in het bijzonder het geval in de volgende situaties:
 - alle gevallen genoemd in rubriek 4.3 en in het algemeen alle situaties met een hoog risico op bloedingen
 - kleine, asymptomatische aneurysma's van de hersenvaten
 - patiënten die voorbehandeld zijn met acetylsalicylzuur (ASA) kunnen een groter risico hebben op intracerebrale bloedingen, in het bijzonder wanneer de Actilyse behandeling is vertraagd. Er dient niet meer dan 0,9 mg alteplase/kg lichaamsgewicht (max. van 90 mg) te worden toegediend met het oog op een verhoogde kans op cerebrale bloedingen.

De behandeling dient niet later dan 3 uur na het optreden van de symptomen te worden gestart (zie rubriek 4.3) omdat een ongunstig voordeel/risico ratio voornamelijk gebaseerd is op het volgende:

- positieve effecten van behandeling verminderen gedurende de tijd
- het sterftecijfer stijgt in het bijzonder bij patiënten die voorafgaand met acetylsalicylzuur behandeld zijn
- het risico wordt groter ten aanzien van symptomatische bloedingen

Toezicht op de bloeddruk gedurende het toedienen van de behandeling en tot 24 uur daarna lijkt gerechtvaardigd; een intraveneuze antihypertensieve therapie is ook aangeraden wanneer de systolische bloeddruk > 180 mm Hg of de diastolische bloeddruk > 105 mm Hg.

Het therapeutische voordeel is verminderd in patiënten die eerder een herseninfarct hebben gehad of bij welke bekend is dat ze een ongecontroleerde diabetes hebben, waaruit volgt dat het voordeel/risico ratio minder gunstig, maar nog steeds als positief beschouwd wordt in deze patiënten.

Bij patiënten met een zeer mild herseninfarct wegen de risico's zwaarder dan het verwachte voordeel (zie rubriek 4.3)

Patiënten met een zeer ernstig herseninfarct hebben een hoger risico op intracerebrale bloedingen en overlijden en dienen niet behandeld te worden (zie rubriek 4.3).

Patiënten met uitgebreide infarcten hebben een groter risico op een slechte uitkomst met inbegrip van ernstige bloedingen en overlijden. In zulke patiënten dient de voordeel/risico ratio grondig beschouwd te worden.

Bij patiënten met een herseninfarct vermindert de waarschijnlijkheid van goede resultaten met toenemende leeftijd, toenemende ernst van het herseninfarct en toenemende glucose bloedspiegels bij opname terwijl de waarschijnlijkheid van ernstige invaliditeit en overlijden of relevante intracraniale bloedingen toeneemt, onafhankelijk van behandeling. Patiënten ouder dan 80 jaar, patiënten met een ernstig herseninfarct (klinisch beoordeeld en/of met geschikte beeldvormende technieken) en patiënten met glucose bloedspiegels < 50 mg/dl of >400 mg/dl als uitgangswaarde dienen niet behandeld te worden met Actilyse (zie rubriek 4.3).

Overige bijzondere waarschuwingen:

Reperfusie van het ischemische gebied kan cerebraal oedeem induceren in het infarctgebied. Vanwege een verhoogd risico op bloedingen, dient er niet begonnen te worden aan een behandeling met trombocytten aggregatie-remmers binnen de eerste 24 uur volgend op trombolysie met alteplase.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen formele interactiestudies uitgevoerd met Actilyse en geneesmiddelen die normaal toegediend worden aan patiënten met een acuut myocardinfarct.

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) (zie rubriek 4.3).

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.

Het gelijktijdige gebruik van GPIIb/IIIa antagonist verhoogt het bloedingsrisico.

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).

Behalve voor intracraniale bloedingen als bijwerking bij de indicatie herseninfarct als voor reperfusie aritmie bij de indicatie myocardinfarct, is er geen medische reden om aan te nemen dat het kwalitatieve en kwantitatieve bijwerkingenprofiel van Actilyse bij de indicaties longembolie en acuut herseninfarct verschilt van het profiel bij de indicatie myocardinfarct.

Bloedingen

De meest voorkomende bijwerkingen die in verband worden gebracht met Actilyse zijn bloedingen die resulteren in een verlaagd hematocriet en/of hemoglobine waarde.

- Zeer vaak: - bloeden van beschadigde bloedvaten (zoals haematomen)
- bloeding op de plaats van injectie (injectieplaats bloeding, katheterplaats haematoom, katheterplaats bloeding)
- Vaak: - intracraniale bloeding (zoals cerebrale bloeding, cerebraal haematoom, hemorragische beroerte, hemorragische transformatie van een beroerte, intracraniaal hematoom, subarachnoïdale bloeding) bij de behandeling van een acuut ischemische herseninfarct. Symptomatische intracerebrale bloeding vertegenwoordigt de meest voorkomende bijwerking bij de behandeling van een acuut ischemisch herseninfarct (tot 10% van de patiënten zonder enige stijging van de totale mortaliteit of morbiditeit).
- luchtwegbloeding (zoals keelbloeding, epistaxis, haemoptysis)
- maagdarmbloeding (zoals maagbloeding, maagzweerbloeding, rectumbloeding, haematemesis, melaena, mondbloeding, gingivale bloeding)
- ecchymose
- urogenitale bloeding (zoals haematuria, urinewegbloeding)
- bloedtransfusie (noodzakelijk)
- Soms: - intracraniale bloeding (zoals cerebrale bloeding, cerebraal haematoom, hemorragische beroerte, hemorragische transformatie van een beroerte, intracraniaal hematoom, subarachnoïdale bloeding) bij de behandeling van acuut myocardinfarct en acuut long embolie
- haemopericardium
- retroperitoneale bloeding (zoals retroperitoneaal hematoom)
- Zelden: - bloeding van parenchymateuze organen (zoals leverbloeding, longbloeding)
- Zeer zelden: - oog bloeding

Dood en blijvende invaliditeit zijn gemeld bij patiënten die een beroerte ondergaan hebben (inclusief intracraniale bloedingen) en andere episoden van ernstige bloedingen.

Indien er een potentieel gevaarlijke bloeding, in het bijzonder een cerebrale bloeding, optreedt, dient de fibrinolytische therapie gestaakt te worden. In het algemeen geldt echter, dat het niet nodig is om de stollingsfactoren te vervangen als gevolg van de korte halfwaardetijd van alteplase en het minimale effect van alteplase op de systemische stollingsfactoren. Bij de meeste patiënten is onderbreking van de trombolytische en anticoagulantiatherapie, het aanvullen van het bloedvolume en het met de handen drukken op het gesprongen bloedvat voldoende.

Protamine dient te worden overwogen wanneer in de 4 uur voorafgaande aan het ontstaan van de bloeding heparine is toegediend.

In de enkele patiënten die niet op deze conservatieve methoden reageren, kan weloverwogen gebruik van transfusieproducten aangewezen zijn. Transfusie van cryoprecipitaat, vers ingevroren plasma en bloedplaatjes dient te worden overwogen met, na iedere toediening, een klinische en laboratorium re-evaluatie. Bij infusie van cryoprecipitaat is de gewenste streefwaarde voor de fibrinogeenspiegel 1 g/l. Als laatste alternatief zijn antifibrinolytica beschikbaar.

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: overgevoelighedsreacties / anafylactoïde reacties (bijvoorbeeld allergische reacties inclusief uitslag, urticaria, bronchospasmen, angio-oedeem, hypotensie, shock of andere symptomen die geassocieerd kunnen worden met een allergische reactie).

Zeer zelden: ernstige anafylaxe

Voorbijgaande antilichamvorming tegen Actilyse is in zeldzame gevallen en bij lage titers waargenomen, maar een klinische relevantie van deze bevindingen kon niet aangetoond worden

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer zelden: specifieke gevallen gerelateerd aan het zenuwstelsel (bijvoorbeeld epileptische aanval, convulsies, afasie, spraakstoornis, delirium, acuut hersensyndroom, agitatie, verwardheid, depressie, psychose) vaak samen met gelijktijdige ischemische of hemorragische cerebrovasculaire aandoeningen

Hartaandoeningen

Zoals ook bij andere trombolytische middelen, zijn in specifieke gevallen de volgende bijwerkingen gerapporteerd als gevolg van myocardinfarct en / of toediening van thrombolytica.

Zeer vaak: terugkerende ischemie / angina, hypotensie en hartfalen / long oedeem, reperfusie aritmieën (zoals aritmie, extrasystole, atrioventriculair blok I^o tot totaal, atriumfibrilleren/fladderen, bradycardie, tachycardie, ventriculair aritmie, ventriculaire tachycardie / fibrilleren, elektromechanische dissociatie [EMD])

Vaak: hartstilstand, cardiogene shock en reïnfarct

Soms: mitralisinsufficiëntie, longembolie, perifere embolie / cerebrale embolie, ventriculair septum deficiëntie

Deze hartaandoeningen kunnen levensbedreigend zijn, en mogelijk de dood tot gevolg hebben.

Bloedvataandoeningen

Soms: embolie (trombotische embolisatie), wat kan leiden tot overeenkomstige gevolgen voor de betrokken organen

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid, braken

Onderzoeken

Zeer vaak: verlaagde bloeddruk

Vaak: verhoging van de lichaamstemperatuur

Letsels, intoxicaties en verrichtingencomplicaties

Zelden: vet embolie (cholesterol kristalembolisatie), dat kan leiden tot overeenkomstige gevolgen voor de betrokken organen

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 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

Het werkzame bestanddeel van Actilyse is alteplase, 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.

In een studie bij meer dan 40.000 patiënten met een acuut myocardinfarct (GUSTO-studie) is aangetoond dat het toedienen van 100 mg Actilyse in 90 minuten met gelijktijdige intraveneuze infusie van heparine, leidt tot een lagere mortaliteit na 30 dagen (6,3%) dan het toedienen van streptokinase, 1,5 miljoen U in 60 minuten met subcutaan of intraveneus heparine (7,3%). Patiënten die met Actilyse waren behandeld hadden in de infarct gerelateerde vaten, op 60 en 90 minuten na de trombolysie, een hogere patency rate dan de patiënten die met streptokinase waren behandeld. 180 minuten of langer na de trombolytische behandeling waren er geen verschillen in de netto rekanalisatie snelheid (patency) ratio's.

De mortaliteit na 30 dagen is lager vergeleken met patiënten die geen trombolytische therapie krijgen.

De afgifte van alpha-hydroxybutyraat-dehydrogenase (HBDH) is verminderd. De algehele ventriculaire functie als ook de plaatselijke vaatwand mobiliteit is minder aangetast dan bij patiënten die geen trombolytische therapie krijgen.

Myocardinfarct

In een placebo-gecontroleerde studie is aangetoond dat toedienen van 100 mg alteplase in 3 uur de 30-dagen mortaliteit reduceert in vergelijking met placebo in patiënten die 6 tot 12 uur na het ontstaan van de symptomen worden behandeld (LATE-studie).

In die patiënten, waarbij duidelijke tekenen van een myocardinfarct aanwezig zijn, kan behandeling tot 24 uur na het ontstaan van de symptomen van nut zijn.

Longembolieën

Bij patiënten met een acute massale longembolie in een instabiele hemodynamische toestand leidt trombolytische behandeling met Actilyse tot een snelle afname van de grootte van de trombus en een reductie van de bloeddruk in de longslagader. Er zijn geen gegevens over de mortaliteit.

Acuut herseninfarct

Bij 2 Amerikaanse studies (NINDS A/B) had een significant groter deel van de patiënten, een gunstig resultaat (geen of minimale invaliditeit), vergeleken met placebo. Deze bevindingen werden niet bevestigd in twee Europese studies en een additionele Amerikaanse studie.

Echter bij de laatstgenoemde studies werd de meerderheid van de patiënten niet binnen 3 uur na aanvang van het herseninfarct behandeld. Bij een meta-analyse van alle patiënten die binnen 3 uur na aanvang van het herseninfarct behandeld zijn is het voordelige effect van alteplase bevestigd.

Voor een goed herstel was het verschil in risico versus de placebo 14,9% (BI 95% 8,1% to 21,7%) ondanks een toegenomen risico op ernstige en fatale intracraniale bloedingen. Aan de hand van de data kan geen definitieve conclusie getrokken worden over het effect van de behandeling op het overlijden. Toch wordt de voordeel/risico ratio van alteplase, wanneer het binnen 3 uur na aanvang van het herseninfarct gegeven wordt en de waarschuwingen elders in de IB tekst genoemd in acht worden genomen, als gunstig beschouwd.

Meta-analyse van alle klinische data laat zien dat het geneesmiddel minder effectief is in patiënten die na 3 uur na aanvang (tussen 3 en 6 uur) zijn behandeld vergeleken met die, die zijn behandeld binnen 3 uur na het optreden van symptomen. Dit terwijl de risico's hoger zijn, waardoor het voordeel/risico ratio van alteplase ongunstig wordt buiten het 0-3 uur tijds kader.

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.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In subchronische toxiciteitsstudies bij ratten en zijdeapjes 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 vruchtbaarheidsparementers waargenomen bij ratten bij doseringen tot 10 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder voor de oplossing voor injectie:

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 dient niet te worden gemengd met andere geneesmiddelen, noch in dezelfde infusieflacon of via dezelfde katheter (zelfs niet met heparine).

6.3 Houdbaarheid

Verpakkingsgroottes van 10 mg, 20 mg en 50 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 verpakkingsgroottes van 10 mg, 20 mg en 50 mg: Bewaren beneden 25 °C.

Zie rubriek 6.3 voor opslagcondities van het gereconstitueerde geneesmiddel.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder voor oplossing voor injectie

10, 20 of 50 ml gesteriliseerd glazen injectieflacon, afgesloten met steriele, gesiliconiseerde grijze butyl-type stop met aluminium/plastic flip-off kapje.

Oplosmiddel

Voor de verpakkingsgroottes van 10 mg, 20 mg en 50 mg zit het water voor injectie in 10, 20 of 50 ml injectieflacons afhankelijk van de hoeveelheid alteplase. Het water in de injectieflacon wordt afgesloten door een rubberen stop en aluminium/plastic flip-off kapje.

Een transfercanule (alleen inbegrepen bij de Actilyse 20 mg en 50 mg).

Verpakkingsgroottes:

10 mg

1 injectieflacon met 467 mg poeder voor oplossing voor injectie en infusie
1 injectieflacon met 10 ml water voor injectie

20 mg

1 injectieflacon met 933 mg poeder voor oplossing voor injectie en infusie
1 injectieflacon met 20 ml water voor injectie
1 transfercanule

50 mg

1 injectieflacon met 2333 mg poeder voor oplossing voor injectie en infusie
1 injectieflacon met 50 ml water voor injectie
1 transfercanule

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor reconstitutie tot een uiteindelijke concentratie van 1 mg alteplase per ml dient het volledige volume van het bijgeleverde oplosmiddel te worden overgebracht in de injectieflacon met het Actilyse poeder. Hiervoor dient de transfercanule, bijgeleverd in de verpakkingen van 20 mg en 50 mg, gebruikt te worden. Voor de 10 mg verpakkingen dient een injectiespuit gebruikt te worden.

Voor reconstitutie tot een uiteindelijke concentratie van 2 mg alteplase per ml dient slechts de helft van het volume van het bijgeleverde oplosmiddel gebruikt te worden. In deze gevallen dient altijd gebruik gemaakt te worden van een injectiespuit om de benodigde hoeveelheid oplosmiddel over te brengen in de injectieflacon met het Actilyse poeder.

Een tabel met de benodigde oplosmiddelvolumina voor reconstitutie tot de uiteindelijke concentraties voor elk van de verpakkingsgroottes is opgenomen in rubriek 4.2.

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[®] 10 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie en infusie: RVG 15228
Actilyse[®] 20 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie en infusie: RVG 12247
Actilyse[®] 50 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie en infusie: RVG 12248

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

Actilyse[®] 10 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie en infusie: op 25 januari 1991
ingeschreven, herregistratie op 26 april 2004
Actilyse[®] 20 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie en infusie: op 25 januari 1991
ingeschreven, herregistratie op 26 april 2004
Actilyse[®] 50 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie en infusie: op 07 maart 1988
ingeschreven, herregistratie op 26 april 2004

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 9 november 2009
Document bij de productverpakking worden geleverd.