

OSA VI.2 JULKISEN YHTEENVEDON OSIOT

Osa VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Erilaiset sairaudet ja tilat edellyttävät laskimokatetrien eli laskimoon asetettavien ohuiden letkujen pitkäaikaista käyttöä. Tällaisia tiloja ovat esimerkiksi syöpäpotilaiden solunsalpaajahoidot ja ravinnon anto laskimoon (laskimoravitsemus). Laskimokatetria käyttävät potilaat eroavat toisistaan iän, sukupuolen, sairauden ja lääkityksen suhteen.

Laskimokatetrien merkittävä komplikaatio on verihyytymien muodostus eli tromboosi. Sitä voi tapahtua joko itse katetrissa, joka tukkeutuu, tai laskimossa, johon katetri on asetettu. Tromboosi voi viivästyttää hoitoa tai edellyttää laskimokatetrin poistamista tai vaihtoa.

Laskimokatetrien merkittävä komplikaatio on myös laskimotulehdus etenkin pienempiin laskimoihin (ääreislaskimoihin) asetettujen katetrien lähellä. Laskimotulehdusta voi esiintyä 25–35 prosentilla potilaista, joilla on ääreislaskimokatetri.

Kliinisen tutkimusnäytön perusteella myös bakteremiset infektiot ovat kaikkiin laskimokatetreihin liittyvä merkittävä riski. Laskimokatetriin liittyvän infektion esiintymistiheys vaihtelee suuresti: niitä kehittyy vähimmillään alle yhdelle potilaalle sadasta ja enimmillään 27 potilaalle sadasta.

Osa VI.2.2 Yhteenveto hoidon hyödyistä

Alteplaasi on Actilyse 2 mg -valmisteen vaikuttava aine. Alteplaasi liuottaa verisuoniin muodostuneita verihyytymiä ja palauttaa verenkierron aiemmin tukkeutuneisiin verisuoniin (trombolyyysi).

Actilyse 2 mg on yksi suositeltavista valmistevaihtoehtoista tukkeutuneiden keskuslaskimokatetrien, myös dialyysissä käytettävien katetrien, trombolyyttiseen hoitoon. Alteplaasin on osoitettu avaavan yli 50 % tukkeutuneista katetreista 30 minuutin kuluessa.

Alteplaasin teho on osoitettu kolmessa tutkimuksessa. Yksi oli kliininen tutkimus [U02-0228], jossa 150 potilasta sai joko alteplaasia tai lumelääkettä. Toiseen tutkimukseen [U02-0229] osallistui 995 aikuista ja kolmanteen [U06-0104] 310 lasta (joista 55 oli alle 2-vuotiaita). Kaikissa tutkimuksissa alteplaasi avasi tehokkaasti tukkeutuneita laskimokatetreja sekä aikuisilla että lapsilla. Tämä ilmeni siten, että laskimokatetrissa pystyttiin jälleen vetämään ennalta määrätty määrä verta.

Osa VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Actilyse 2 mg -tutkimuksiin osallistuneet potilaat vastaavat hyvin potilaita, jotka tarvitsevat valmistetta kliinisessä käytännössä. Alteplaasi vaikuttaa vain keskuslaskimokatetrin sisällä. Teho tukkeutuneiden laskimokatetrien avaamisessa ei siis liity potilaan vaihteleviin ominaisuuksiin (kuten painoaindeksiin).

Osa VI.2.4 Yhteenveto turvallisuustiedoista

Osa VI. Taulukko 5 Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Verenmyrkytys (sepsis)	Verenmyrkytys (sepsis) johtuu vaikeista infektiosta. Verenmyrkytykset voivat olla henkeä uhkaavia ja ovat tiedossa oleva laskimoyhteyksiin kuten laskimokatetreihin liittyvä riski. Verenmyrkytysten yleisyys riippuu laskimoyhteyden tyypistä ja sijainnista sekä potilaan sairaudesta ja yleisestä terveydentilasta. Jos katetrin tukkii infektoitunut verihyytymä, Actilyse 2 mg -valmisteen käyttö voi johtaa mikrobien (esim. bakteerien) vapautumiseen verisuoniin ja aiheuttaa siten verenmyrkytyksen. Riskin ei kuitenkaan katsota liittyvän Actilyse 2 mg -valmisteseen sinänsä vaan pikemminkin perussairauksiin. Sepsis on melko harvinainen tapahtuma, jota esiintyy alle yhdellä 100:sta Actilyse 2 mg -valmistetta saavasta potilaasta.	Kun potilaalle asetetaan laskimokatetri, terveydenhuollon henkilöstön on varmistettava, että steriiliä tekniikkaa käytetään infektoriskin pienentämiseksi. Asianmukaista antibioottihoitoa on käytettävä tarpeen mukaan.
Katetrin repeämä	Kun potilaalle asetetaan laskimokatetri, laskimokatetrissa vallitseva liiallinen paine voi aiheuttaa katetrin repeämisen ja/tai murtuman. Alemmas verisuoneen juuttuvat katetrin palaset voivat tukkia verisuonen (embolisaatio). Se, miten usein laskimokatetri repeää ja/tai murtuu ja aiheuttaa embolisaation, riippuu katetrin sijainnista, materiaalista ja potilaan perussairaudesta. Laskimokatetrin embolisaatio voi olla oireetonta tai aiheuttaa oireita ja kliinisiä löydöksiä, esim. sydämen rytmihäiriöitä, keuhko-oireita ja infektiota. Katetrin embolisaatio johtaa kuolemaan alle kahdella potilaalla sadasta. Laskimokatetrin repeämistä ja/tai murtumista saattaa esiintyä Actilyse 2 mg -valmisteen käytön yhteydessä. Riskin ei kuitenkaan katsota liittyvän Actilyse 2 mg -valmisteseen sinänsä vaan pikemminkin perussairauksiin. Laskimokatetrin repeämä on melko harvinainen tapahtuma, jota esiintyy alle yhdellä 100:sta Actilyse 2 mg -valmistetta saavasta potilaasta.	Repeämän riski tietyissä olosuhteissa ja laitteen asianmukainen käsittely kuvataan terveydenhuollon henkilöstölle tarkoitetuissa Actilyse 2 mg -valmisteen käyttöohjeissa.

Allergiset reaktiot / anafylaktiset reaktiot (yliherkkyysoireet)	Allergia (eli yliherkkyys) on tila, jossa elimistö reagoi liiallisella immuunijärjestelmän reaktiolla vieraaksi katsomaansa aineeseen (tai aineeseen, jota ei normaalisti pitäisi esiintyä elimistössä), esim. lääkkeeseen. Vakavat allergiset reaktiot (mm. anafylaktiset reaktiot) voivat usein johtaa siihen, että potilas otetaan sairaalahoitoon voinnin seurantaan ja/tai hoitoa varten. Actilyse 2 mg -hoitoannokset ovat hyvin pieniä eivätkä normaalisti kulkeudu isoon verenkiertoon, mutta ne voivat silti olla riittävän suuria aiheuttaakseen allergisen reaktion. Allergiset reaktiot tai anafylaktiset reaktiot voivat johtua yliherkkyudesta Actilyse 2 mg -valmisteen vaikuttavalle aineelle (alteplaasille), valmisteen jollekin muulle aineelle (apuaineille) tai valmistusjämille (gentamisiinille). Lasisen injektiopullon tulppa sisältää luonnonkumia (lateksista), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita. Actilyse 2 mg -valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ei ole todettu allergisia reaktioita.	Jos potilaan tiedetään olevan allerginen alteplaasille tai valmisteen jollekin muulle aineelle (apuaineille), Actilyse 2 mg -valmistetta ei pidä käyttää.
--	--	---

Osa VI. Taulukko 6 Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään (mm. syy, jonka vuoksi riskiä pidetään mahdollisena)
Mahdollinen riski, että Actilyse 2 mg -valmistetta annetaan muiden tilojen hoidossa käytettävänä suurempina annoksina (annostusten sekoittumisesta johtuvat lääkitysvirheet)	Alteplaasilla hoidetaan pitkäaikaisesti muita tiloja (esim. sydäninfarkti, keuhkoembolia [veritulppa keuhkoissa] ja aivohalvaus). Onkin mahdollista, että näihin käyttötarkoituksiin käytettäviä suurempia Actilyse-annoksia (10 mg, 20 mg tai 50 mg) tai pakkauksia käytetään virheellisesti tukkeutuneiden laskimokatetrien avaamiseen potilailla, joiden pitäisi saada Actilyse 2 mg -valmistetta. On myös mahdollista, että Actilyse 2 mg -valmistetta annetaan vahingossa sydäninfarkti-, keuhkoembolia- tai aivohalvauspotilaalle, jolloin kyseinen potilas saa aivan liian pienen annoksen. Riskin pienentämiseksi alteplaasilla on erilliset ja erilliset pakkaukset (pakkaukset) ja käyttöohjeet Actilysen eri käyttöaiheita varten (Actilyse 10 mg, 20 mg ja 50 mg esim. sydäninfarkti-, keuhkoembolia- tai aivohalvauspotilaille; Actilyse 2 mg potilaille, joiden laskimokateetri on tukkeutunut). Lisäksi Actilyse 2 mg -pakkaukseen on painettu selvästi teksti ”Ainoastaan tukkeutuneiden katetrien avaamiseen”.
Mahdolliset myrkylliset/kemialliset haitat alkioille ensimmäisten 8 raskausviikon aikana (alkiotoksisuus)	Kaneilla tehdyissä alteplaasitutkimuksissa havaittiin joko alkiokuolemia tai alkioiden poikkeavaa kasvua, kun kaneille annettiin tiineyden aikana alteplaasia. Näissä tutkimuksissa alteplaasia annettiin 50 kertaa suurempina annoksina kuin tukkeutuneiden laskimokatetrien avaamiseen ihmisillä käytettävät Actilyse 2 mg -annokset. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu alkioon, syntymän jälkeiseen kehitykseen eikä hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia huomattavasti suuremmillakaan alteplaasiannoksilla (enintään 167-kertaiset annokset verrattuna ihmisillä käytettäviin annoksiin).

Osa VI. Taulukko 7 Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
Potilaat, joiden laskimokatetri on tukkeutunut ja joilla tiedetään olevan hyytymiä liuottavien lääkkeiden (trombolyyttien) käyttöön mahdollisesti liittyvän verenvuodon riski	Joillakin potilailla saattaa olla tiettyjen perussairauksien tai -tilojen takia suurempi verenvuodon tai verihyytymiin liittyvien vaivojen riski hyytymiä liuottavien lääkkeiden (trombolyyttien), kuten alteplaasin, käytön yhteydessä. Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu tällaisia potilaita eikä potilaita, joille oli annettu hyytymiä liuottavia lääkkeitä edeltävien 24 tunnin aikana tai joilla oli jokin verenvuotoriskiä suurentava tila. Tästä syystä Actilyse 2 mg -valmisteen käytöstä on rajallisesti kokemusta näillä potilailla. Actilyse 2 mg -valmistetta käytetään vain laskimokatetrin sisällä, eikä sitä pitäisi päätyä isoon verenkiertoon, joten riskinä näissä potilasryhmissä pitäisi olla vain vähäinen verenvuoto.

Osa VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.

Osa VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Osa VI: Taulukko 8 Luettelo kehityssuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista

Tutkimus (tutkimuksen numero)	Tavoitteet	Käsiteltävät turvallisuuden tai tehoon liittyvät seikat	Tila	Väli- ja loppuraporttien aikataulu
Ei ole				

Meneillään tai suunnitelmissa ei ole tutkimuksia, jotka on mainittu myyntiluvan ehdoissa.

Osa VI.2.7 Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

Osa VI. Taulukko 9 Merkittävät riskienhallintasuunnitelman päivitykset

Version numero	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti
2	14.11.2012	Tärkeän tunnistetun riskin lisäys: yliherkkyys	Lisättiin Actilyse-valmisteeseen riskienhallintasuunnitelman mukaisesti akuuttiin iskeemiseen aivohalvaukseen liittyen rutiininomaisen päivityksen yhteydessä määräaikaisen turvallisuusraportin 13 toimittamisen jälkeen
3	26.7.2013 mennessä (alteplaasin myyntiluvan uudistamishakemuksen yhteydessä)	Tärkeän mahdollisen riskin lisäys: alkiotoksisuus (lisääntymistoksisuus); Puuttuvien tietojen lisäys: Potilaat, joiden katetri on tukkeutunut ja joilla tiedetään olevan trombolyyttien käyttöön mahdollisesti liittyvän verenvuototapahtuman riski	Riskienhallintasuunnitelma päivitettiin kuten riskienhallintasuunnitelmaversio 2 arvioinnissa oli kehoitettu (menettely DE/H/0015/005/IB/090)
3.1	8.7.2015	Ei uusia turvallisuustietoja	Myyntiluvan haltija toimitti päivitetyn riskienhallintasuunnitelman (versio 3.0) alteplaasin tunnistamismenettelyyn liittyvän uudistamispaketin yhteydessä 2013. Vuoden 2008 uudistamisen päätettiin olevan Actilyse 2 mg -valmisteeseen viimeinen uudistaminen tunnistamismenettelyssä, joten seuraavan uudistamishakemuksen toimittaminen vuonna 2013 jätettiin huomioimatta. Myyntiluvan haltijaa pyydettiin toimittamaan erikseen päivitetty riskienhallintasuunnitelma (versio 3.0) tunnistamismenettelyyn liittyvän uudistamisen päättymisen jälkeen. Näin ollen viranomaiset eivät arvioineet tunnistamismenettelyssä riskienhallintasuunnitelman versiota 3.0 ja myyntiluvan haltija toimittaa nyt version 3.1, joka perustuu versioon 3.0. Versioon 3.1 on kuitenkin tehty myös joidenkin alakohtien muodollisia päivityksiä, jotka on tehty riskienhallintasuunnitelmaan kauttaaltaan, sekä joitakin toimituksellisia muutoksia.
3.2	11.2.2016	Ei uusia turvallisuustietoja	Riskienhallintasuunnitelman päivitys, joka johtuu tunnistamismenettelyn variaation alustavasta arviointiraportista (päivätty 10.12.2015; variaationumero DE/H/0015/005/II/114). Riskienhallintasuunnitelman muoto muutettiin täysin EU-ohjeita vastaavaksi.