

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Actilyse 10 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie
Actilyse 20 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie
Actilyse 50 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 injectieflacon met poeder bevat:
10 mg alteplase (overeenkomend met 5.800.000 IU) of
20 mg alteplase (overeenkomend met 11.600.000 IU) of
50 mg alteplase (overeenkomend met 29.000.000 IU), 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 580.000 IU/mg. Dit wordt bevestigd door vergelijking met de tweede internationale WHO standaard voor t-PA. De specificatie voor de specifieke activiteit van alteplase is 522.000 tot 696.000 IU/mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie en infusie.
Het poeder is een kleurloze tot lichtgele gevriesdroogde massa. Het gereconstitueerde preparaat is een heldere en kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Trombolytische behandeling in de acute fase van een 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 duidelijk bevestigd is.

Het is aangetoond 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 een acute ischemische beroerte

De behandeling dient zo vroeg mogelijk binnen 4,5 uur na het optreden van de symptomen van een ischemische beroerte te worden gestart en na exclusie van een intracraniale bloeding door middel van

geschikt beeldvormend onderzoek (bv. craniale computertomografie of andere diagnostische beeldvormende methodes gevoelig voor de aanwezigheid van bloedingen). Het effect van de behandeling is tijdsafhankelijk; vroege behandeling zal de kans op een positieve uitkomst doen toenemen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Acuut myocardinfarct

Dosering

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

Bij patiënten met een lichaamsgewicht ≥ 65 kg:

	Toe te dienen volume behorende bij alteplase concentratie	
	1 mg/ml	2 mg/ml
15 mg als intraveneuze bolus, onmiddellijk gevolgd door	15 ml	7,5 ml
50 mg als intraveneuze infusie met een constante snelheid gedurende de eerste 30 minuten, onmiddellijk gevolgd door	50 ml	25 ml
35 mg als intraveneuze infusie met een constante snelheid gedurende 60 minuten, tot de maximale totale dosis van 100 mg	35 ml	17,5 ml

Bij patiënten met een lichaamsgewicht < 65 kg moet de totale dosering volgens onderstaande tabel worden aangepast:

	Toe te dienen volume behorende bij alteplase concentratie	
	1 mg/ml	2 mg/ml
15 mg als intraveneuze bolus, onmiddellijk gevolgd door	15 ml	7,5 ml
0,75 mg/kg lichaamsgewicht (lich.gew.) als intraveneuze infusie met een constante snelheid gedurende de eerste 30 minuten, onmiddellijk gevolgd door	0,75 ml/kg lich. gew.	0,375 ml/kg lich. gew.
0,5 mg/kg lichaamsgewicht (lich.gew.) als intraveneuze infusie met een constante snelheid gedurende 60 minuten	0,5 ml/kg lich. gew.	0,25 ml/kg lich. gew.

b) 3 uur doseringsschema voor patiënten met een acuut myocardinfarct bij wie de behandeling tussen 6 en 12 uur na het optreden van de symptomen kan beginnen.

Bij patiënten met een lichaamsgewicht ≥ 65 kg:

	Toe te dienen volume behorende bij alteplase concentratie	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg als intraveneuze bolus, onmiddellijk gevolgd door	10 ml	5 ml
50 mg als intraveneuze infusie met een constante snelheid gedurende het eerste uur, onmiddellijk gevolgd door	50 ml	25 ml
40 mg als een intraveneuze infusie gedurende 2 uur, tot de maximale totale dosis van 100 mg	40 ml	20 ml

Bij patiënten met een lichaamsgewicht < 65 kg:

	Toe te dienen volume behorende bij alteplase concentratie	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg als intraveneuze bolus, onmiddellijk gevolgd door	10 ml	5 ml
een intraveneuze infusie met een constante snelheid gedurende 3 uur tot een maximale dosis van 1,5 mg/kg lich. gew.	1,5 ml/kg lich. gew.	0,75 ml/kg lich. gew.

Aanvullende therapie

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

Wijze van toediening

De gereconstitueerde oplossing moet intraveneus worden toegediend en is voor onmiddellijk gebruik.

De 2 mg injectieflacons van alteplase zijn niet geïndiceerd voor gebruik bij deze indicatie.

Zie rubriek 6.6 voor instructies voorafgaand aan de bereiding/toediening.

Acute massale longembolie

Dosering

Bij patiënten met een lichaamsgewicht \geq 65 kg:

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

	Toe te dienen volume behorende bij alteplase concentratie	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg als intraveneuze bolus gedurende 1-2 minuten, onmiddellijk gevolgd door	10 ml	5 ml
90 mg als intraveneuze infusie met een constante snelheid toegediend gedurende 2 uur tot de maximale totale dosis van 100 mg	90 ml	45 ml

Bij patiënten met een lichaamsgewicht < 65 kg:

	Toe te dienen volume behorende bij alteplase concentratie	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg als intraveneuze bolus gedurende 1-2 minuten, onmiddellijk gevolgd door	10 ml	5 ml
een intraveneuze infusie met een constante snelheid toegediend gedurende 2 uur tot de maximale totale dosis van 1,5 mg/kg lich. gew.	1,5 ml/kg lich. gew.	0,75 ml/kg lich. gew.

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 referentiewaarde).

Wijze van toediening

De gereconstitueerde oplossing moet intraveneus worden toegediend en is voor onmiddellijk gebruik. De 2 mg injectieflacons van alteplase zijn niet geïndiceerd voor gebruik bij deze indicatie. Zie rubriek 6.6 voor instructies voorafgaand aan de bereiding/toediening.

Acute ischemische beroerte

De behandeling dient alleen te worden uitgevoerd onder de verantwoordelijkheid en nazorg van een arts die opgeleid en ervaren is in neurovasculaire zorg (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

De behandeling met Actilyse dient zo snel mogelijk, in elk geval binnen 4,5 uur na de start van de symptomen (zie rubriek 4.4) worden gestart. Meer dan 4,5 uur na het begin van de symptomen van een beroerte is er een negatieve baten-risicoverhouding verbonden aan de toediening van Actilyse en mag het daarom niet worden toegediend (zie rubriek 5.1).

Dosering

De aanbevolen totale dosering is 0,9 mg alteplase/kg lichaamsgewicht (maximaal 90 mg) startend met 10% van de totale dosering toegediend als een initiële intraveneuze bolus, onmiddellijk gevolgd door een intraveneuze infusie met de rest van de totale dosering gedurende 60 minuten.

DOSERINGSTABEL VOOR EEN <u>ACUTE ISCHEMISCHE BEROERTE</u>			
Bij gebruik van de aanbevolen standaard concentratie van 1 mg/ml, is het volume (ml) dat toegediend moet worden, gelijk aan het aanbevolen gehalte (mg)			
Gewicht (kg)	Totale dosering (mg)	Bolus dosis (mg)	Infusie dosis* (mg)
40	36,0	3,6	32,4
42	37,8	3,8	34,0
44	39,6	4,0	35,6
46	41,4	4,1	37,3
48	43,2	4,3	38,9
50	45,0	4,5	40,5
52	46,8	4,7	42,1
54	48,6	4,9	43,7
56	50,4	5,0	45,4
58	52,2	5,2	47,0
60	54,0	5,4	48,6
62	55,8	5,6	50,2
64	57,6	5,8	51,8
66	59,4	5,9	53,5
68	61,2	6,1	55,1
70	63,0	6,3	56,7
72	64,8	6,5	58,3
74	66,6	6,7	59,9
76	68,4	6,8	61,6
78	70,2	7,0	63,2
80	72,0	7,2	64,8
82	73,8	7,4	66,4
84	75,6	7,6	68,0
86	77,4	7,7	69,7
88	79,2	7,9	71,3

90	81,0	8,1	72,9
92	82,8	8,3	74,5
94	84,6	8,5	76,1
96	86,4	8,6	77,8
98	88,2	8,8	79,4
100+	90,0	9,0	81,0

*gegeven in een concentratie van 1 mg/ml gedurende 60 min als infusie met een constante snelheid.

Aanvullende therapie

De veiligheid en effectiviteit van deze behandeling met de gelijktijdige toediening van heparine of bloedplaatjesaggregatieremmers zoals acetylsalicylzuur binnen 24 uur na het optreden van de symptomen is niet voldoende onderzocht. Daarom dient de toediening van intraveneus heparine of bloedplaatjesaggregatieremmers zoals acetylsalicylzuur te worden vermeden in de eerste 24 uur na de behandeling met Actilyse vanwege het toegenomen risico op bloedingen. Als heparine nodig is voor andere indicaties (bijvoorbeeld de preventie van een diepe veneuze trombose) dient de subcutaan toegediende dosering niet hoger te zijn dan 10.000 IU per dag.

Wijze van toediening

De gereconstitueerde oplossing moet intraveneus worden toegediend en is voor onmiddellijk gebruik. De 2 mg injectieflacons van alteplase zijn niet geïndiceerd voor gebruik bij deze indicatie. Zie rubriek 6.6 voor instructies voorafgaand aan de bereiding/toediening.

Pediatrische patiënten

Er is beperkte ervaring met het gebruik van Actilyse bij kinderen en adolescenten. Actilyse is gecontra-indiceerd voor de behandeling van een acute ischemische beroerte bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar (zie rubriek 4.3). De dosis voor adolescenten van 16-17 jaar is gelijk aan die voor volwassenen (zie rubriek 4.4 voor aanbevelingen en bevestigingen van een ischemische beroerte bij adolescenten van 16-17 jaar).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Contra-indicaties bij acuut myocardinfarct, acute massale longembolieën en acute ischemische beroerte

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

- belangrijke bloedingsstoornis op dit moment of in de afgelopen 6 maanden
- bekende hemorragische diathese
- patiënten die een effectieve orale anticoagulantia behandeling krijgen. (bijvoorbeeld warfarine met INR > 1.3) (zie rubriek 4.4)
- manifeste of recente ernstige of gevaarlijke bloedingen
- voorgeschiedenis van, of verdenking op, een intracraniale bloeding
- verdenking op een subarachnoïdale bloeding of toestand na aneurysmatische subarachnoïdale bloeding
- medische voorgeschiedenis van beschadiging van het centrale zenuwstelsel (b.v. neoplasmen, aneurysma, intracraniale of intraspinale operatie)
- een recente (minder dan 10 dagen) traumatische externe hartmassage, bevalling, recente punctie van een niet samendrukbaar bloedvat (zoals de v. subclavia of v. jugularis)
- ernstige niet-gecontroleerde 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:

- Elk antecedent van hemorragisch cerebrovasculair accident of cerebrovasculair accident van onbekende oorsprong.
- Elk antecedent van ischemisch cerebrovasculair accident of een "transient ischaemic attack" (TIA) in de voorgaande 6 maanden, behalve indien het acuut ischemisch cerebrovasculair accident binnen de 4,5 voorgaande uren is opgetreden.

Aanvullende contra-indicaties bij acute massale longembolieën:

- Elk antecedent van hemorragisch cerebrovasculair accident of cerebrovasculair accident van onbekende oorsprong.
- Elk antecedent van ischemisch cerebrovasculair accident of een "transient ischaemic attack" (TIA) in de voorgaande 6 maanden, behalve indien het acuut ischemisch cerebrovasculair accident binnen de 4,5 voorgaande uren is opgetreden.

Aanvullende contra-indicaties bij een acute ischemische beroerte

- ischemische beroerte waarvan de symptomen meer dan 4,5 uur voor de start van het infuus begonnen zijn of waarvan het tijdstip waarop de symptomen begonnen zijn niet bekend is en mogelijk langer dan 4,5 uur geleden is (zie rubriek 5.1)
- milde neurologische gebreken of symptomen die snel verbeteren voor de start van het infuus
- ernstige beroerte, klinisch als ernstig beoordeeld (bv. NIHSS >25) en/of door beeldvorming
- een epileptisch insult bij aanvang van het ischemische beroerte
- 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 tromboplastinetijd hoger dan de bovengrens van de laboratorium normaalwaarden
- patiënten met een voorgeschiedenis van een eerdere beroerte en gelijktijdige diabetes
- een eerdere beroertegedurende de afgelopen 3 maanden
- trombocyten aantal lager dan 100.000/mm³
- systolische bloeddruk > 185 mm Hg of diastolische bloeddruk > 110 mm Hg, of agressieve behandelingsstrategie (intraveneuze medicamenteuze behandeling) nodig om de bloeddruk tot deze waarden te reduceren.
- Bloedglucosespiegels < 50 mg/dl of > 400 mg/dl (< 2,8 mmol/l of > 22,2 mmol/l).

Gebruik bij kinderen en adolescenten

Actilyse is niet geïndiceerd voor de behandeling van een acute ischemische beroerte bij kinderen jonger dan 16 jaar (voor adolescenten van 16 jaar of ouder, zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

De juiste sterkte van alteplase moet zorgvuldig worden gekozen in overeenstemming met het beoogde gebruik. Alteplase 2 mg is niet geïndiceerd voor gebruik bij acuut myocardinfarct, acute massale longembolie of acuut herseninfarct (vanwege het risico op ernstige onderdosering). Voor deze indicaties zijn alleen de sterktes van 10 mg, 20 mg of 50 mg geïndiceerd.

Thrombolytische/fibrinolytische behandeling vereist adequaat toezicht. Actilyse mag alleen toegepast worden onder de verantwoordelijkheid en nazorg van 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 reanimatieapparatuur en medicatie beschikbaar te hebben wanneer Actilyse wordt toegediend.

Overgevoeligheid

Immuun gemedieerde overgevoeligheidsreacties gerelateerd aan de toediening van Actilyse kunnen veroorzaakt worden door de werkzame stof alteplase of één van de hulpstoffen. Na behandeling is er geen aanhoudende antilichaamvorming tegen het recombinant humane weefseltype plasminogeenactivatormolecuul waargenomen. Er is geen systematische ervaring met het opnieuw toedienen van Actilyse.

Er is ook een risico op overgevoeligheidsreacties die worden gemedieerd door een niet-immunologisch mechanisme.

Angio-oedeem is de vaakst voorkomende overgevoeligheidsreactie die met Actilyse is gemeld. Dit risico kan worden versterkt bij de indicatie acuut herseninfarct en/of door gelijktijdige behandeling met ACE-remmers (zie rubriek 4.5). Patiënten die voor ongeacht welke toegelaten indicatie worden behandeld, dienen tijdens en tot 24 uur na de infusie te worden gecontroleerd op angio-oedeem.

Als er een ernstige overgevoeligheidsreactie (bijv. angio-oedeem) optreedt, moet de infusie beëindigd worden en dient direct een passende behandeling gestart te worden. Deze kan intubatie omvatten.

Bloedingen

De meest voorkomende complicatie die optreedt tijdens de behandeling met Actilyse is een bloeding. Het gelijktijdig gebruik van andere werkzame stoffen die de stolling of de bloedplaatjesfunctie beïnvloeden, kan bijdragen aan een bloeding. Omdat fibrine wordt gelyseerd tijdens de behandeling met Actilyse, kunnen bloedingen vanuit recente punctieplaatsen voorkomen. Daarom dienen tijdens trombolytische therapie alle mogelijke bloedingsplaatsen zorgvuldig te worden gecontroleerd (inclusief insertieplaatsen van katheters, arteriële en veneuze punctie 'cutdown' (bv. arteria- en venasectie) en naaldpunctieplaatsen). Het gebruik van rigide katheters, intramusculaire injecties en niet-essentiële behandeling van de patiënt, dient tijdens de behandeling met Actilyse te worden vermeden.

Als zich een potentieel gevaarlijke bloeding voordoet, in het bijzonder een hersenbloeding, moet de fibrinolytische behandeling worden stopgezet en het gelijktijdig gebruik van heparine dient onmiddellijk te worden beëindigd. In het algemeen is het echter niet nodig de stollingsfactoren aan te vullen vanwege de korte halfwaardetijd en het minimale effect op de systemische stollingsfactoren. De meeste patiënten bij wie zich een bloeding voordoet, kunnen worden behandeld door onderbreking van de trombolytische en antistollingstherapie, volumeaanvulling en handmatig druk uitoefenen op een beschadigd vat. Protamine moet worden overwogen als binnen 4 uur na het begin van de bloeding heparine was toegediend. Bij de weinige patiënten die niet op deze conservatieve maatregelen reageren, kan voorzichtig gebruik van transfusieproducten geïndiceerd zijn. Transfusie van cryoprecipitaat, vers ingevroren plasma en bloedplaatjes moet worden overwogen met, na elke toediening klinische en laboratoriumherbeoordeling. In geval van infusie van cryoprecipitaat is een fibrinogeenstreefwaarde van 1 g/l wenselijk. Als laatste alternatief zijn antifibrinolytica beschikbaar.

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

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 grote bloedvaten, intramusculaire injecties, hartmassage bij reanimatie
- aandoeningen met een verhoogd risico op bloedingen die niet vermeld zijn in rubriek 4.3.

Patiënten die behandeld worden met orale anticoagulantia:

Het gebruik van Actilyse kan overwogen worden wanneer de overgebleven werkzaamheid onwaarschijnlijk wordt geacht door de mate van dosering van of de tijd na de laatste inname van orale anticoagulantia en geschikte test(en) van de anticoagulantia-activiteit van de betreffende producten bevestigen dat er geen klinisch relevante activiteit is op het coagulatiesysteem (bv. $INR \leq 1,3$ bij vitamine K antagonisten of resultaten van andere relevante test(en) voor andere orale anticoagulantia zijn binnen de respectieve bovengrens van de normaal).

Pediatrische patiënten

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

Wanneer Actilyse wordt overwogen voor de behandeling van een acute ischemische beroerte bij adolescenten van 16 jaar of ouder, moet het voordeel en het risico op individuele basis zorgvuldig worden afgewogen en met de patiënt en diens ouders of oppas besproken worden. Adolescenten van 16 jaar of ouder moeten behandeld worden volgens de dosering en toediening zoals aanbevolen voor volwassen patiënten, na uitsluiting van 'stroke mimics' en bevestiging van de arteriële occlusie die past bij de neurologische gebreken (zie rubriek 5.1).

Aanvullende bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij acuut myocardinfarct en acute massale longembolie:

Er mag geen hogere dosis dan 100 mg alteplase worden gegeven aangezien dit in verband wordt 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 rubriek 4.2 beschreven staat.

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 (zie rubriek 4.3) en met gevorderde leeftijd, omdat dit het risico op intracerebrale bloedingen kan verhogen. Omdat het therapeutisch voordeel ook positief is bij oudere patiënten, dient de risico-voordeel evaluatie, zorgvuldig te worden uitgevoerd.

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

Aanvullende bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij een acuut myocardinfarct

Aritmieën:

Coronaire trombolysie kan aritmieën geassocieerd met reperfusie tot gevolg hebben. Reperfusie aritmieën kunnen leiden tot een hartstilstand, kunnen levensbedreigend zijn en kunnen het gebruik van conventionele anti- aritmische therapieën noodzakelijk maken.

Trombo-embolie

Het gebruik van trombolysica kan het risico op trombo- embolische voorvallen verhogen bij patiënten met een trombus in de linkerharthelft, b.v. mitralis stenose en atriumfibrilleren.

Aanvullende bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij acute ischemische beroerte:

Bijzondere waarschuwingen voor gebruik:

De behandeling mag alleen worden uitgevoerd onder de verantwoordelijkheid en nazorg van een arts die opgeleid is in en ervaring heeft met neurovasculaire zorg. Voor verificatie van de behandelingsindicatie kunnen passende diagnostische maatregelen niet direct gerelateerd aan de indicatie worden overwogen (zie rubriek 4.1).

Bijzondere waarschuwingen/omstandigheden met een verlaagd voordeel/risico ratio:

Intracerebrale bloeding is de meest voorkomende bijwerking bij de behandeling van een acuut herseninfarct (bij tot 15% van de patiënten, overigens zonder toename van de totale mortaliteit en zonder relevante toename van de totale mortaliteit en ernstige invaliditeit samengenomen (modified Rankin scale [mRS] score van 5 en 6)).

Vergeleken met andere indicaties hebben patiënten met acute ischemische beroerte 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.
- ☐ Het uiteindelijke klinische voordeel neemt af naarmate de tijd vanaf het begin van de symptomen van een herseninfarct tot de behandeling langer duurt. De toediening van Actilyse dient daarom niet vertraagd te worden.
- ☐ Patiënten die voorbehandeld zijn met acetylsalicylzuur (ASA) kunnen een groter risico hebben op intracerebrale bloedingen, in het bijzonder wanneer de Actilyse behandeling is vertraagd.
- ☐ Bij patiënten op hoge leeftijd (ouder dan 80 jaar) kan de uitkomst slechter zijn dan bij jongere patiënten, onafhankelijk van de behandeling. Ook hebben zij meer kans op ernstigere herseninfarcten, die gerelateerd zijn aan een verhoging van het absolute risico op intracerebrale bloedingen dat trombolysie met zich meebrengt, vergeleken met een mildere vorm van een herseninfarct met trombolysie of met patiënten die geen trombolysie hebben ondergaan. Hoewel de beschikbare gegevens erop duiden dat het uiteindelijke voordeel van Actilyse bij patiënten ouder dan 80 jaar kleiner is dan bij jongere patiënten, kan Actilyse op basis van een individuele afweging van de voordelen en risico's wel gebruikt worden bij patiënten ouder dan 80 jaar (zie rubriek 5.1). Bij patiënten op hoge leeftijd dient de algemene gezondheid en de neurologische toestand grondig in overweging genomen te worden.
- ☐ Het therapeutische voordeel is verminderd bij patiënten die eerder een herseninfarct hebben gehad (zie ook rubriek 4.3) of van wie bekend is dat ze onvoldoende gereguleerde diabetes hebben, waaruit volgt dat de voordeel/risico ratio bij deze patiënten minder gunstig, maar nog steeds als positief beschouwd wordt.
- ☐ 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. Bij zulke patiënten dient de voordeel/risico ratio grondig in overweging genomen te worden.
- ☐ Bij patiënten met een herseninfarct vermindert de kans op goede resultaten bij een langere tijd tussen behandeling en de eerste symptomen, toenemende leeftijd, toenemende ernst van het herseninfarct en toenemende glucose bloedspiegels bij opname, terwijl de waarschijnlijkheid op ernstige invaliditeit en overlijden of symptomatische intracraniale bloedingen toeneemt, onafhankelijk van de behandeling.

De behandeling mag niet later dan 4,5 uur na het begin van de symptomen van een herseninfarct worden gestart, omdat het ongunstige voordeel/risico ratio hoofdzakelijk is gebaseerd op het volgende:

- het positieve behandelingseffect neemt in de loop van de tijd af
- in het bijzonder bij patiënten met eerdere behandeling met ASA, nam de mortaliteit toe
- toegenomen risico op symptomatische bloedingen

Controle van de bloeddruk

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

Overige bijzondere waarschuwingen:

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

Geneesmiddelen die effect hebben op de stolling/trombocyten werking

Het risico op bloedingen is vergroot door gelijktijdig gebruik van coumarine derivaten, orale anticoagulantia, trombocyten aggregatieremmers, niet-gefractioneerde heparine of LMWH en werkzame bestanddelen die van invloed zijn op de coagulatie (voor, gedurende of binnen de eerste 24 uur na de behandeling met Actilyse) (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

ACE-remmers

Gelijktijdige behandeling met ACE-remmers kan het risico op een overgevoeligheidsreactie vergroten (zie rubriek 4.4).

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is weinig informatie over het gebruik van alteplase bij zwangere vrouwen. Niet-klinisch onderzoek met alteplase met doseringen hoger dan die bij de mens worden gebruikt, hebben foetale onrijpheid en/of embryotoxiciteit laten zien, als gevolg van de farmacologische werking van het geneesmiddel. Alteplase wordt niet als teratogeen beschouwd (zie rubriek 5.3).

In acute levensbedreigende situaties dient een zorgvuldige afweging van de voordelen te worden gemaakt tegen de potentiële risico's.

Borstvoeding

Het is onbekend of alteplase wordt uitgescheiden in de moedermelk en er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van alteplase in dierlijke melk.

Voorzichtigheid is geboden wanneer Actilyse wordt gebruikt voor een vrouw die borstvoeding geeft en er moet worden besloten of de borstvoeding gedurende de eerste 24 uur na gebruik van Actilyse moet worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

Voor Actilyse zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het effect op de vruchtbaarheid. Niet-klinisch onderzoek met alteplase heeft geen negatief effect op de vruchtbaarheid laten zien (zie rubriek 5.3).

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen die in verband worden gebracht met Actilyse, zijn bloedingen in verschillende vormen die resulteren in verlaagde hematocriet- en/of hemoglobinewaarden.

De onderstaande bijwerkingen zijn ingedeeld naar frequentie en systeem/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 met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

Tabel 1 Bijwerkingen bij acuut myocardinfarct, acute massale longembolie en acuut herseninfarct

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Bloeding	
zeer vaak	intracerebrale bloeding is de meest voorkomende bijwerking bij de behandeling van een acuut herseninfarct alle bloedingen met inbegrip van die in deze tabel, b.v. ICH en niet-ICH
vaak	intracerebrale bloeding (zoals cerebrale bloeding, cerebraal hematoom, hersenbloeding, hemorragische transformatie van een beroerte, intracraniaal hematoom, subarachnoïdale bloeding) bij de behandeling van een acuut myocardinfarct en acute massieve longembolie faryngeale bloeding gastro-intestinale bloeding (zoals maagbloeding, maagzweerbloeding, rectumbloeding, hematemesis, melaena, mondbloeding, tandvleesbloeding) ecchymose urogenitale bloeding (zoals hematurie, urinewegbloeding) bloeding op de injectieplaats (bloeding op de prikplaats, hematoom op de katheterplaats, bloeding op de katheterplaats)
soms	longbloeding (zoals hemoptoë, hemothorax, luchtwegbloeding) epistaxis oorbloeding
zelden	oogbloeding harttamponade (hemopericard) retroperitoneale bloeding (zoals retroperitoneaal hematoom)
niet bekend***	bloeding in parenchymateuze organen (zoals leverbloeding)
Immuunsysteemaandoeningen	
zelden	overgevoeligheidsreacties (bijv. uitslag, urticaria, bronchospasmen, angio-oedeem, hypotensie, shock)*
zeer zelden	ernstige anafylaxie
Zenuwstelselaandoeningen	
zeer zelden	voorvallen gerelateerd aan het zenuwstelsel (bijv. epileptische aanval, convulsies, afasie, spraakstoornis, delirium, acuut hersensyndroom, agitatie, verwardheid, depressie, psychose) vaak in relatie tot gelijktijdig optredende ischemische of hemorragische cerebrovasculaire voorvallen

Hartaandoeningen**	
zeer vaak	recidiverende ischemie/angina pectoris, hypotensie en hartfalen/longoedeem
vaak	cardiogene shock, hartstilstand en re-infarct
soms	reperfusie aritmieën (zoals aritmie, extrasystolen, AV-blok eerste graad tot AV blok totaal, atriumfibrilleren/-fladderen, bradycardie, tachycardie, ventriculaire aritmie, ventrikeltachycardie/-fibrilleren, elektromechanische dissociatie [EMD]) mitralisregurgitatie, longembolie, andere systemische embolieën/cerebrale embolieën, ventrikelseptumdefect
Bloedvataandoeningen	
zelden	embolie mogelijk met bijbehorende gevolgen voor de getroffen organen
Maagdarmstelselaandoeningen	
zelden	misselijkheid
niet bekend***	braken
Onderzoeken	
soms	verlaagde bloeddruk
niet bekend***	verhoogde lichaamstemperatuur
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
niet bekend***	vetembolie (cholesterolkristalembolisatie), mogelijk met bijbehorende gevolgen voor de getroffen organen
Chirurgische en medische verrichtingen	
niet bekend***	bloedtransfusie (noodzakelijk)

*Zie rubriek 4.4 en 4.5

****Hartaandoeningen**

Zoals ook bij andere trombolytische middelen zijn de hierboven in de respectieve rubriek beschreven voorvallen gemeld als gevolg van het myocardinfarct en/of toediening van trombolytica. Deze cardiale voorvallen kunnen levensbedreigend zijn en de dood tot gevolg hebben.

*****Frequentieberekening**

Deze bijwerking is waargenomen tijdens postmarketingervaring. Met 95% zekerheid kan worden gesteld dat de frequentie categorie niet hoger is dan 'zelden', maar deze kan lager zijn. Een precieze schatting van de frequentie is niet mogelijk aangezien de bijwerking niet voorkwam in een database van een klinisch onderzoek met 8299 patiënten.

Dood en blijvende invaliditeit zijn gemeld bij patiënten bij wie zich een beroerte heeft voorgedaan (inclusief intracraniale bloedingen) en andere episoden van ernstige bloedingen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg-afimps.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Website : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Symptomen

Als de maximaal aanbevolen dosering is overschreden, neemt het risico op intracraniale bloedingen toe.

Niet tegenstaande de relatieve fibrine specificiteit, kan een klinisch significante afname van fibrinogeen en andere bloedstollingcomponenten optreden na overdosering.

Behandeling

In de meeste gevallen kan men het gewone fysiologische herstel van deze factoren afwachten nadat de behandeling met Actilyse is beëindigd. Indien er echter ernstige bloedingen ontstaan, wordt infusie van vers ingevroren plasma aanbevolen en kunnen indien noodzakelijk, synthetische antifibrinolytica worden toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antithrombotica

ATC-code: B 01AD 02

Werkingsmechanisme

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.

Farmacodynamische effecten

Door de relatieve fibrine-specificiteit leidt alteplase in een dosis van 100 mg tot een geringe afname van de circulerende fibrinogeenspiegels tot ongeveer 60% in 4 uur, met herstel tot een fibrinogeenspiegel van meer dan 80% na 24 uur. Plasminogeen en alfa-2-antiplasminen nemen af met respectievelijk zo'n 20% en 35% na 4 uur en nemen weer toe tot meer dan 80% na 24 uur. Een opmerkelijke en verlengde afname van de circulerende fibrinogeenspiegels is slechts bij enkele patiënten waargenomen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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 trombolysen, een hogere patency rate dan de patiënten die met streptokinase waren behandeld. Er waren geen verschillen in de netto rekanalisatie snelheid (patency) ratio's na 180 minuten of langere trombolytische behandeling.

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

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

Acuut 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, nuttig zijn.

Acute massale longembolieën

Bij patiënten met een acute massieve 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 gekend over de mortaliteit.

Patiënten met acute ischemische beroerte

Bij twee Amerikaanse studies (NINDS A/B) had een significant groter deel van de patiënten een gunstig resultaat met alteplase vergeleken met placebo (geen of minimale invaliditeit). Deze bevindingen werden bevestigd in de ECASS-III studie (zie paragraaf hieronder), nadat het in de tussentijd met twee Europese studies en een bijkomende Amerikaanse studie, onder omstandigheden niet overeenkomend met de huidige EU productinformatie, niet was gelukt de juiste bewijzen te laten zien.

De ECASS-III studie was een placebo-gecontroleerd dubbelblind onderzoek uitgevoerd in Europa bij patiënten met een acuut herseninfarct met een tijdsraam van 3 tot 4,5 uur. Behalve het uiterste tijdstip van de tijdsraam van de behandeling was de toediening van de behandeling tijdens de ECASS-III studie overeenkomstig de Europese SmPC voor de indicatie herseninfarct van Actilyse. Het primaire eindpunt was invaliditeit na 90 dagen, met een tweedeling van gunstige (aangepaste Rankin schaal [mRS] 0 tot 1) of ongunstige (mRS 2 tot 6) uitkomsten. In totaal werden 821 patiënten (418 alteplase/403 placebo) gerandomiseerd. Meer patiënten bereikten gunstige effecten met alteplase (52,4%) dan met placebo (45,2%; oddsratio [OR], 1,34; 95% CI 1,02 – 1,76; P=0,038). De incidentie van zowel alle intracranieële bloedingen als van symptomatische intracranieële bloedingen was hoger bij alteplase dan met placebo (alle intracranieële bloedingen 27,0% vs 17,6%, P=0,0012; symptomatische intracranieële bloeding volgens ECASS III-definitie 2,4% versus 0,2%, p=0,008). De mortaliteit was laag en niet significant verschillend tussen alteplase (7,7%) en placebo (8,4%; P=0,681). Subgroepanalyses uit de ECASS III bevestigen de bevindingen dat een langere tijd tot de start van de behandeling (OTT) samengaat met een toename in risico op mortaliteit en symptomatische intracranieële bloedingen. De resultaten van de ECASS III laten een positief klinisch voordeel zien voor Actilyse in het tijdsbestek van 3 tot 4,5 uur, terwijl bij de gepoolde resultaten het klinische voordeel van ACTILYSE niet meer gunstig is na een tijdsbestek van 4,5 uur.

De veiligheid en effectiviteit van Actilyse bij behandeling van acuut ischemisch herseninfarct tot 4,5 uur na “start infarct tijd tot de behandeling” (*Onset-to-treatment (OTT)*) wordt onderzocht in een lopend observationeel onderzoek (SITS-ISTR: The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Registry). In deze observationele studie worden veiligheidsresultaten van 21.566 behandelde patiënten in het tijdsbestek van 0 tot 3 uur vergeleken met resultaten van 2.376 patiënten behandeld tussen de 3 tot 4,5 uur na de start van een acuut ischemisch herseninfarct. De incidentie van symptomatische intracranieële bloedingen (volgens de SITS-MOST definitie) bleek hoger in het tijdsbestek van 3 tot 4,5 uur te zijn (2,2%) in vergelijking met het tijdsbestek tot 3 uur (1,7%). Mortaliteitsfrequentie na 3 maanden waren vergelijkbaar bij het tijdsbestek van 3 tot 4,5 uur (12,0%) in vergelijking met het tijdsbestek van 0 tot 3 uur (12,3%) met een niet-gecorrigeerde OR 0,97 (95% CI: 0,84-1,13, p=0,70) en een gecorrigeerde OR 1,26 (95% CI: 1,07-1,49, p=0,005). De SITS observatie gegevens ondersteunen het bewijs uit klinisch onderzoek dat de “start infarct tijd tot de behandeling” (*OTT*) een

belangrijke voorspellende factor is voor de uitkomsten na behandeling van een acuut herseninfarct met alteplase.

Ouderen (> 80 jaar)

De voordelen en risico's van alteplase voor patiënten ouder dan 80 jaar zijn beoordeeld aan de hand van gecorrigeerde meta-analyses op basis van individuele patiëntgegevens van 6.756 deelnemers (waaronder patiënten ouder dan 80 jaar) aan 9 gerandomiseerde studies waarbij alteplase werd vergeleken met placebo of een open-labelcontrolebehandeling. De kans op een gunstige herseninfarctgerelateerde uitkomst (mRS-score van 0-1 op dag 90/180) bleek bij alle leeftijdscategorieën groter te zijn en verband te houden met een groter voordeel wanneer eerder tot behandeling was overgegaan (p-waarde voor interactie: 0,0203) en bleek onafhankelijk te zijn van de leeftijd.

Het effect van behandeling met alteplase bleek voor patiënten tot en met 80 jaar [gemiddelde tijd tot behandeling: 4,1 uur, 990/2512 (39%) behandeld met alteplase t.o.v. 853/2515 (34%) gecontroleerd bereikte gunstige hersengerelateerde uitkomst op dag 90/180; OR: 1,25, 95% CI: 1,10-1,42] en voor patiënten ouder dan 80 jaar [gemiddelde tijd tot behandeling: 3,7 uur: 155/879 (18%) behandeld met alteplase t.o.v. 112/850 (13%) gecontroleerd bereikte gunstige hersengerelateerde uitkomst; OR: 1,56, 95% CI: 1,17-2,08] vergelijkbaar te zijn.

Onder patiënten ouder dan 80 jaar die binnen 3 uur met alteplase behandeld waren, bedroeg het aantal patiënten met een gunstige herseninfarctgerelateerde uitkomst 55/302 (18,2%) en 30/264 (11,4%) voor de controlegroep (OR: 1,86, 95% CI: 1,11-3,13). Bij patiënten die na 3-4,5 uur met alteplase behandeld waren, bedroeg het aantal patiënten met een gunstige herseninfarctgerelateerde uitkomst 58/342 (17,0%) en 50/364 (13,7%) voor de controlegroep (OR: 1,36, 95% CI: 0,87-2,14).

Een binnen 7 dagen opgetreden parenchymateuze bloeding van type 2 deed zich voor bij 231 (6,8%) van de 3.391 patiënten uit de alteplasegroep en bij 44 (1,3%) van de 3.365 patiënten uit de controlegroep (OR: 5,55, 95% CI: 4,01-7,70).

Een binnen 7 dagen opgetreden fatale parenchymateuze bloeding van type 2 deed zich voor bij 91 (2,7%) patiënten uit de alteplasegroep en bij 13 (0,4%) patiënten uit de controlegroep (OR: 7,14, 95% CI: 3,98-12,79).

Onder patiënten ouder dan 80 jaar die met alteplase behandeld waren, bedroeg het aantal patiënten met een binnen 7 dagen opgetreden fatale intracraniale bloeding 32/879 (3,6%) en 4/850 (0,5%) voor de controlegroep (OR: 7,95, 95% CI: 2,79-22,60).

Van de in totaal 8.658 in SITS-ISTR opgenomen patiënten die ouder dan 80 jaar waren en binnen 4,5 uur na aanvang van hun herseninfarct behandeld waren, zijn de gegevens van de 2.157 patiënten bij wie na 3-4,5 uur behandeling plaatsvond vergeleken met de gegevens van de 6.501 patiënten bij wie binnen 3 uur behandeling plaatsvond.

Na 3 maanden bedroeg de incidentie van functionele onafhankelijkheid (mRS-score van 0-2) respectievelijk 36% en 37% (gecorrigeerde OR: 0,79, 95% CI: 0,68-0,92), de incidentie van overlijden respectievelijk 29,0% en 29,6% (gecorrigeerde OR: 1,10, 95% CI: 0,95-1,28) en de incidentie van sICH (zoals gedefinieerd bij SITS-MOST) respectievelijk 2,7% en 1,6% (gecorrigeerde OR: 1,62, 95% CI: 1,12-2,34).

Pediatrische patiënten

Er zijn observationele niet-gerandomiseerde en niet-vergelijkende gegevens verkregen uit het onderzoek SITS-ISTR (Safe Implementation of Treatments in Stroke - International Stroke Thrombolysis Register, een onafhankelijke, internationale registerstudie), over patiënten van 16-17 jaar met een herseninfarct, die een bevestigde alteplase-behandeling hebben gekregen. Tussen 2003 en het einde van 2017 werden de gegevens van in totaal 25 pediatrische patiënten met bevestigd gebruik van alteplase in de leeftijdsgroep van 16-17 jaar verzameld in de registerstudie SITS. De mediane dosis alteplase die in deze leeftijdsgroep werd gebruikt was 0,9 mg/kg (marge: 0,83-0,99 mg/kg). 23

van de 25 patiënten begonnen met de behandeling in de 4,5 uur na aanvang van de symptomen van een herseninfarct (19 na 3 uur; 4 na 3-4,5 uur; 1 na 5-5,5 uur; 1 geval niet gerapporteerd).

Het gewicht liep uiteen van 56 tot 90 kg. De meeste patiënten hadden een matige of matig-tot-ernstige beroerte met een mediane NIHSS van 9,0 (marge 1-30) in de uitgangssituatie.

De mRS-score op dag 90 waren van 21/25 patiënten beschikbaar. Op dag 90 hadden 14/21 patiënten een mRS-score van 0-1 (geen symptomen of geen invaliditeit van betekenis) en 5 andere patiënten hadden 5 mRS=2 (lichte invaliditeit). Dit betekent dat 19/21 (ruim 90%) van de patiënten een gunstige uitkomst had op dag 90 volgens mRS. De resterende 2 patiënten hadden ofwel een uitkomst van matig ernstige invaliditeit (mRS=4; n=1) ofwel overlijden (mRS=6) binnen 7 dagen (n=1).

Van vier patiënten werd geen mRS-score op dag 90 gerapporteerd. Uit de laatste beschikbare informatie blijkt dat 2/4 patiënten een mRS van 2 hadden op dag 7 en 2/4 patiënten een duidelijke algehele verbetering hadden op dag 7.

In de registerstudie werden ook de veiligheidsgegevens wat betreft bijwerkingen voor hemorragie en oedeem gerapporteerd. Van de 25 patiënten uit de leeftijdscategorie 16-17 jaar had niemand symptomatische intracerebrale hemorragie (sICH, ICH bloeding type PH2). In 5 gevallen trad cerebraal oedeem op na behandeling met alteplase. 4/5 patiënten met cerebraal oedeem hadden ofwel een gerapporteerde mRS tussen 0 en 2 op dag 90 ofwel een algehele verbetering op dag 7 na de behandeling. Eén patiënt had een mRS=4 (matig ernstige invaliditeit) op dag 90. In geen van de gevallen was sprake van een fatale uitkomst.

Kort samengevat; er waren 25 rapportages uit de registerstudie SITS van patiënten van 16 en 17 jaar met acute ischemische beroerte, die volgens de aanbevelingen voor volwassenen, met alteplase werden behandeld. Hoewel de kleine steekproefgrootte een statistische analyse uitsluit, vertonen de algehele resultaten een positieve trend met betrekking tot de betreffende volwassen doses die bij deze patiënten werden gebruikt. Uit de gegevens blijkt geen verhoogd risico op symptomatische intracerebrale hemorragie of oedeem vergeleken met volwassenen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Alteplase wordt snel uit de bloedcirculatie geklaard en wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door de lever (plasmaklaring 550-680 ml/min). Onder fysiologische omstandigheden is het grootste deel van alteplase in de circulatie gebonden aan remmers. De leverklaring van alteplase wordt niet gehinderd door de aanwezigheid van andere eiwitten, waaronder alteplaseremmers. Complexen van alteplase en zijn remmer worden geëlimineerd als vrij alteplase. 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 de residuele hoeveelheid 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 verschijnselen 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 vruchtbaarheidsparameters waargenomen bij ratten bij doseringen tot 10 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

Arginine, Fosforzuur (om de pH te corrigeren), Polysorbaat 80

Oplosmiddel:

Water voor Injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

Voor verdere verdunding wordt het gebruik van water voor injectie of, in het algemeen, met koolhydraat bevattende infusievloeistoffen, bv. dextrose, niet aangeraden omdat de bereide oplossing daardoor troebel wordt.

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

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

2 jaar voor Actilyse 10 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

3 jaar voor Actilyse 20 mg en 50 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

Gereconstitueerde oplossing

Het is aangetoond dat de gereconstitueerde oplossing stabiel is gedurende 24 uur bij 2°C - 8°C en gedurende 8 uur bij 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk na reconstitutie worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de 'in-use' bewaartijden en condities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de arts, maar deze zouden normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C mogen zijn.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Bewaren beneden 25°C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder:

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

Oplosmiddel:

Voor de verpakkingsgrootten 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 bij de verpakkingsgrootten van 20 mg en 50 mg).

Verpakkingsgrootten:

10 mg:

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

20 mg:

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

50 mg:

1 injectieflacon met 2.333 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie
 1 injectieflacon met 50 ml water voor injectie
 1 transfercanule

Het is mogelijk dat niet alle genoemde 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 flacon 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 (zoals volgens onderstaande tabel). 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.

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:


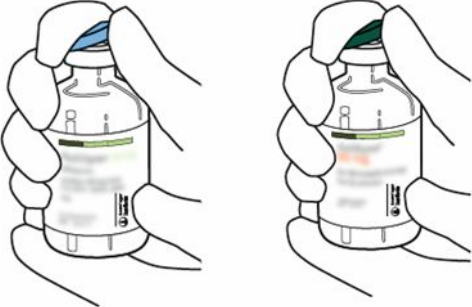
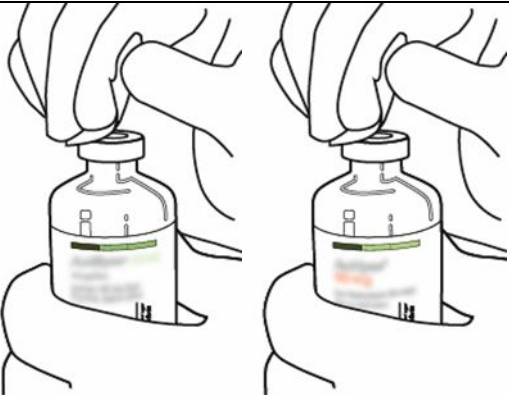
Actilyse poeder	10 mg	20 mg	50 mg
(a) hoeveelheid gesteriliseerd water voor injectie die moet worden toegevoegd aan het poeder	10 ml	20 ml	50 ml
Uiteindelijke concentratie	1 mg alteplase/ml	1 mg alteplase/ml	1 mg alteplase/ml
(b) hoeveelheid gesteriliseerd water voor injectie die moet worden toegevoegd aan het poeder	5 ml	10 ml	25 ml
Uiteindelijke concentratie	2 mg alteplase/ml	2 mg alteplase/ml	2 mg alteplase/ml

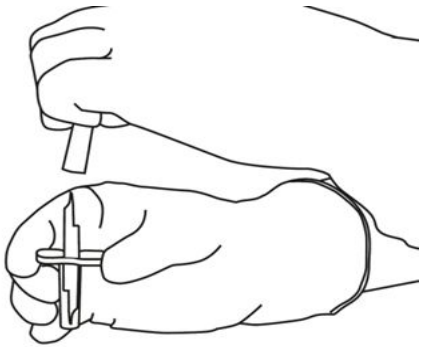

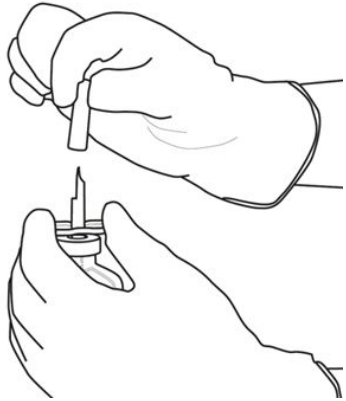
De gereconstitueerde oplossing dient vervolgens intraveneus te worden toegediend. De 1 mg/ml gereconstitueerde oplossing mag verder verdund worden met een steriele fysiologische zoutoplossing 9 mg/ml (0,9%) tot een minimale concentratie van 0,2 mg/ml, omdat het niet uitgesloten is dat de gereconstitueerde oplossing troebel kan worden. Het verder verdunnen van de 1 mg/ml gereconstitueerde oplossing met steriel water voor injecties of in het algemeen het gebruik van oplossingen voor infusie met koolhydraten zoals dextrose, wordt niet aanbevolen, omdat de kans toeneemt dat de gereconstitueerde oplossing troebel wordt. Actilyse dient niet te worden gemengd met andere geneesmiddelen in dezelfde infusieflacon (zelfs niet met heparine).



Zie rubriek 6.2 voor gevallen van onverenigbaarheid.

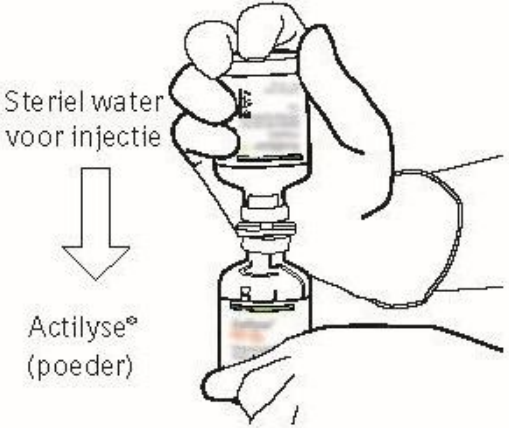

De gereconstitueerde oplossing is slechts voor éénmalig gebruik. Ongebruikte oplossing of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.


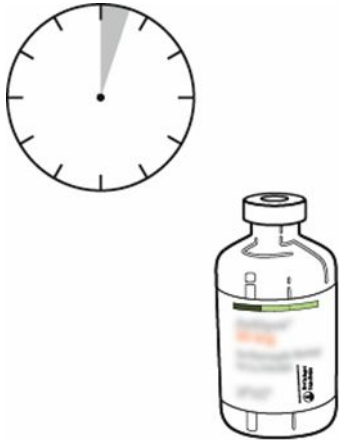
Instructies voor reconstitutie Actilyse

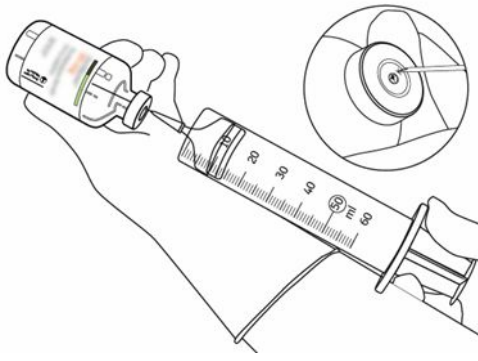
1	Maak de oplossing voor injectie gereed vlak voor toediening.	 An illustration showing two glass vials, one with a green cap and one with a blue cap, standing next to a syringe lying on a piece of white paper.
2	Verwijder de beschermkapjes van de 2 injectieflacons die steriel water en Actilyse poeder bevatten, door ze met de duim omhoog te drukken.	 Two illustrations showing hands holding vials. In the first, a thumb is pressing down on the blue cap. In the second, a thumb is pressing down on the green cap.
3	Veeg met een alcoholdoekje over de rubberen bovenkant van beide injectieflacons.	 Two illustrations showing hands holding vials. A hand is using a small white cloth to wipe the top of the vial cap.

4	<p>Haal de transfercanule* uit de verpakking. Desinfecteer of steriliseer de transfercanule niet, deze is al steriel. Haal er één hoesje af.</p>	
5	<p>Plaats de injectieflacon met steriel water rechtop op een stabiele ondergrond. Houd de transfercanule recht boven en in het midden van de rubberen stopper en doorboor rechtstandig, zachtjes maar stevig en zonder te draaien de stopper.</p>	
6	<p>Houd de injectieflacon met steriel water en de transfercanule met één hand stabiel vast door de twee zijflappen te gebruiken.</p> <p>Haal het overgebleven hoesje aan de bovenkant van de transfercanule eraf.</p>	
7	<p>Houd de injectieflacon met steriel water en de transfercanule stabiel met één hand vast door de twee zijflappen te gebruiken.</p> <p>Houd de injectieflacon met Actilyse poeder verticaal boven de transfercanule en plaats het puntje van de transfercanule precies in het midden van de stopper.</p> <p>Duw de injectieflacon met poeder omlaag over de transfercanule en doorboor rechtstandig,</p>	

	<p>zachtjes maar stevig en zonder te draaien, de rubberen stopper.</p>	
<p>8</p>	<p>Draai de 2 injectieflacons om en laat het water helemaal in de flacon met het poeder lopen.</p>	

		 <p>Steriel water voor injectie</p> <p>↓</p> <p>Actilyse® (poeder)</p>
9	<p>Verwijder de lege waterflacon samen met de transfercanule. Deze dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.</p>	

10	<p>Pak het injectieflacon met de reconstitueerde Actilyse vast en beweeg zachtjes om het overgebleven poeder op te lossen. Niet schudden omdat dit schuim veroorzaakt.</p> <p>Als er luchtbelletjes te zien zijn, laat dan de oplossing rustig voor een paar minuten staan om de luchtbelletjes te laten verdwijnen.</p>	 
11	De gereconstitueerde oplossing bestaat uit 1 mg/ml alteplase. De oplossing moet helder en kleurloos	

	tot lichtgeel van kleur zijn en het mag geen deeltjes bevatten.	
12	Zuig de benodigde hoeveelheid alleen met een naald en injectiespuit op. Gebruik niet hetzelfde aanprikpunt als dat van de transfercanule om lekkage te voorkomen.	
13	Gebruik de oplossing meteen. Ongebruikte oplossing of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.	

(* als een transfercanule bij deze verpakking is bijgesloten. De reconstitutie kan ook worden uitgevoerd met een injectiespuit met een naald.)

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

Boehringer Ingelheim SComm
Arnaud Fraiteurlaan 15-23
1050 Brussel

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

België:

- Actilyse 10 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie: BE154341
- Actilyse 20 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie: BE140332
- Actilyse 50 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie: BE140323

Luxembourg :

Actilyse 10 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie: LU2000055880

- NN 0168162 : 1*1 flacon + 1*1 flacon opl. 10 ml

Actilyse 20 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie: LU2000055879

- NN 0138633 : 1*1 flacon + 1*1 flacon opl 20 ml

Actilyse 50 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie: LU2000055878

- NN 0138647 : 1*1 flacon + 1*1 flacon opl 10 ml

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

A. Datum van eerste verlening van de vergunning:

Actilyse 10 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie: 13.05.1991

Actilyse 20 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie: 20.01.1988

Actilyse 50 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie: 20.01.1988

B. Datum van hernieuwing van de vergunning: 19.01.2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 09/2024