

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Actilyse stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas með þurrefni inniheldur:

10 mg alteplasa (sem samsvarar 5.800.000 a.e.) eða

20 mg alteplasa (sem samsvarar 11.600.000 a.e.) eða

50 mg alteplasa (sem samsvarar 29.000.000 a.e.).

Alteplasi er framleiddur með DNA raðbrigðaerfðatækni, þar sem notuð er frumulína úr eggjastokkum kínaverskra hamstra. Sértek virkni alteplasa staðals fyrirtækisins, sem höfð er til viðmiðunar, er 580.000 a.e./mg. Þetta hefur verið staðfest með samanburði við 2. alþjóðastaðal WHO fyrir t-PA. Gæðalýsing fyrir sértæka virkni alteplasa er 522.000 til 696.000 a.e./mg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn.

Þurrefnið er litlaus til ljósgul frostþurrkuð kaka. Blönduð lausnin er tær og litlaus til ljósgul.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

##### Segaleysandi meðferð við bráðu hjartadrep

- 90 mínútna flýtskömmun (sjá kafla 4.2): Fyrir sjúklinga þegar hægt er að hefja meðferð innan 6 klukkustunda frá því að einkenni koma fram.
- 3 klukkustunda skömmun (sjá kafla 4.2): Fyrir sjúklinga þegar hægt er að hefja meðferð 6 -12 klukkustundum frá því að einkenni koma fram að því tilskildu að sjúkdómsgreiningin hafi verið greinilega staðfest.

Sýnt hefur verið fram á að Actilyse lækkar dánartíðni eftir 30 daga hjá sjúklingum með brátt hjartadrep.

##### Segaleysandi meðferð við bráðu umfangsmiklu lungnasegareki ásamt hemódýnamísku ójafnvægi

Staðfesta skal sjúkdómsgreiningu þegar hægt er með viðeigandi rannsóknnum svo sem lungnaæðamyndatöku eða öðrum aðferðum án inngríps, svo sem lungnaskanni. Engar vísbendingar eru um jákvæð áhrif á dánartíðni eða síðar framkomnar afleiðingar lungnasegareks.

##### Segaleysandi meðferð við bráðu blóðþurrðarheillaslagi (acute ischaemic stroke)

Hefja skal meðferð innan 4,5 klst. frá því að einkenni um heillaslag koma fram og eftir að innankúpublæðing er útilokuð með viðeigandi myndgreiningu (t.d. með sneiðmynd af höfuðkúpu eða öðrum skönnunaraðferðum sem geta fundið blæðingar). Meðferðarárangurinn er háður tíma; því fyrr sem meðferðin hefst því meiri líkur eru á jákvæðum árangri.

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Actilyse skal gefið eins snemma og hægt er eftir að einkenni koma fram. Eftirfarandi skammtaleiðbeiningar eru notaðar.

### Brátt hjartadrep

#### *Skammtar*

a) 90 mínútna flýtskömmun fyrir sjúklinga með brátt hjartadrep þegar hægt er að hefja meðferð innan 6 klst. frá því að einkenni koma fram.

Hjá sjúklingum sem vega  $\geq 65$  kg:

	Rúmmál sem gefa skal samkvæmt þéttni alteplasa	
	1 mg/ml	2 mg/ml
15 mg stakur skammtur (bolus) í bláæð, sem strax er fylgt eftir með	15 ml	7,5 ml
50 mg sem innrennsli í bláæð með jöfnum innrennslisraða á fyrstu 30 mínútum sem strax er fylgt eftir með	50 ml	25 ml
35 mg sem innrennsli í bláæð með jöfnum innrennslisraða á 60 mínútum þar til 100 mg hámarksheildarskammti er náð	35 ml	17,5 ml

Hjá sjúklingum sem vega  $< 65$  kg skal aðlaga heildarskammt að þyngd samkvæmt eftirfarandi töflu:

	Rúmmál sem gefa skal samkvæmt þéttni alteplasa	
	1 mg/ml	2 mg/ml
15 mg stakur skammtur í bláæð, sem strax er fylgt eftir með	15 ml	7,5 ml
0,75 mg/kg líkamsþunga sem innrennsli í bláæð með jöfnum innrennslisraða á fyrstu 30 mínútum, sem strax er fylgt eftir með	0,75 ml/kg líkamsþunga	0,375 ml/kg líkamsþunga
0,5 mg/kg líkamsþunga sem innrennsli í bláæð með jöfnum innrennslisraða á 60 mínútum	0,5 ml/kg líkamsþunga	0,25 ml/kg líkamsþunga

b) 3 klst. skömmun fyrir sjúklinga með brátt hjartadrep þegar hægt er að hefja meðferð 6 - 12 klst. eftir að einkenni koma fram.

Hjá sjúklingum sem vega  $\geq 65$  kg:

	Rúmmál sem gefa skal samkvæmt þéttni alteplasa	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg stakur skammtur í bláæð, sem strax er fylgt eftir með	10 ml	5 ml
50 mg sem innrennsli í bláæð með jöfnum innrennslisraða á fyrstu klukkustund, sem strax er fylgt eftir með	50 ml	25 ml
40 mg sem innrennsli í bláæð með jöfnum innrennslisraða á 2 klukkustundum þar til 100 mg hámarksheildarskammti er náð	40 ml	20 ml

Hjá sjúklingum sem vega < 65 kg:

	Rúmmál sem gefa skal samkvæmt þéttni alteplasa	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg sem stakur skammtur í bláæð, sem strax er fylgt eftir með	10 ml	5 ml
innrennsli í bláæð með jöfnum innrennslisraða á 3 klukkustundum þar til 1,5 mg/kg líkamsþunga hámarksheildarskammti er náð	1,5 ml/kg líkamsþunga	0,75 ml/kg líkamsþunga

*Viðbótar meðferð:* Ráðlagt er að gefa viðbótar segavarnandi meðferð í samræmi við nógildandi alþjóðlegar leiðbeiningar um meðferð sjúklunga með hjartadrep með ST-hækkun.

#### *Lyfjagjöf*

Eftir blöndun skal gefa lausnina í bláæð og hana skal nota strax.

2 mg hettuglös af alteplasa eru ekki ætluð til notkunar við þessari ábendingu. Sjá leiðbeiningar fyrir blöndun og lyfjagjöf í kafla 6.6.

#### Brátt umfangsmikið lungnasegarek

##### *Skammtar*

Hjá sjúklingum sem vega ≥ 65 kg:

Gefa skal 100 mg heildarskammt af alteplasa á 2 klst. Mesta reynsla er af eftirfarandi skömmtum:

	Rúmmál sem gefa skal samkvæmt þéttni alteplasa	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg stakur skammtur í bláæð á 1 - 2 mín., sem strax er fylgt eftir með	10 ml	5 ml
90 mg sem innrennsli í bláæð með jöfnum innrennslisraða á 2 klukkustundum þar til 100 mg hámarksheildarskammti er náð	90 ml	45 ml

Hjá sjúklingum sem vega < 65 kg:

	Rúmmál sem gefa skal samkvæmt þéttni alteplasa	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg stakur skammtur í bláæð á 1 - 2 mín., sem strax er fylgt eftir með	10 ml	5 ml
innrennsli í bláæð með jöfnum innrennslisraða á 2 klukkustundum þar til 1,5 mg/kg líkamsþunga hámarksheildarskammti er náð	1,5 ml/kg líkamsþunga	0,75 ml/kg líkamsþunga

*Viðbótar meðferð:* Eftir meðferð með Actilyse skal hefja meðferð með heparíni (eða hefja aftur) þegar aPTT gildi eru lægri en tvöföld eðlileg efri mörk. Innrennsli skal stillt þannig að aPTT sé viðhaldið á milli 50 - 70 sekúndur (1,5 til 2,5-föld viðmiðunargildi).

#### *Lyfjagjöf*

Eftir blöndun skal gefa lausnina í bláæð og hana skal nota strax.

2 mg hettuglös af alteplasa eru ekki ætluð til notkunar við þessari ábendingu. Sjá leiðbeiningar fyrir blöndun og lyfjagjöf í kafla 6.6.

#### Brátt blóðþurrðarheilaslag

Meðferð á eingöngu að vera á ábyrgð og fara fram undir eftirliti sérfræðilæknis með reynslu í meðferð tauga- og æðasjúkdóma, sjá kafla 4.3 og 4.4.

Hefja skal meðferð með Actilyse eins snemma og hægt er innan við 4,5 klukkustundum frá því að einkenni koma fram (sjá kafla 4.4). Actilyse má ekki gefa ef liðnar eru meira en 4,5 klst. eftir að einkenni komu fram vegna neikvæðs ávinnings-/áhættuhlutfalls (sjá kafla 5.1).

#### Skammtar

Ráðlagður heildarskammtur er 0,9 mg af alteplasa/kg líkamspunga (hámark 90 mg) sem hefst með að 10% heildarskammts er gefið sem stakur skammtur í bláæð, sem strax er fylgt eftir með því sem eftir er af heildar skammtinum, gefinn sem innrennsli í bláæð á 60 mínútum.

TAFLA YFIR SKAMMTA VIÐ BRÁÐU BLÓÐÞURRÐARHEILASLAGI			
Með því að nota ráðlagða staðlaða þéttni, 1 mg/ml, er rúmmálið (ml) sem gefa skal jafnt og ráðlagður skammtur (mg)			
Líkamspungi (kg)	Heildarskammtur (mg)	Stakur skammtur (mg)	Innrennslisskammtur* (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

\*gefið í þéttinni 1 mg/ml sem innrennsli með jöfnum hraða á 60 mínútum.

*Viðbótarmeðferð:* Ekki hefur verið rannsakað nægilega öryggi og áhrif þessarar meðferðar og að gefa samtímis heparín eða hemla á blóðflagnasamloðun svo sem asetýlsalisýlsýru innan 24 klst. frá því að einkenni koma fram. Því skal varast að gefa heparín í bláæð eða hemla á blóðflagnasamloðun svo sem asetýlsalisýlsýru á fyrstu 24 klst. eftir meðferð með Actilyse vegna blæðingarhættu. Ef heparín er

nauðsynlegt við annarri ábendingu (t.d. til að koma í veg fyrir segamyndun í djúpum bláæðum) á skammtur ekki að vera stærri en 10.000 a.e. á sólarhring, gefinn undir húð.

### Lyfjagjöf

Eftir blöndun skal gefa lausnina í bláæð og hana skal nota strax.

2 mg hettuglós af alteplasa eru ekki ætluð til notkunar við þessari ábendingu. Sjá leiðbeiningar fyrir blöndun og lyfjagjöf í kafla 6.6.

### Börn

Takmörkuð reynsla er af notkun Actilyse hjá börnum og unglingum. Actilyse er ekki ætlað við bráðu blóðþurrðarheilaslagi hjá börnum og unglingum yngri en 16 ára (sjá kafla 4.3). Skammtar hjá unglingum 16-17 ára eru þeir sömu og hjá fullorðnum (sjá kafla 4.4 um leiðbeiningar að lokinni myndgreiningu).

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Frábendingar þegar um er að ræða brátt hjartadrep (acute myocardial infarction), brátt umfangsmikið lungnasegarek og brátt blóðþurrðarheilaslag (acute ischaemic stroke):

Notkun Actilyse er frábending þegar mikil hættu er á blæðingu, svo sem við eftirtaldir aðstæður:

- marktæk blæðingarröskun er þegar fyrir hendi eða á síðastliðnum 6 mánuðum
- þekkt blæðingarhneigð
- hjá sjúklingum sem fá árangursríka meðferð með segavarnarlyfi til inntöku (t.d. warfarínatríum með INR > 1,3) (sjá kafla 4.4)
- staðfesta blæðingu eða nýlega alvarlega eða hættulega blæðingu
- sögu eða grun um innankúpublæðingu
- grun um innanskúmsblæðingu (subarachnoid haemorrhage) eða ástand eftir innanskúmsblæðingu frá slagæðagúlpi
- sögu um skaða í miðtaugakerfi (þ.e. æxli, slagæðargúlp, innankúpu- eða mænuskurðaðgerð)
- nýlegt (innan 10 daga) hjartahnoð sem olli rifbrotum, fæðingu, nýlega ástungu bláæðar sem ekki er hægt að þrýsta á (t.d. ástunga viðbeins- eða hóstaræðar (subclavian or jugular vein))
- alvarlegan ómeðhöndlaðan háþrýsting
- hjartaþelsbólgu vegna bakteríusýkingar, gollurshússbólgu
- bráða brisbólgu
- sárasjúkdóm í meltingarvegi sem greinst hefur á síðastliðnum 3 mánuðum, vélindisæðahnúta (oesophageal varices), slagæðargúlp, slagæða-/bláæðagalla
- æxli með aukna blæðingarhættu
- alvarlegan lifrarsjúkdóm, þar með talda lifrabilun, skorpulifur, portæðarháþrýsting (vélindisæðahnútar) og virka lifrabólgu
- stóra skurðaðgerð eða verulega áverka á síðastliðnum 3 mánuðum.

Frekari frábendingar þegar um er að ræða brátt hjartadrep (acute myocardial infarction):

- Saga um hverskyns blæðingarslag eða slag af óþekktum uppruna
- Saga um slag með blóðþurrð eða skammvinnt blóðþurrðarkast ((TIA) transient ischaemic attack) á síðastliðnum 6 mánuðum, nema nýlegt, brátt blóðþurrðarheilaslag á síðastliðnum 4,5 klst.

Frekari frábendingar þegar brátt umfangsmikið lungnasegarek er til staðar:

- Saga um hverskyns blæðingarslag eða slag af óþekktum uppruna
- Saga um slag með blóðþurrð eða skammvinnt blóðþurrðarkast ((TIA) transient ischaemic attack) á síðastliðnum 6 mánuðum, nema nýlegt, brátt blóðþurrðarheilaslag á síðastliðnum 4,5 klst.

Frekari frábendingar þegar lyfið skal notað við bráðu blóðþurrðarheilaslagi (acute ischaemic stroke):

- einkenni um blóðþurrðarkast komu fram meira en 4,5 klst. áður en innrennsli var hafið eða ekki er vitað um hvenær einkenni komu fram og að það gætu verið liðnar meira en 4,5 klst. (sjá kafla 5.1).
- smávægilegar truflanir heilastarfsemi eða einkenni hafa lagast áður en innrennsli er hafið
- alvarlegt heilaslag samkvæmt klínísku mati (t.d. NIHSS > 25) og/eða metið með myndgreiningu
- krampi í upphafi heilaslags
- vísbending um innankúpublæðingu á tölvusneiðmynd
- einkenni benda til innanskúmsblæðingar (subarachnoid haemorrhage), jafnvel þó tölvusneiðmynd sé eðlileg
- gjöf heparíns á síðastliðnum 48 klst. þegar trombóplastíntími er lengri en eðlileg efri mörk
- sykursýkissjúklingar með hverskyns sögu um heilaslag
- heilaslag á síðustu þremur mánuðum
- blóðflögur færri en 100.000/mm<sup>3</sup>
- slagbilsþrýstingur > 185 mm Hg eða lagbilsþrýstingur > 110 mm Hg eða ef enn hærri blóðþrýstingur hefur verið lækkaður að þessum gildum (lyfjagjöf í æð)
- blóðsykur < 50 mg/dl eða > 400 mg/dl (< 2,8mM eða > 22,2mM).

#### Notkun hjá börnum og unglingum

Actilyse er ekki ætlað til notkunar við bráðu blóðþurrðarheilaslagi hjá börnum og unglingum yngri en 16 ára (fyrir unglínga ≥ 16 ára, sjá kafla 4.4).

#### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

##### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Velja skal vandlega viðeigandi pakkningarstærð af alteplasa-lyfi og í samræmi við fyrirhugaða notkun. 2 mg hettuglasíð af alteplasa er ekki ætluð til notkunar við bráðu hjartadrepi, bráðu umfangsmiklu lungnasegareki eða bráðu blóðþurrðarslagi (vegna hættu á verulegri vanskömmun). Aðeins 10 mg, 20 mg eða 50 mg hettuglösín eru ætlaðar fyrir slík tilvik.

Segaleysandi/storkuleysandi meðferð krefst nákvæms eftirlits. Actilyse skal aðeins notað á ábyrgð og undir eftirliti lækna sem hafa fengið þjálfun og reynslu í notkun segaleysandi meðferðar og með aðstöðu til að fylgjast með slíkri meðferð. Mælt er með því að við notkun Actilyse sé í öllum tilvikum til staðar almennur endurlífgunarbúnaður og viðeigandi lyfjameðferð.

##### Ofnæmi

Ónæmismiðluð ofnæmisviðbrögð tengd gjöf Actilyse geta orsakast af virka efninu alteplasa eða einhverju hjálparefnanna. Ekki hefur orðið vart við viðvarandi mótefnamyndun gegn sameind raðbrigða örva plasminógens af vefjagerð manna (recombinant human tissue-type plasminogen activator molecule) eftir meðferð. Ekki liggur fyrir almenn reynsla af endurtekinni gjöf Actilyse. Einnig er hætta á ofnæmisviðbrögðum sem miðlað er með verkunarhætti sem tengist ekki ónæmiskerfinu.

Ofnæmisbjúgur er algengasta ofnæmisviðbragðið sem tilkynnt hefur verið um við notkun Actilyse. Þessi áhætta getur aukist við blóðþurrðarheilaslag og/eða samhliða meðferð með ACE-hemlum (sjá kafla 4.5). Fylgjast skal með sjúklingum sem meðhöndlaðir eru við samþykktari ábendingu með tilliti til ofnæmisjúgs meðan á meðferð stendur og í allt að 24 klst. eftir innrennsli.

Ef alvarleg ofnæmisviðbrögð (t.d. ofnæmisbjúgur) koma fram, skal stöðva innrennsli og hefja þegar í stað viðeigandi meðferð. Þetta getur falið í sér barkapræðingu.

##### Blæðingar

Algengustu fylgikvillar sem komið hafa fram við Actilyse meðferð eru blæðingar. Samhliðanotkun annarra virkra efna sem hafa áhrif á storknun eða virkni blóðflagna getur valdið blæðingum. Þar sem

fibrín leysast meðan á Actilyse meðferð stendur getur komið fram blæðing frá nýlegu stungusvæði. Því þarf að fylgjast vandlega með öllum hugsanlegum blæðingasvæðum þegar segaleysandi meðferð er gefin (meðtalið þar sem æðaleggur er settur upp, tilskurður vegna ástungu slagæða og bláæða og nálastungur). Forðast skal notkun stífra æðaleggja, inndælingar í vöðva og ónauðsynlega meðferð sjúklinga meðan á meðferð með Actilyse stendur.

Verði blæðing sem hugsanlega getur verið alvarleg, þá einkum heilablæðing, skal hætta segaleysandi meðferð og samhliðameðferð með heparíni skal hætta tafarlaust. Almennt er hins vegar ekki þörf fyrir uppbót storkuþátta vegna hins stutta helmingunartíma Actilyse og lítilla áhrifa á storkuþætti í blóðrásinni. Flesta sjúklinga sem fá blæðingu er hægt að meðhöndla með því að hætta segaleysandi og segavarnandi meðferð, gefa vökvauppbót og beita þrýstingi á rofna æð. Íhuga skal gjöf prótamíns ef heparín hefur verið gefið á síðustu 4 klst. áður en blæðing hófst. Hjá þeim fáu sjúklingum sem ekki svara þessum verndandi aðgerðum getur gjöf blóðhluta (transfusion products) við hæfi verið nauðsynleg. Íhuga skal gjöf á kuldabotnfalli (cryoprecipitate), fersku frosnu plasma og blóðflögum og endurmeta klínískt ástand og gera rannsóknir eftir hverja gjöf. Æskilegt er að gildi fibrínógens sé 1 g/l þegar innrennsli kuldabotnfalls er gefið. Andfibrínleysandi lyf koma til greina sem síðasti valkostur.

Hætta á innankúpublæðingu er aukin hjá öldruðum sjúklingum og skal því meta áhættu/ávinning mjög vandlega hjá þessum sjúklingum.

Eins og á við um öll segaleysandi lyf skal vega hugsanlegan ávinning sérstaklega vandlega gegn mögulegri áhættu, einkum hjá sjúklingum:

- með smávægilega, nýlega áverka, svo sem eftir vefsýnistöku, ástungu stórra æða, inndælingar í vöðva, hjartahnoð vegna endurlífgunar
- við aukna blæðingarhættu af ástæðum sem ekki voru nefndar í kafla 4.3.

#### Sjúklingar sem fá meðferð með segavarnarlyfi til inntöku:

Íhuga má notkun Actilyse þegar skammtar eða tími frá síðustu inntöku segavarnarlyfs gerir eftirstöðvar verkunar ólíklega, staðfest með viðeigandi prófi/prófum á segavarnarvirkni lyfsins/lyfjanna þar sem engin marktæk klínísk verkun á blóðstorkukerfið kemur fram (t.d.  $INR \leq 1,3$  fyrir K-vítamín hemla eða önnur viðeigandi próf fyrir önnur segavarnarlyf til inntöku eru innan viðeigandi eðlilegra efri marka).

#### Börn

Sem stendur er takmörkuð reynsla af notkun Actilyse hjá börnum og unglíngum.

Þegar notkun Actilyse er íhuguð við meðferð á bráðu blóðþurrðarheilaslagi hjá unglíngum  $\geq 16$  ára eftir nákvæmt val á að vega og meta vandlega einstaklingsbundinn ávinning á móti áhættu og ræða við sjúklinginn og foreldra/forðráðamann. Unglíngar  $\geq 16$  ára eiga að fá meðferð samkvæmt leiðbeiningum fyrir fullorðna eftir viðeigandi myndgreiningu til þess að útiloka mismunagreiningu og til staðfestingar á slagæðalokun sem samsvarar taugafræðilegu starfstrufluninni (sjá kafla 5.1).

#### Frekari varnaðarorð og varúðarreglur þegar lyfið er notað við bráðu hjartadrep (acute myocardial infarction) og bráðu umfangsmiklu lungnasegareki (pulmonary embolism):

Ekki á að gefa stærra en 100 mg skammt af alteplasa þar sem það hefur verið tengt aukinni hættu á innankúpublæðingu. Því skal gæta þess sérstaklega að skammturinn af alteplasa, sem gefinn er með innrennsli, sé sá sem tilgreindur er í kafla 4.2.

Meta skal væntanlegan ávinning sérstaklega vel gegn hugsanlegri áhættu, einkum hjá sjúklingum með slagbilsþrýsting  $> 160$  mm Hg (sjá kafla 4.3) og með hækkandi aldri sem getur aukið hættuna á heilablæðingum. Þar sem ávinningur meðferðar er einnig jákvæður hjá öldruðum skal gera vandlegt mat á ávinningi og áhættu.

GPIIb/IIIa blokkar:

Samhliða notkun GPIIb/IIIa blokka eykur blæðingarhættu.

#### Frekari varnaðarorð og varúðarreglur þegar um er að ræða brátt hjartadrep (acute myocardial infarction)

Hjartsláttaróregla:

Segaleysing í kransæðum getur leitt til taktruflana í tengslum við endurgegnflæði (reperfusion). Taktruflanir vegna endurgegnflæðis geta leitt til hjartastopps, geta verið lífshættulegar og geta þarfnast hefðbundinnar meðferðar við hjartsláttaróreglu.

Segarek:

Notkun segaleysandi lyfja getur aukið hættuna á tilvikum segareks hjá sjúklingum með sega í vinstri hluta hjartans, t.d. míturlokuprenslum eða gáttatífi.

Frekari varnaðarorð og varúðarreglur þegar um er að ræða brátt blóðþurrðarslag (acute ischaemic stroke):

Sérstakar varúðarreglur við notkun:

Meðferð á eingöngu að vera á ábyrgð og fara fram undir eftirliti sérfræðilæknis með reynslu í meðferð tauga- og æðasjúkdóma. Til staðfestingar á meðferðarábendingum kemur til greina að grípa til fjargreiningar (sjá kafla 4.1).

Sérstök varnaðarorð/ástand með óhagstætt ávinnings-/áhættuhlutfall:

Heilablæðingar eru alvarlegustu aukaverkanir í meðferð á bráðu blóðþurrðarheilaslagi (hjá allt að 15% sjúklinga án nokkurrar aukningar á dánartíðni og án marktækrar aukningar í dánartíðni og alvarlegri fötlun samanlagt þ.e.a.s. stig 5 og 6 samkvæmt breyttum Rankin kvarða [mRS])

Í samanburði við aðrar ábendingar eru sjúklingar með brátt blóðþurrðarheilaslag, sem meðhöndlaðir eru með Actilyse, í töluvert aukinni hættu að fá innankúpublæðingu þar sem blæðingin verður aðallega á því svæði sem stíflan er. Þetta á einkum við eftirtaldar aðstæður:

- öll tilvik sem talin eru upp í kafla 4.3 og almennt öll tilvik sem fela í sér aukna hættu á blæðingu
- lítill slagæðargúlpur á heilæð án einkenna
- eftir því sem lengri tími líður fram að meðferð frá því að einkenni slags komu fram, minnkar hreinn klínískur ávinningur. Þess vegna ætti ekki að seinka meðhöndlun með Actilyse
- hjá sjúklingum sem voru áður í meðferð með asetýlsalisýlsýru getur hætta á heilablæðingu aukist, einkum ef Actilyse meðferð dregst á langinn.
- Samanborið við yngri sjúklinga geta háaldraðir sjúklingar (eldri en 80 ára) hlotið lakari árangur, óháð meðferð. Þeir eru einnig líklegri til að fá alvarlegra slag sem tengist meiri heildaráhættu á heilablæðingum þegar segavörn er notuð, samanborið við vægari tilvik slags þegar segavörn er notuð eða hjá sjúklingum sem ekki fá segavörn. Þó að fyrirbyggjandi upplýsingar gefi til kynna að hreinn ávinningur af Actilyse sé minni hjá sjúklingum eldri en 80 ára, samanborið við yngri sjúklinga, má nota Actilyse hjá sjúklingum eldri en 80 ára á einstaklingsbundnum ávinnings-áhættu grunni (sjá kafla 5.1). Velja skal háaldraða sjúklinga mjög vandlega með tilliti til bæði almenns heilsufars og ástands taugakerfis.
- Meðferðarárangurinn er minni hjá sjúklingum sem áður hafa fengið slag (sjá einnig kafla 4.3) eða hjá þeim með þekkta sykursýki sem ekki hefur náðst stjórnun á. Af þeim sökum er hlutfall ávinnings/áhættu ekki eins hagstætt hjá þeim sjúklingum en samt enn jákvætt.
- Hjá sjúklingum með mjög vægt slag vegur áhættan þyngra en væntanlegur ávinningur (sjá kafla 4.3).
- Sjúklingar með mjög alvarlegt slag eru í meiri hættu á heilablæðingu og dauða og ættu ekki að fá meðferð (sjá kafla 4.3).
- Meiri hætta er á lakari árangri hjá sjúklingum með útbreitt hjartadrep, alvarlegar blæðingar og dauði meðtalið. Íhuga skal gaumgæfilega hlutfall ávinnings/áhættu hjá slíkum sjúklingum.
- Hjá sjúklingum með slag minnka líkur á góðum meðferðarárangri ef lengri tími líður þar til meðferð er hafin frá því að einkenni komu fram, með hækkandi aldri, auknum alvarleika slagsins og auknu magni af glúkósa í blóði við innlögn, á meðan líkur aukast á alvarlegri skerðingu og dauða eða innankúpublæðingu með einkennum, óháð meðferð.

Meðferð skal ekki hefja síðar en 4,5 klukkustundum eftir að einkenni komu fram vegna óhagstæðs hlutfalls ávinnings/áhættu, sem aðallega byggist á eftirfarandi:

- jákvæð áhrif meðferðar minnka með tímanum



- dánartíðni eykst, sérstaklega hjá sjúklingum sem áður hafa fengið meðferð með asetýlsalicýlsýru
- aukin hættu á blæðingu með einkennum

#### Eftirlit með blóðþrýstingi

Skynsamlegt þykir að fylgjast með blóðþrýstingi á meðan á meðferð stendur og í allt að 24 klst. Einnig er mælt með blóðþrýstingslækkandi meðferð í bláæð ef slagbilsþrýstingur > 180 mm Hg eða lagbilsþrýstingur > 105 mm Hg.

Önnur sérstök varúð:

Endurgegnflæði (reperfusion) á blóðþurrðarsvæðinu getur orsakað heilabjúg á stíflusvæðinu. Vegna aukinnar hættu á blæðingu á ekki að hefja meðferð með lyfjum, sem hemja samloðun blóðflagna, á fyrstu 24 klst. eftir segaleysingu með alteplasa.

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum Actilyse og lyfja sem almennt eru gefin sjúklingum með brátt hjartadrep.

#### Lyf sem hafa áhrif á storknun/virkni blóðflagna

Hætta á blæðingu eykst við samhliða notkun kúmarínafleiða, segavarnarlyfja til inntöku, lyfja sem hamla samloðun blóðflagna, óþáttaðra heparína, heparíns með lágan sameindapunga eða virkra efna sem hafa áhrif á blóðstorknun (fyrir, á meðan eða á fyrstu 24 klst. eftir meðferð með Actilyse) (sjá kafla 4.2 og 4.3).

#### ACE hemlar

Meðferð samhliða ACE-hemlum getur aukið hættu á að fram komi ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 4.4).

Samhliða notkun GPIIb/IIIa blokka eykur blæðingarhættu.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar eru um notkun alteplasa á meðgöngu hjá konum. Forklínískar rannsóknir á dýrum, sem framkvæmdar voru með alteplasa í stærri skömmtum en í mönnum, leiddu í ljós vanþroska fósturs og/eða eiturrhif á fósturvísa auk þekktrar lyfjafræðilegrar virkni lyfsins. Alteplasi er ekki talinn vera vansköpunarvaldur (sjá kafla 5.3).

Við bráðan lífshættulegan sjúkdóm skal veða ávinning gegn hugsanlegri áhættu.

##### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort alteplasi skilst út í brjóstamjólki og ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um útskilnað alteplasa í móðurmjólk dýra.

Gæta skal varúðar þegar Actilyse er notað handa konu sem hefur barn á brjósti og ákvörðun skal tekin um hvort brjóstgjöf skuli hætt fyrstu 24 klst. eftir notkun Actilyse.

##### Frjósemi

Klínískar upplýsingar um frjósemi eru ekki tiltækar fyrir Actilyse. Forklínískar rannsóknir á alteplasa leiddu ekki í ljós neinar aukaverkanir á frjósemi (sjá kafla 5.3).

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Á ekki við.

## 4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanir sem fylgja Actilyse eru blæðingar með ýmsum hætti þannig að blóðkornaskil og/eða blóðrauðagildi falla.

Aukaverkanir taldar upp hér á eftir eru flokkaðar eftir tíðni og líffæraflokkum. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  to  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  to  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Fyrir utan heila-/innankúpublæðingu, sem aukaverkun við ábendingunni heilaslag, og hjartsláttartruflanir vegna endurgegnflæðis, við ábendingunni brátt hjartadrep, er engin læknisfræðileg ástæða til að ætla að eðli og stærðargráða aukaverkana vegna Actilyse við ábendingunum bráðu umfangsmiklu lungnasegareki og bráðu blóðþurrðarheilaslagi sé frábrugðin aukaverkunum við ábendingunni brátt hjartadrep.

Tafla 1 Aukaverkanir við brátt hjartadrep, brátt umfangsmikið lungnasegarek og brátt blóðþurrðarheilaslag

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir
<b>Blæðingar</b>	
Mjög algengar	Heilablæðingar eru alvarlegustu aukaverkanir í meðferð á bráðu blóðþurrðarheilaslagi  Allar blæðingar taldar með í þessari töflu, t.d. innankúpublæðing og blæðing sem ekki er innankúpu
Algengar	Heilablæðingar (svo sem heilablæðing, margúll í heila, blæðingarslag, blæðingarumbreytingar við heilaslag (haemorrhagic transformation of stroke), innankúpumargúll, innanskúmsblæðing) vegna meðferðar á bráðu hjartadrep og bráðu umfangsmiklu lungnasegareki  Blæðingar í koki og barka  Blæðingar í meltingarvegi (svo sem magablæðing, blæðing úr magasári, blæðing frá endaparmi, blóðuppköst, sortusaur, munnblæðing, blæðing úr tannholdi)  Flekkblæðing  Blæðingar í þvag- eða kynfærum (svo sem blóð í þvagi, blæðingar í þvagrás)  Blæðingar á íkomustað (stungublæðing, holleggsmargúll, holleggsblæðing)
Sjaldgæfar	Lungnablæðing (svo sem blóðspýtingur, fleiðruholsblæðing, blæðing í öndunarvegi)  Blóðnasir  Blæðing í eyra
Mjög sjaldgæfar	Augnblæðing  Blóð í gollurshúsi  Blæðing bak við gollurshús (svo sem margúll bak við gollurshús)
Tíðni ekki þekkt***	Blæðing í starfsvefjarlíffærum (svo sem lifrablæðing)

<b>Ónæmiskerfi</b>	
Mjög sjaldgæfar	Ofnæmisviðbrögð (t.d. útbrot, ofsakláði, berkjukrampi, ofnæmisbjúgur, lágþrýstingur, lost)*
Koma örsjaldan fyrir	Alvarlegt bráðaofnæmi
<b>Taugakerfi</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Tilvik sem tengjast taugakerfinu (t.d. flog, krampi, málstol, taltruflanir, óráð, brátt heila heilkenni, æsingur, rugl, þunglyndi, geðrof), oft í tengslum við samtímis blóðþurrð eða blæðingu í heila
<b>Hjarta**</b>	
Mjög algengar	Endurtekin blóðþurrð/hjartaöng, lágþrýstingur og hjartabilun/lungnabjúgur
Algengar	Hjartalost, hjartastopp og endurtekið hjartadrep
Sjaldgæfar	Hjartsláttartruflanir vegna endurflæðis (svo sem hjartsláttartruflun, aukaslög, gáttasleglarof af I. gráðu að algjöru rofi, gáttatif/flökt, hægláttur, hraðsláttur, sleglasláttarglöp, sleglahraðsláttur/sleglatif, rofin tengsl boðspennu og samdráttar (electromechanical dissociation))  míturlokuleki, lungnasegarek, segarek í öðrum æðum líkamans/segarek í heila, slegilskiptargalli (ventricular septal defect)
<b>Æðar</b>	
Mjög sjaldgæfar	Segarek (segablóðreksstífla) sem getur leitt til hliðstæðra afleiðinga í viðkomandi líffærum
<b>Meltingarfæri</b>	
Mjög sjaldgæfar	Ógleði
Tíðni ekki þekkt***	Uppköst
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Sjaldgæfar	Blóðþrýstingslækkun
Tíðni ekki þekkt***	Hækkun líkamshita
<b>Áverkar og eitranir</b>	
Tíðni ekki þekkt***	Fitusegarek (segareksstífla af völdum kólesterólkristalla) sem getur leitt til hliðstæðra afleiðinga í viðkomandi líffærum
<b>Skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir</b>	
Tíðni ekki þekkt***	Blóðgjöf (nauðsynleg)

\* Sjá kafla 4.4 og 4.5.

#### **\*\*Hjarta**

Eins og með önnur segaleysandi efni, hafa tilvikin sem lýst er að ofan í viðeigandi flokki verið tilkynnt sem afleiðing hjartadreps og/eða segaleysandi meðferðar. Þessi hjartatilvik geta verið lífshættuleg og leitt til dauða.

#### **\*\*\*Tíðni ekki þekkt**

Þessi aukaverkun hefur sést eftir að lyfið kom á markað. Með 95% vissu, er tíðniflokkurinn ekki stærri en „mjög sjaldgæfur“ en gæti verið lægri. Nákvæm áætlun á tíðni er ekki möguleg þar sem aukaverkunin kom ekki fram í gagnagrunni fyrir klíniska rannsókn með 8.299 sjúklingum.

Dauði og varanleg örorka hafa verið tilkynntar hjá sjúklingum sem hafa fengið slag (þ.á.m. blæðingu innan höfuðkúpu) og aðra alvarlega blæðingu.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmtun**

### Einkenni

Hætta á innankúpublæðingu eykst ef gefinn er stærri skammtur en ráðlagður hámarksskammtur. Þrátt fyrir að alteplasi sé tiltölulega fíbrínsértækur getur komið fram klínískt marktæk minnkun á fíbrínógeni og öðrum þáttum blóðstorknunar við ofskömmtun.

### Meðferð

Í flestum tilvikum er nægjanlegt að bíða eftir eðlilegri endurnýjun þessara þátta eftir að Actilyse meðferð hefur verið hætt. Verði hins vegar alvarleg blæðing vegna þessa, er innrennsli á fersku frosnu plasma ráðlagt og ef þörf krefur er unnt að gefa andfíbrínleysandi lyf.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf. ATC-flokkur: B01AD02.

### Verkunarháttur

Virka efnið í Actilyse er alteplasi, raðbrigða örvi plasmínógens af vefjagerð manna (recombinant human tissue-type plasminogen activator), sykurprótein, sem virkjar plasmínógen beint yfir í plasmín. Eftir gjöf í bláæð helst alteplasi tiltölulega óvirkur í blóðrásinni. Alteplasi virkjast við bindingu við fíbrín og hvetur umbreytingu á plasmínógeni í plasmín sem leiðir til sundrunar á fíbrínkekkinum.

### Lyfhrif

Þar sem alteplasi er tiltölulega fíbrínsértækur veldur 100 mg skammtur hóflegri lækkun á fíbrínógengildum í blóðrás í um 60% eftir 4 klst., sem venjulega hækkar aftur í yfir 80% eftir 24 klst. Plasmínógen minnkar í um 20% og alfa-2-andplasmín í um 35% eftir 4 klst. og eykst aftur í meira en 80% eftir 24 klst. Veruleg og langvarandi lækkun á fíbrínógengildum í blóðrás sést aðeins hjá fáum sjúklingum.

### Verkun og öryggi

Í rannsókn, sem fleiri en 40.000 sjúklingar með brátt hjartadrep (GUSTO) tóku þátt í, leiddi gjöf 100 mg alteplasa á 90 mínútum samtímis heparíninnrennsli í bláæð til lækkaðrar dánartíðni að 30 dögum liðnum (6,3%) samanborið við gjöf 1,5 milljón eininga streptókínasa á 60 mínútum ásamt heparíni undir húð eða í bláæð (7,3%). Hjá sjúklingum í meðferð með Actilyse var hærri tíðni á opnun kransæða sem tengdust hjartadrepinu (infarct related vessel patency) 60 og 90 mínútum eftir segalosun en hjá sjúklingum sem fengu streptókínasa. Enginn munur sást á opnun kransæða eftir 180 mínútur eða meira.

Dánartíðni eftir 30 daga er minni samanborið við sjúklinga sem ekki fá segaleysandi meðferð.

Losun alfa-hýdroxýbútýrat-dehýdrógenasa (HBDH) minnkar. Heildarvirgni slegla, jafnt sem svæðisbundin hreyfing veggjar, skerðist minna samanborið við sjúklinga sem ekki fá segaleysandi meðferð.

### Brátt hjartadrep

Samanburðarrannsókn á gjöf 100 mg alteplasa á 3 klst. (LATE) og lyfleysu sýndi lækkun á dánartíðni eftir 30 daga samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru 6 - 12 klst. frá því að

einkenni komu fram. Þegar greinileg merki eru um hjartadrep getur meðferð, sem hafin er allt að 24 klst. frá því að einkenni koma fram, eigi að síður verið gagnleg.

### Brátt umfangsmikið lungnasegarek

Hjá sjúklingum með brátt gríðarmikið lungnasegarek ásamt truflun í blóðrásinni leiðir segaleysandi meðferð með Actilyse til þess að stærð segans minnkar fljótt og að þrýstingur í lungnaslagæðum lækkar. Upplýsingar um dánartíðni eru ekki fyrirliggjandi.

### Sjúklingar með brátt blóðþurrðarheilaslag

Í tveimur bandarískum rannsóknum (NINDS A/B) náðist hagstæður árangur af meðferð með alteplasa hjá marktækt stærri hluta sjúklinga samanborið við lyfleysu (engin eða óveruleg fötlun). Þessar niðurstöður voru staðfestar í ECASS-III rannsókninni (sjá kaflann hér fyrir neðan) eftir að tvær evrópskar rannsóknir og ein bandarísk rannsókn, sem ekki voru í samræmi við gildandi upplýsingar um eiginleika lyfsins í Evrópu, höfðu í millitíðinni ekki skilað fullnægjandi sönnunum.

ECASS-III rannsóknin var evrópsk klínísk tvíblind samanburðarannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru á tímabilinu 3-4,5 klst. eftir brátt heilaslag. Í ECASS-III rannsókninni var meðferðinni hagað í samræmi við evrópska samantekt á eiginleikum Actilyse við ábendingunni heilaslagi, að undanskildum efri tímamörkum meðferðar, þ.e.a.s. 4,5 klst. Aðalendapunkturinn var veruleg fötlun á 90. degi, flokkað eftir hagstæðum (breyttur Rankin kvarði [mRS] á bilinu 0 til 1) eða óhagstæðum (mRS 2 til 6) niðurstöðum. Alls var 821 sjúklingi slembiraðað (418 alteplasa/403 lyfleysu). Fleiri sjúklingar höfðu ávinning af alteplasa (52,4 %) samanborið við lyfleysu (45,2 %; líkindahlutfall, 1,34; 95% öryggisbil 1,02 – 1,76;  $p = 0,038$ ). Tíðni einhverra blæðinga innan höfuðkúpu/ altækum blæðingum innan höfuðkúpu var hærri meðal þeirra sem fengu alteplasa en þeirra sem fengu lyfleysu (einhver blæðing innan höfuðkúpu 27,0 % miðað við 17,6 %,  $p = 0,0012$ . Altæk blæðing innan höfuðkúpu skv. ECASS III skilgreiningu 2,4% miðað við 0,2%,  $p=0,008$ ). Dánartíðni var lág og enginn marktækur munur milli alteplasa (7,7 %) og lyfleysu (8,4 %;  $p = 0,681$ ). Niðurstöður varðandi undirhópa í ECASS-III rannsókninni staðfesta að lengri tími frá heilaslagi fram að meðferð (OTT) tengist aukinni hættu á dauðsfalli og blæðingu innan höfuðkúpu með einkennum. Niðurstöður ECASS-III voru jákvæðar með tilliti til klínísku ávinnings af Actilyse á meðferðartímabilinu frá 3 til 4,5 klst. eftir að sjúkdómseinkenni komu fram en klínískur heildarávinningur af alteplasa var ekki til staðar af meðferð 4,5 klst. eftir að sjúkdómseinkenni komu fram.

Öryggi og verkun Actilyse við meðferð heilaslags vegna blóðþurrðar í allt að 4,5 klst. eftir að sjúkdómseinkenni komu fram, *stroke onset time to start of treatment (OTT)*, var metin á grundvelli yfirstandandi skráningar (SITS-ISTR: *The Safe Implementation of Trombolysis in Stroke registry*). Í þessari áhorfsrannsókn á öryggi voru upplýsingar um 21.566 sjúklinga, sem meðhöndlaðir voru á tímabilinu frá 0 til 3 klst. frá því sjúkdómseinkenni komu fram, bornar saman við upplýsingar um 2.376 sjúklinga sem meðhöndlaðir voru á tímabilinu frá 3 til 4,5 klst. eftir að einkenni bráðs blóðþurrðarheilaslags komu fram. Tíðni blæðinga, með einkennum, innan höfuðkúpu (samkvæmt SITS-MOST skilgreiningunni) var hærri á tímabilinu 3 til 4,5 klst. (2,2 %) samanborið við tímabilið 0 til 3 klst. (1,7 %). Dánartíðni eftir 3 mánuði var svipuð á tímabilinu 3 til 4,5 klst. (12,0 %) samanborið við tímabilið 0 til 3,0 klst. (12,3 %), líkindahlutfall (OR) án aðlögunar 0,97 (95 % öryggisbil: 0,84 - 1,13,  $p = 0,70$ ) og aðlagð líkindahlutfall 1,26 (95% öryggisbil: 1,07 - 1,49,  $p = 0,005$ ). Upplýsingar úr SIST-áhorfsrannsókninni styðja klínískar upplýsingar um „*stroke onset time to start of treatment (OTT)*“ sem hefur mikilvægt forspárgildi varðandi árangur meðferðar með alteplasa við heilaslagi.

### *Aldraðir (> 80 ára)*

Safngreining þar sem einstaklingsbundnar sjúklingaupplýsingar frá 6.756 sjúklingum voru aðlagðar, þ.m.t. þeir sem voru > 80 ára, á níu slembiröðuðum rannsóknum sem báru saman alteplasa við lyfleysu eða opinn samanburð, var notuð til að meta ávinning áhættu alteplasa hjá sjúklingum > 80 ára. Líkurnar á góðum árangri vegna slags (mRS 0 - 1 á degi 90/180) voru auknar og voru tengdar meiri ávinningi í öllum aldurshópum þegar meðferð var hafin snemma ( $p$ -gildi fyrir milliverkun 0,0203) og voru óháðar aldri.

Verkun meðferðar með alteplasa var svipuð hjá sjúklingum á aldrinum 80 ára eða yngri [meðaltöl meðferðar 4,1 klst.: 990/2.512 (39%) sem fengu meðferð með alteplasa samanborið við 853/2.515 (34%) í samanburðarhópi náðu góðum árangri m.t.t. slags á degi 90/180: OR 1,25; 95% CI 1,10-1,42] og hjá þeim sem voru eldri en 80 ára [meðaltöl meðferðar 3,7 klst.: 155/879 (18%) sem fengu meðferð með alteplasa samanborið við 112/850 (13%) í samanburðarhópi náðu góðum árangri m.t.t. slags; OR 1,56; 95% CI 1,17-2,08].

Hjá sjúklingum eldri en 80 ára sem fengu meðferð með alteplasa í 3 klst. eða skemur náðist góður árangur m.t.t. slags hjá 55/302 (18,2%) samanborið við 30/264 (11,4%) í samanburðarhópum (OR 1,86; 95% CI 1,11-3,13) og hjá þeim sem fengu meðferð með alteplasa í 3-4,5 klst. náðu 58/342 (17,0%) góðum árangri m.t.t. slags samanborið við 50/364 (13,7%) hjá samanburðarhópum (OR 1,36; 95% CI 0,87-2,14).

Starfsvefjarblæðing af tegund 2 innan 7 daga kom fram hjá 231 (6,8%) af 3.391 sjúklingi sem raðað var til að fá alteplasa samanborið við 44 (1,3%) af 3.365 sjúklingum sem raðað var í samanburðarhóp (OR 5,55; 95% CI 4,01-7,70).

Banvæn starfsvefjarblæðing af tegund 2 innan 7 daga kom fram hjá 91 (2,7%) sjúklingi sem raðað var til að fá alteplasa samanborið við 13 (0,4%) sem raðað var í samanburðarhóp (OR 7,14; 95% CI 3,98-12,79).

Hjá sjúklingum eldri en 80 ára sem fengu meðferð með alteplasa kom innankúpublæðing innan 7 daga fram hjá 32/879 (3,6%) samanborið við 4/850 (0,5%) hjá viðmiðunarhópum (OR 7,95; 95% CI 2,79-22,60).

Hjá alls 8.658 sjúklingum > 80 ára sem fengu meðferð < 4,5 klst. eftir að sjúkdómseinkenni slags komu fram í SITS-ISTR skráningu voru upplýsingar um þá 2.157 sjúklinga sem fengu meðferð > 3 til 4,5 klst. frá því að sjúkdómseinkenni komu fram borin saman við þá 6.501 sjúkling sem fékk meðferð < 3 klst.

Þriggja mánaða skor fyrir sjálfstæða virkni (mRS skor 0 - 2) var 36 samanborið við 37% (aðlagð OR 0,79; 95% CI 0,68- 0,92), dánartíðni var 29,0% samanborið við 29,6% (aðlagð OR 1,10; 95% CI 0,95-1,28) og sICH (eftir SITS-MOST skilgreiningu) var 2,7% samanborið við 1,6% (aðlagð OR 1,62; 95% CI 1,12-2,34).

### *Börn*

Upplýsingar úr óslembaðri áhorfsrannsókn án samanburðar hjá sjúklingum 16-17 ára sem höfðu fengið heilaslag og staðfesta meðferð með alteplasa eru fengnar úr SITS-ISTR (Safe Implementation of Treatments in Stroke - International Stroke Thrombolysis Register, óháð, alþjóðleg skrá). Frá árinu 2003 til ársloka 2017 var upplýsingum frá alls 25 sjúklingum á aldrinum 16-17 ára með staðfesta notkun alteplasa safnað saman í SITS skrána. Miðgildi alteplasaskammts hjá þessum aldurshópi var 0,9 mg/kg (á bilinu: 0,83 – 0,99 mg/kg). Hjá 23 af 25 sjúklingum hófst meðferðin innan 4,5 klst. frá upphafi heilaslags (19: innan 3 klst.; 4: 3-4,5 klst.; 1: 5-5,5 klst.; 1: ekki skráð). Þyngd sjúklinga var á bilinu 56 og 90 kg. Flestir sjúklingarnir höfðu fengið meðalalvarlegt eða meðalalvarlegt/alvarlegt heilaslag þar sem miðgildi NIHSS var 9,0 (á bilinu 1-30) við *upphaf*.

Á 90. degi lágu mRS niðurstöður fyrir hjá 21 sjúklingi af 25. Á 90. degi var mRS 0-1 (engin einkenni eða engin veruleg fötlun) hjá 14 af 21 sjúklingi og 5 sjúklingar til viðbótar voru með mRS=2 (minniháttar fötlun). Þetta þýðir að niðurstöður hjá 19 af 21sjúklingi (yfir 90 %) voru hagstæðar á 90. degi samkvæmt mRS. Hjá þeim 2 sjúklingum sem eftir voru bentu niðurstöður annaðhvort til meðalalvarlegrar fötlunar (mRS=4; n=1) eða dauðsfalls (mRS=6) á innan við 7 dögum (n=1). Hjá 4 sjúklingum var ekki greint frá mRS á 90. degi. Seinustu fyrirbyggjandi upplýsingar sýndu að 2 af 4 sjúklingum voru með mRS=2 á 7. degi og hjá 2 af 4 sjúklingum var greint frá greinilegum bata á 7. degi.

Upplýsingar um öryggi með tilliti til aukaverkana eins og blæðingar og bjúg voru einnig aðgengilegar í skránni. Hjá þeim 25 í aldurshópnum 16-17 ára voru engin einkenni heilablæðingar (altæk blæðing innan höfuðkúpu, blæðing innan höfuðkúpu af gerð PH2). Fimm sjúklingar fengu heilabjúg eftir meðferð með alteplasa. Hjá 4 af 5 sjúklingum með heilabjúg hafði annaðhvort verið greint frá mRS á bilinu 0 og 2 á 90. degi eða bata á 7. degi eftir meðferð. Hjá einum sjúklingi var greint frá mRS=4 (meðalalvarleg fötlun) á 90. degi. Ekkert tilvikanna var banvænt.

Samantekt sýnir 25 skýrslur í SITS skránni með sjúklingum á aldrinum 16-17 ára með brátt blóðþurrðarheilaslag sem fengu meðferð með alteplasa í samræmi við leiðbeiningar fyrir fullorðna. Þrátt fyrir að þetta litla úrtak útiloki tölfræðilega greiningu sýna sameinaðar niðurstöður jákvæða tilhneigingu með tilliti til notkunar viðeigandi skammta ætlaða fullorðnum fyrir þessa sjúklinga. Samkvæmt þessum niðurstöðum er ekki aukin hættu á einkennum heilablæðingar eða bjúg miðað við hjá fullorðnum.

## 5.2 Lyfjahvörf

Alteplasi hverfur fljótt úr blóðrás og umbrotnar aðallega í lifur (plasmaúthreinsun 550 - 680 ml/mín.). Við lífeðlisfræðilegar aðstæður er meginhluti alteplasa í blóðrásinni bundinn hemlum. Úthreinsun alteplasa um lifur er ekki hindruð af öðrum próteinum þ.m.t. alteplasa-hemlum. Brotthvarf klósambanda alteplasa og hemla hans er í formi óbundins alteplasa. Helmingunartími í plasma,  $T_{1/2}$  alfa, er 4 - 5 mínútur. Það þýðir að eftir 20 mínútur er minna en 10% af upphafsmagni til staðar í plasma. Fyrir afganginn sem er í forðahólfi (deep compartment) mældist beta-helmingunartíminn um 40 mínútur.

## 5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á fremur langvarandi (subchronic) eiturverkunum í rottum og silkiöpum (marmosets) komu engar óvæntar aukaverkanir í ljós. Engar vísbendingar um stökkbreytandi áhrif komu fram í prófum á stökkbreytingum.

Í ungafullum dýrum komu ekki fram nein vanskapandi áhrif eftir innrennsli í bláæð á lyfjafræðilega virkum skömmtum. Hjá kaninum ollu skammtar sem voru stærri en 3 mg/kg/sólarhring eiturverkunum á fósturvísu (dauða fósturvísu, vaxtarskerðingu). Hvorki komu fram áhrif á þroska fyrir og eftir burð né frjósemisþætti hjá rottum við skammta upp að 10 mg/kg/sólarhring.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Þurrefni:

Argínín

Fosfórsýra, (til að stilla sýrustig)

Pólýsorbit 80.

#### Leysir:

Vatn fyrir stungulyf.

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Tilbúna lausn má þynna frekar með sæfðri jafnþrýstinni saltvatnslausn 9 mg/ml (0,9%) til inndælingar í allt að lágmarksstyrk sem er 0,2 mg alteplasa í hverjum ml.

Ekki er mælt með frekari blöndun, hvorki með sæfðu vatni fyrir stungulyf né almennt að nota kolvetnislausnir til innrennslis til blöndunar, t.d. dextrósa vegna aukinnar gruggmyndunar í tilbúnu lausninni.

Ekki má blanda Actilyse í önnur lyf, hvorki í sama innrennslisheftuglasið né gefa í sama æðalegg (jafnvel ekki með heparíni).

### 6.3 Geymsluþol

#### Óopnuð hettuglös

2 ár fyrir Actilyse 10 mg stungulyfs-/innrennslisstofn og leysi, lausn.

3 ár fyrir Actilyse 20 mg og 50 mg stungulyfs-/innrennslisstofn og leysi, lausn.

#### Tilbúin lausn

Sýnt hefur verið fram á stöðugleika eftir blöndun lausnarinnar í 24 klst. við 2 - 8°C og 8 klst. við 25°C.

Frá örverufræðilegu sjónarhorni skal nota lyfið strax eftir blöndun. Ef það er ekki notað strax er geymslutími og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og skal ekki vera lengri en 24 klst. við 2 til 8°C að öðru jöfnu.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymið við lægri hita en 25°C.

Um geymsluaðstæður blandaðs lyfs, sjá kafla 6.3.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

#### Þurrefni:

10 ml, 20 ml og 50 ml sæfð hettuglös úr gleri, sem eru innsiglið með sæfðum silíkoneruðum gráum bútýltappa með ál/plast hettu (smellutappa).

#### Leysir:

10 mg, 20 mg og 50 mg pakkningastærðum fylgir vatn fyrir stungulyf í 10 ml, 20 ml eða 50 ml hettuglasi. Hettuglasið er innsiglað með gúmmítappa og ál/plast hettu (smellutappa).

Umfærslunál fylgir (fylgir aðeins í 20 mg og 50 mg pakkningastærðum)

#### Pakkningastærðir:

10 mg:

1 hettuglas með 467 mg af stungulyfs-/innrennslisstofni, lausn

1 hettuglas með 10 ml af vatni fyrir stungulyf.

20 mg:

1 hettuglas með 933 mg af stungulyfs-/innrennslisstofni, lausn

1 hettuglas með 20 ml af vatni fyrir stungulyf

1 umfærslunál.

50 mg:

1 hettuglas með 2.333 mg af stungulyfs-/innrennslisstofni, lausn

1 hettuglas með 50 ml af vatni fyrir stungulyf

1 umfærslunál.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Við blöndun, þegar lokastyrkur á að vera 1 mg af alteplasa í ml, á að setja allan meðfylgjandi leysi í hettuglasið sem inniheldur Actilyse þurrefni. Það skal gert með umfærslunál sem fylgir pakkningastærðum 20 mg og 50 mg. Nota skal sprautu til að setja leysinn í hettuglasið fyrir 10 mg pakkningastærðina.



Við blöndun, þegar lokastyrkur á að vera 2 mg af alteplasa í ml, á aðeins að nota helminginn af meðfylgjandi leysi (sbr. töfluna hér að neðan). Í þessum tilvikum á alltaf að nota sprautu til að setja hæfilegt magn af leysinum í hettuglasið sem inniheldur Actilyse þurrefnið.

Með smitgát er innihald hettuglass með Actilyse (10 mg eða 20 mg eða 50 mg) leyst upp í vatni fyrir stungulyf samkvæmt eftirfarandi töflu til að fá lokastyrk annaðhvort 1 mg alteplasa/ml eða 2 mg alteplasa/ml:


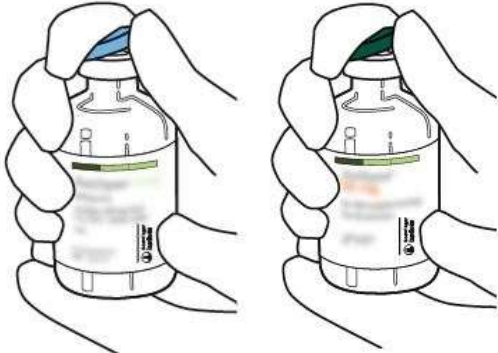
Actilyse þurrefni	10 mg	20 mg	50 mg
(a) Magn af sæfðu vatni fyrir stungulyf sem á að bæta við þurrefni	10 ml	20 ml	50 ml
Lokastyrkur:	1 mg alteplase/ml	1 mg alteplase/ml	1 mg alteplasi/ml
(b) Magn af sæfðu vatni fyrir stungulyf sem á að bæta við þurrefni	5 ml	10 mL	25 ml
Lokastyrkur:	2 mg alteplase/ml	2 mg alteplase/ml	2 mg alteplasi/ml

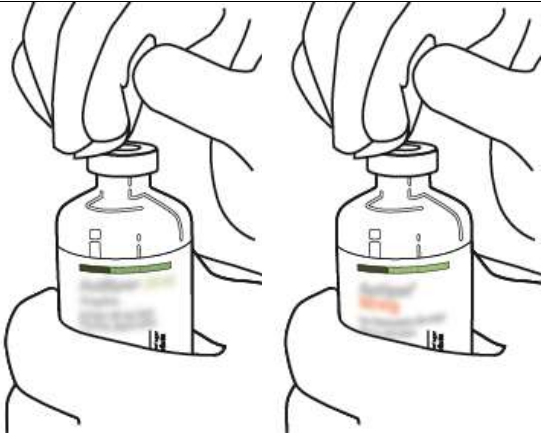
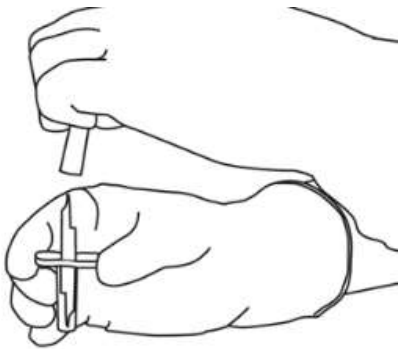

Tilbúna lausn á síðan að gefa í bláæð. Þynna má 1 mg/ml tilbúnu lausnina frekar með sæfðri 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar allt að lágmarksstyrk sem er 0,2 mg/ml þar sem ekki er hægt að útiloka grugg í blönduðu lausninni. Ekki er mælt með að þynna 1 mg/ml tilbúnu lausnina frekar með sæfðu vatni né almennt að nota kolvetnislausnir til innrennslis, t.d. dextrósa til blöndunar vegna aukinnar gruggmyndunar í blönduðu lausninni. Ekki má blanda Actilyse í önnur lyf í sama innrennslisbettuglasið (jafnvel ekki með heparíni).




Varðandi ósamrýmanleika sjá kafla 6.2.


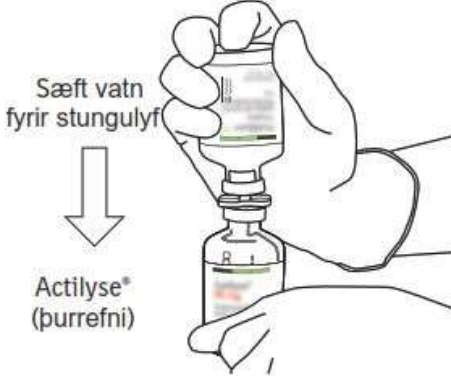

Tilbúin lausnin er aðeins til notkunar í eitt skipti. Fargið allri afgangslausn í samræmi við gildandi reglur.

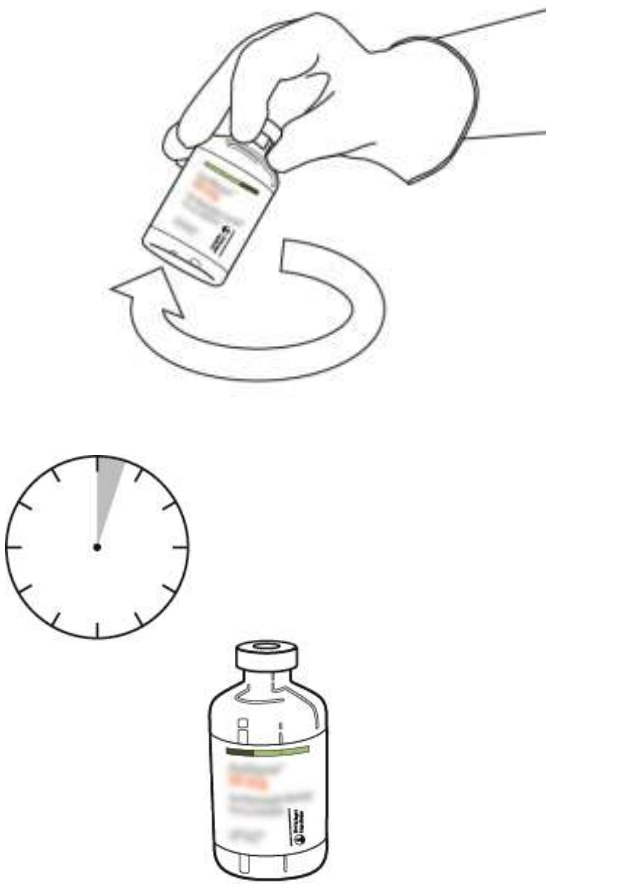
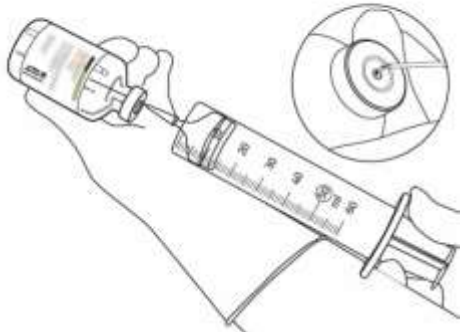
#### Leiðbeiningar fyrir blöndun Actilyse

1	Blandið rétt fyrir gjöf.	
2	Fjarlægið hlífðarhettuna af hettuglösunum tveimur sem innihalda sæft vatn og Actilyse þurrefni með því að ýta henni upp með þumlinum.	

3	Þurrkið gúmmítoppinn á hvoru hettuglasi með alkóhól þurrku.	
4	Fjarlægið umfærslunálina* úr umbúðunum. Nálina þarf ekki að sótthreinsa eða sæfa; hún er sæfð. Takið aðra hettuna af.	
5	Stillið hettuglasinu með sæfða vatninu upp á stöðugu yfirborði. Haldið umfærslunálinni beint yfir hettuglasinu. Ýtið umfærslunálinni varlega en með ákveðinni hreyfingu lóðrétt í gegnum himnuna miðja án þess að snúa.	 <p>Sæft vatn fyrir stungulyf</p>

<p>6</p>	<p>Haldið hettuglasinu með sæfða vatninu og umfærslunálinni stöðugu með annarri hendinni með því að nota hliðarflipana tvo.</p> <p>Fjarlægjið hina hettuna af toppi umfærslunálarinnar.</p>	
<p>7</p>	<p>Haldið hettuglasinu með sæfða vatninu og umfærslunálinni stöðugu með annarri hendinni með því að nota hliðarflipana tvo.</p> <p>Haldið hettuglasinu með Actilyse þurrefninu lóðrétt beint fyrir ofan umfærslunálina og stillið oddinum á umfærslunálinni við miðjuna á gúmmíhimnunni.</p> <p>Ýtið hettuglasinu með þurrefninu beint niður á umfærslunálina, rjúfið gúmmíhimnuna lóðrétt og varlega en ákveðið án þess að snúa.</p>	 <p>Actilyse® (þurrefni)</p> <p>↓</p> <p>Sæft vatn fyrir stungulyf</p> 

8	<p>Snúið hettuglösunum tveimur við og leyfið vatninu að renna að fullu yfir í þurrefnið.</p>	  <p>Sæft vatn fyrir stungulyf</p> <p>Actilyse* (þurrefni)</p>
9	<p>Fjarlægið tóma vatns hettuglasið ásamt umfærslunálunni. Það má farga þeim.</p>	

10	<p>Takið hettuglasið með blönduðu Actilyse og hreyfið glasið varlega í hringi til að leysa upp allt það duft sem er eftir en ekki hrista glasið þar sem það veldur froðumyndun.</p> <p>Ef loftbólur eru í glasinu skal láta lausnina standa óhreyfða í nokkrar mínútur til að leyfa þeim að hverfa.</p>	
11	<p>Blandaða lausnin inniheldur 1 mg/ml alteplasa. Hún á að vera tær og litlaus til ljósgul og á ekki að innihalda neinar agnir.</p>	
12	<p>Notið einungis nál og sprautu til að fjarlægja það magn sem þarf. Ekki nota stungustaðinn eftir umfærslunálina til að forðast leka.</p>	
13	<p>Notið strax. Fargið ónotaðri lausn.</p>	

(\*ef umfærslunál fylgir pakkanum. Blöndunina má líka framkvæma með sprautu og nál.)

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein  
Þýskaland

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/19/057/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 8. ágúst 2019.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. október 2019.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

2. október 2024.