

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Actilyse®  
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Alteplase

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält jeweils:

- 10 mg Alteplase (entspricht 5.800.000 I.E.) oder
- 20 mg Alteplase (entspricht 11.600.000 I.E.) oder
- 50 mg Alteplase (entspricht 29.000.000 I.E.).

Alteplase wird gentechnisch hergestellt unter Verwendung von Ovarial-Zellkulturen des chinesischen Hamsters. Die spezifische Aktivität des internen Alteplase-Referenzstandards beträgt 580.000 I.E./mg, bezogen auf den zweiten internationalen Standard der WHO für t-PA. Die Spezifikation der spezifischen Aktivität von Alteplase beträgt 522.000 bis 696.000 I.E./mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung.

Das Pulver liegt in Form eines farblosen bis schwach gelblichen Lyophilisatkuchens vor. Die rekonstituierte Zubereitung ist eine klare und farblose bis schwach gelbliche Lösung.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur fibrinolytischen Therapie bei akutem Herzinfarkt

- 90 Minuten (akzeleriertes)-Infusionsschema (s. Abschnitt 4.2) für Patienten innerhalb 6 Stunden nach Beginn der Symptome
- 3-Stunden-Infusionsschema (s. Abschnitt 4.2) für Patienten innerhalb 6–12 Stunden nach Beginn der Symptome und gesicherter Diagnose.

Bei Patienten mit akutem Herzinfarkt konnte durch Actilyse nachgewiesenermaßen die 30-Tage-Sterblichkeit gesenkt werden.

Zur fibrinolytischen Therapie bei akuter massiver Lungenembolie mit hämodynamischer Instabilität

Die Diagnose Lungenembolie sollte möglichst mittels Pulmonalisangiographie oder nichtinvasiver Verfahren wie Lungenszintigraphie gesichert werden. Ein günstiger Einfluss auf Mortalität und Spätmorbidität ist bei Patienten mit Lungenembolie nicht nachgewiesen.

Zur fibrinolytischen Behandlung bei akutem ischämischen Schlaganfall

Die Therapie muss so früh wie möglich innerhalb von 4,5 Stunden nach Beginn der Symptome eines Schlaganfalls eingeleitet werden, nachdem zuvor eine intrakranielle Blutung durch geeignete bildgebende Verfahren ausgeschlossen wurde (z. B. kraniale

Computertomografie (cCT) oder andere diagnostische Bildgebungsverfahren, die empfindlich für den Nachweis von Blutungen sind). Der Behandlungseffekt ist zeitabhängig; deshalb erhöht ein früherer Behandlungsbeginn die Wahrscheinlichkeit für ein günstiges Behandlungsergebnis.

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Die Anwendung von Actilyse sollte so früh als möglich nach Symptombeginn erfolgen. Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Akuter Herzinfarkt

**Dosierung**

a) 90-Minuten (akzeleriertes)-Infusionsschema für Patienten mit akutem Herzinfarkt, bei denen mit der Behandlung innerhalb von 6 Stunden nach Beginn der Symptome begonnen werden kann:

Siehe Tabelle 1

Bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 65 kg sollte eine gewichtsbezogene Dosierung entsprechend der Tabelle 2 erfolgen:

b) 3-Stunden-Infusionsschema für Patienten, bei denen mit der Behandlung innerhalb 6–12 Stunden nach Beginn der Symptome begonnen werden kann:

Siehe Tabelle 3

Bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 65 kg sollte eine Gesamtdosis von 1,5 mg/kg nicht überschritten werden.

Die Maximaldosis von Alteplase beträgt 100 mg.

**Begleittherapie:**

Eine antithrombotische Begleittherapie nach den Internationalen Richtlinien für die Behandlung von Patienten mit ST-Hebungsinfarkt wird empfohlen.

**Art der Anwendung**

Die rekonstituierte Lösung sollte intravenös angewendet werden. Die Durchstechflaschen mit 2 mg Alteplase sind nicht für diese Indikation angezeigt. Hinsichtlich der Anleitung vor der Rekonstitution bzw. Anwendung bitte Abschnitt 6.6 beachten.

Lungenembolie

**Dosierung**

Es sollte eine Gesamtdosis von 100 mg Alteplase in 2 Stunden verabreicht werden. Die größte Erfahrung liegt mit folgendem Infusionsschema vor:

Siehe Tabelle 4

Tabelle 1

	Alteplase Konzentration	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	ml	ml
15 mg als intravenöser Bolus	15	7,5
50 mg als Infusion in den folgenden 30 Minuten	50	25
gefolgt von einer Infusion von 35 mg über 60 Minuten, bis zur Maximaldosis von 100 mg	35	17,5

Tabelle 2

	Alteplase Konzentration	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	ml	ml
15 mg als intravenöser Bolus	15	7,5
0,75 mg/kg Körpergewicht (KG) in den folgenden 30 Minuten (maximal 50 mg)	ml/kg KG	ml/kg KG
gefolgt von einer Infusion von 0,5 mg/kg Körpergewicht (KG) über 60 Minuten (maximal 35 mg)	0,75	0,375
	0,5	0,25

Tabelle 3

	Alteplase Konzentration	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	ml	ml
10 mg als intravenöser Bolus	10	5
50 mg als Infusion in der folgenden Stunde	50	25
	ml/30 min	ml/30 min
gefolgt von Infusionen von 10 mg pro 30 Minuten bis zur Maximaldosis von insgesamt 100 mg über 3 Stunden	10	5

Tabelle 4

	Alteplase Konzentration	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	ml	ml
10 mg als intravenöser Bolus über 1–2 Minuten	10	5
gefolgt von einer intravenösen Infusion von 90 mg über 2 Stunden	90	45

Bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 65 kg sollte eine Gesamtdosis von 1,5 mg/kg nicht überschritten werden.

**Begleittherapie:**

Nach der Gabe von Actilyse sollte eine Heparinisierung begonnen (oder wieder aufgenommen) werden, sobald die Werte der aPTT unterhalb des zweifachen der oberen Normalwertgrenze liegen. Die Infusion sollte angepasst werden, um aPTT Werte zwischen 50 und 70 s (1,5 – 2,5faches des Referenzwertes) aufrechtzuerhalten.

**Art der Anwendung**

Die rekonstituierte Lösung sollte intravenös angewendet werden. Die Durchstechflaschen mit 2 mg Alteplase sind nicht für diese Indikation angezeigt. Hinsichtlich der Anleitung vor der Rekonstitution bzw. Anwendung bitte Abschnitt 6.6 beachten.

Akuter ischämischer Schlaganfall

Die Anwendung darf nur unter der Verantwortung und Nachsorge eines speziell in der neurovaskulären Behandlung erfahrenen Arztes vorgenommen werden. (s. Abschnitt 4.3 und 4.4).

**Dosierung**

Die empfohlene Dosierung beträgt 0,9 mg Alteplase/kg Körpergewicht (insgesamt höchstens 90 mg), die innerhalb von 60 Minuten intravenös infundiert werden. 10% der Gesamtdosis werden als initialer intravenöser Bolus verabreicht.

Die Anwendung von Actilyse muss so früh wie möglich innerhalb von 4,5 Stunden nach dem Auftreten der Symptome beginnen. Jenseits von 4,5 Stunden nach Einsetzen der Schlaganfallsymptome besteht ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Behandlung mit Actilyse, so dass sie nicht angewandt werden darf (s. Abschnitt 5.1).

**Begleittherapie:**

Sicherheit und Wirksamkeit dieses Dosisregimes wurde bei gleichzeitiger Gabe von Heparin und Acetylsalicylsäure innerhalb der ersten 24 Stunden nach Symptombeginn nicht ausreichend untersucht. Daher darf innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Behandlung mit Actilyse keine Gabe von Acetylsalicylsäure oder intravenösem Heparin erfolgen. Sofern Heparin anderweitig indiziert erscheint (z. B. zur Prophylaxe von tiefen Beinvenenthrombosen), darf die Dosis 10.000 I.E. täglich subkutan nicht überschreiten.

**Art der Anwendung**

Die rekonstituierte Lösung sollte intravenös angewendet werden. Die Durchstechflaschen mit 2 mg Alteplase sind nicht für diese Indikation angezeigt. Hinsichtlich der Anleitung vor der Rekonstitution bzw. Anwendung bitte Abschnitt 6.6 beachten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Actilyse bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Actilyse ist zur Behandlung von akutem Schlaganfall bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

**4.3 Gegenanzeigen**

Im Allgemeinen sollte Actilyse in allen Indikationen bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Alteplase, Gentamicin (Spurenrückstand aus dem Herstellungsprozess) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile nicht angewendet werden.

Actilyse ist kontraindiziert in Fällen mit erhöhtem Blutungsrisiko, wie bei:

- wesentlicher Blutgerinnungsstörung innerhalb der letzten 6 Monate
- bekannter hämorrhagischer Diathese
- Patienten unter wirksamer oraler Antikoagulantientherapie, z. B. Warfarin-Natrium (s. Abschnitt 4.4)
- manifester oder kurz zurückliegender schwerer oder lebensgefährlicher Blutung
- bestehender, anamnestisch bekannter intrakranialer Blutung oder Verdacht darauf
- Verdacht auf Subarachnoidalblutung oder Zustand nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung
- Schädigung des Zentralnervensystems in der Anamnese (z. B. Neoplasma, Aneurysma, intrakraniale oder spinale Operation)
- kurz zurückliegender (weniger als 10 Tage) traumatischer externer Herzmassage, Entbindung, kurz zurückliegender Punktion eines nicht komprimierbaren Blutgefäßes (z. B. Vena subclavia oder Vena jugularis)
- unkontrollierbarer schwerer arterieller Hypertonie
- bakterieller Endokarditis, Perikarditis
- akuter Pankreatitis
- nachgewiesenen ulzerativen Erkrankungen im Gastrointestinaltrakt innerhalb der vergangenen 3 Monate, Ösophagusvarizen, arteriellen Aneurysmata, arteriellen/venösen Missbildungen
- Neoplasie mit erhöhtem Blutungsrisiko
- schwerer Lebererkrankung einschließlich Leberversagen, Zirrhose, Pfortaderhochdruck (Ösophagusvarizen) und aktiver Hepatitis
- größeren Operationen oder schweren Traumen innerhalb der vergangenen 3 Monate.

Zusätzliche Gegenanzeigen bei akutem Herzinfarkt

- Jeder hämorrhagische Schlaganfall oder Schlaganfall unbekanntem Ursprungs in der Anamnese
- Anamnestisch bekannter ischämischer Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke (TIA) in den letzten 6 Monaten, außer einem gegenwärtigen akuten ischämischen Schlaganfall innerhalb von 4,5 Stunden.

Zusätzliche Gegenanzeigen bei akuter Lungembolie

- Jeder hämorrhagische Schlaganfall oder Schlaganfall unbekanntem Ursprungs in der Anamnese
- Anamnestisch bekannter ischämischer Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke (TIA) in den letzten 6 Monaten, außer einem gegenwärtigen akuten ischämischen Schlaganfall innerhalb von 4,5 Stunden.

Zusätzliche Gegenanzeigen bei akutem ischämischem Schlaganfall

- Beginn der Symptome des ischämischen Insultes mehr als 4,5 Stunden vor der Verabreichung der Infusion, oder wenn der Symptombeginn unbekannt ist und länger als 4,5 Stunden her sein könnte (s. Abschnitt 5.1)
- geringfügige neurologische Defizite oder Symptome, die sich vor Infusionsbeginn rasch bessern
- klinisch (z. B. NIHSS > 25) bzw. durch geeignete bildgebende Verfahren nachgewiesener schwerer Schlaganfall
- Krampfanfall zu Beginn des Schlaganfalls
- Nachweis für eine intrakraniale Blutung (ICH) im Computertomogramm
- Symptome, die auf eine Subarachnoidalblutung hinweisen, selbst bei normalem Computertomogramm
- Heparinabgabe innerhalb der vergangenen 48 Stunden und Thromboplastinzeit oberhalb des Normalwertes
- Patienten mit Schlaganfall in der Anamnese und begleitendem Diabetes
- Schlaganfall innerhalb der letzten 3 Monate
- Thrombozytenzahl unter 100.000/mm<sup>3</sup>
- systolischer Blutdruck über 185 bzw. diastolischer Blutdruck über 110 mm Hg oder Erfordernis aggressiver Maßnahmen (intravenöse Gabe von Arzneimitteln), um den Blutdruck unter diese Grenzwerte zu senken
- Blutglucosespiegel unter 50 mg oder über 400 mg/100 ml.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Actilyse ist nicht angezeigt zur Therapie des akuten Schlaganfalls bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

Anwendung bei älteren Patienten

Actilyse ist nicht angezeigt zur Therapie des akuten Schlaganfalls bei Erwachsenen, die älter als 80 Jahre sind.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die geeignete Alteplase Darreichungsform sollte sorgfältig und entsprechend der beabsichtigten Anwendung ausgewählt werden. Die 2 mg Darreichung von Alteplase ist wegen des Risikos einer massiven Unterdosierung nicht angezeigt zur Anwendung bei akutem Herzinfarkt, akuter Lungenembolie oder akutem ischämischem Schlaganfall. Nur die 10, 20 oder 50 mg Darreichungen sind zur Anwendung bei diesen Indikationen angezeigt.

Die thrombolytische/fibrinolytische Behandlung setzt geeignete Überwachungsmaßnahmen voraus. Actilyse sollte ausschließlich unter der Verantwortung und Nachbeobachtung eines in der Thrombolyse-Therapie ausgebildeten und erfahrenen Arztes und unter Bedingungen, die eine kontinuierliche Überwachung des Patienten gewährleisten, angewendet werden. Es wird empfohlen, bei der Behandlung mit Actilyse auf jeden Fall die üblichen Geräte und Medikamente zur Reanimation bereitzustellen.

Überempfindlichkeit

Eine anhaltende Bildung von Antikörpern gegen das rekombinante, menschliche Ge-

webs-Plasminogenaktivator-Molekül wurde nach einmaliger Behandlung nicht beobachtet. Es liegen keine systematischen Erfahrungen zu einer wiederholten Anwendung von Actilyse vor. Anaphylaktische Reaktionen in Zusammenhang mit der Anwendung von Actilyse sind selten und können durch die Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Alteplase, Gentamicin (Spurenrückstand aus dem Herstellungsprozess) oder einen der sonstigen Bestandteile verursacht werden. Der Stopfen der Durchstechflasche aus Glas von Actilyse Pulver enthält Naturkautschuk (ein Latexderivat), welches allergische Reaktionen auslösen kann.

Sollte eine anaphylaktische Reaktion auftreten, sollte die Infusion abgebrochen und geeignete Behandlungsmaßnahmen eingeleitet werden.

#### Blutungen

Sollte eine potenziell bedrohliche Blutung, insbesondere eine zerebrale Blutung, auftreten, muss die fibrinolytische Therapie abgebrochen werden. Wegen der kurzen Halbwertszeit und des geringen systemischen Effekts von Actilyse auf die Gerinnungsfaktoren ist im Allgemeinen eine Substitution von Gerinnungsfaktoren nicht notwendig. In den meisten Fällen lassen sich Blutungen durch Unterbrechung der fibrinolytischen und antikoagulatorischen Therapie, Volumenersatz und manuelle Kompression des blutenden Gefäßes beherrschen. Wurde innerhalb von 4 Stunden vor Beginn der Blutung Heparin verabreicht, sollte die Gabe von Protamin erwogen werden. Falls in seltenen Fällen die Blutung damit nicht zum Stillstand gebracht wird, kann die Gabe von Blutprodukten gerechtfertigt sein. Die Fusion von Kryopräzipitaten, Frischplasma (fresh frozen plasma) und Blutplättchen sollte in Erwägung gezogen werden; dabei ist klinische und Laborkontrolle nach jeder Verabreichung erforderlich. Anzustreben ist ein Fibrinogenspiegel von 1 g/l durch die Kryopräzipitat-Transfusion. Als letzte Alternative kann die Gabe von Antifibrinolytika erwogen werden.

Bei älteren Patienten besteht eine erhöhte intrakraniale Blutungsgefahr; bei diesen Patienten sollte daher das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig geprüft werden.

Wie bei allen Fibrinolytika ist der therapeutische Nutzen besonders sorgfältig gegen eventuelle Risiken abzuwägen, dies gilt besonders bei:

- kleinen frischen Traumen wie Biopsien, Punktion größerer Gefäße, intramuskulären Injektionen, Herzmassage zur Reanimation
- allen nicht in Abschnitt 4.3. erwähnten Situationen mit erhöhtem Blutungsrisiko.

Die Verwendung von starren Kathetern sollte vermieden werden.

#### Patienten unter oraler Antikoagulantientherapie

Der Einsatz von Actilyse kann in Betracht gezogen werden, wenn die Dosierung oder die Zeit seit der letzten Einnahme einer Antikoagulantientherapie eine restliche Wirksamkeit unwahrscheinlich erscheinen lassen. Dies ist durch geeignete Tests auf antikoagulative Aktivität betreffender Produk-

te, die keine klinisch relevante Aktivität auf das Koagulationssystem zeigen (z. B. INR  $\leq 1,3$  für Vitamin-K-Antagonisten oder andere relevante Tests für andere orale Antikoagulantien sind innerhalb des jeweiligen Normbereichs) zu bestätigen.

#### Kinder und Jugendliche

Bisher liegen nur wenige Erfahrungen über eine Anwendung von Actilyse bei Kindern und Jugendlichen vor.

#### Zusätzliche besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei akutem Herzinfarkt und akuter Lungenembolie

Eine Dosis von mehr als 100 mg Alteplase darf wegen eines zusätzlich erhöhten intrakraniellen Blutungsrisikos nicht verabreicht werden.

Daher ist besonders darauf zu achten, dass die Alteplase-Dosis entsprechend den im Abschnitt 4.2 gegebenen Hinweisen infundiert wird.

Wie bei allen Thrombolytika ist der erwartete therapeutische Nutzen sehr sorgfältig gegen eventuelle Risiken abzuwägen, dies gilt besonders bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck über 160 mm Hg.

#### GP1Ib/IIIa-Antagonisten

Gleichzeitige Gabe von GP1Ib/IIIa-Antagonisten erhöht das Blutungsrisiko.

#### Zusätzliche besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei akutem ischämischen Schlaganfall

##### Besondere Vorsichtsmaßnahmen:

Die Behandlung darf nur unter der Verantwortung und Nachsorge eines in der Behandlung von neurovaskulären Erkrankungen ausgebildeten und erfahrenen Arztes durchgeführt werden. Für die Bestätigung der Behandlungsindikation können Maßnahmen zur Ferndiagnose dementsprechend in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.1).

Besondere Warnhinweise/Umwstände im Zusammenhang mit vermindertem Nutzen-Risiko-Verhältnis:

Verglichen mit anderen Anwendungsgebieten tragen Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall, die mit Actilyse behandelt werden, ein deutlich höheres Risiko intrakranieller Blutungen, zumal die Blutungen vorwiegend in das vom Infarkt betroffene Gebiet hinein erfolgen.

Dies gilt insbesondere unter folgenden Bedingungen:

- alle Situationen, die unter Abschnitt 4.3 aufgeführt sind, sowie ganz allgemein alle Situationen, die ein hohes Blutungsrisiko einschließen
- kleine, asymptomatische Aneurysmen der Hirngefäße
- mit zunehmendem zeitlichem Abstand zwischen Behandlungsbeginn und Auftreten der Schlaganfall-Symptomatik reduziert sich der therapeutische Nutzen, in Zusammenhang mit vermehrtem intrazerebralen Blutungsrisiko und tödlichem Ausgang, im Vergleich zu frühzeitiger behandelten Patienten. Deshalb sollte die Verabreichung von Actilyse nicht verzögert werden.
- Patienten, die mit Acetylsalicylsäure (ASS) vorbehandelt sind, können ein

höheres intrazerebrales Blutungsrisiko haben, besonders wenn die Behandlung mit Actilyse sich verzögert.

Die Überwachung des Blutdrucks während sowie bis zu 24 Stunden nach der Verabreichung des Arzneimittels ist sinnvoll. Eine intravenöse Hochdruckbehandlung wird bei einem systolischen Blutdruck über 180 mm Hg bzw. einem diastolischen Blutdruck über 105 mm Hg empfohlen.

Der therapeutische Nutzen ist bei Patienten mit einem Schlaganfall in der Vorgeschichte oder einem schlecht eingestellten bzw. unbehandelten Diabetes von vornherein vermindert, dennoch ist auch bei diesen Patienten das Nutzen-Risiko-Verhältnis als positiv anzusehen.

Bei Patienten mit einem sehr leichten Schlaganfall überwiegen die Risiken den zu erwartenden Nutzen (s. Abschnitt 4.3).

Patienten mit sehr schwerem Schlaganfall sollten wegen des höheren Risikos von intrazerebralen Blutungen bzw. erhöhtem Sterblichkeitsrisiko nicht behandelt werden (s. Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit ausgedehnten Infarkten besteht eine größere Gefahr eines ungünstigen Ausgangs einschließlich schwerwiegender Blutungen und des Todes. Für diese Patienten sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis besonders eingehend erwogen werden.

Bei Schlaganfall-Patienten sinkt die Wahrscheinlichkeit für einen günstigen Ausgang mit zunehmendem Lebensalter, zunehmendem Schweregrad des Schlaganfalls sowie erhöhtem Blutglucosespiegel zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme; die Wahrscheinlichkeiten für bleibende schwerwiegende Behinderungen, schwere intrakranielle Blutungen und Tod steigen dabei unabhängig von der Art der Behandlung. Patienten über 80 Jahre, Patienten mit schwerem Schlaganfall (klinisch bzw. mit geeigneten bildgebenden Verfahren nachgewiesen) und Patienten mit Blutzuckerspiegeln unter 50 mg/100 ml oder über 400 mg/100 ml bei Aufnahme sollten nicht mit Actilyse behandelt werden (s. Abschnitt 4.3).

Die Daten aus der ECASS-III-Studie und die gepoolte Analyse weisen darauf hin, dass sich mit zunehmendem Alter der klinische Netto-Nutzen einer Actilysebehandlung bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren Patienten verringert. Der Grund hierfür scheint zu sein, dass sich mit zunehmendem Alter der Nutzen einer Behandlung mit Actilyse verringert und das Sterblichkeitsrisiko zunimmt.

#### Sonstige besondere Warnhinweise:

Die Reperfusion des ischämischen Gebietes kann in der Infarktzone ein Gehirnödem auslösen.

Wegen erhöhter Blutungsgefahr sollte innerhalb der ersten 24 Stunden nach Thrombolysebehandlung mit Alteplase keine Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern begonnen werden.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine formalen Interaktionsstudien mit Actilyse und Arzneimitteln, die normalerweise bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt eingesetzt werden, durchgeführt. Die Blutungsgefahr ist erhöht bei Gabe von Cumarin-Derivaten, oralen Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmern, nicht fraktioniertem Heparin, niedermolekularen Heparinen (LMWH) oder aktiven Substanzen, die in die Blutgerinnung eingreifen (vor, während oder innerhalb der ersten 24 Stunden nach einer Therapie mit Actilyse s. Abschnitt 4.3).

Den Fallberichten über anaphylaktoide Reaktionen zufolge erhielt ein relativ größerer Anteil der Patienten gleichzeitig ACE-Hemmer; demnach kann die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern das Risiko einer anaphylaktoiden Reaktion erhöhen. Gleichzeitige Gabe von GPIIb/IIIa-Antagonisten erhöht das Blutungsrisiko.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

**Schwangerschaft**  
Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Actilyse bei Schwangeren vor. Nicht-klinische Studien, die mit Alteplase in höheren Dosierungen

als beim Menschen durchgeführt wurden, zeigten eine fetale Unreife und/oder Embryotoxizität. Embryotoxizität ist auf die bekannte pharmakologische Wirkung von Alteplase zurückzuführen. Alteplase gilt nicht als teratogen (siehe Abschnitt 5.3).

Im Fall einer akuten lebensbedrohlichen Erkrankung ist der Nutzen gegen das eventuelle Risiko abzuwägen.

**Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Alteplase in die Muttermilch übergeht.

**Fertilität**

Klinische Daten zur Fertilität sind für Actilyse nicht verfügbar. Nicht-klinische Studien, die mit Alteplase durchgeführt wurden, zeigten keine unerwünschte Wirkung in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Nicht zutreffend.

**4.8 Nebenwirkungen**

Die häufigsten Nebenwirkungen, die mit Actilyse in Verbindung gebracht werden, sind Blutungen verschiedenster Art, die in einem Abfall des Hämatokrit- und/oder Hämoglobinwertes resultieren.

Die Nebenwirkungen werden nachstehend nach Häufigkeit und Systemorganklassen geordnet aufgeführt. Die Häufigkeit wird gemäß folgender Konvention angegeben: Sehr häufig (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100, < 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), Sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Abgesehen von intrakraniellen Blutungen als Nebenwirkung in der Indikation Schlaganfall und Reperfusionsarrhythmien in der Indikation Myokardinfarkt gibt es keinen medizinischen Grund anzunehmen, dass das qualitative und quantitative Nebenwirkungsprofil in den Indikationen Lungenembolie und akuter ischämischer Schlaganfall unterschiedlich von dem in der Indikation Myokardinfarkt ist.

Siehe Tabelle 5

Für Patienten, die einen Schlaganfall (einschließlich intrakranieller Blutungen) oder andere schwerwiegende Blutungen erlitten, sind Fälle bleibender Behinderung und Todesfälle beschrieben.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

Tabelle 5 Nebenwirkungen bei Herzinfarkt, Lungenembolie und ischämischem Schlaganfall

Systemorganklasse	Nebenwirkung
<b>Blutungen</b>	
Sehr häufig	Die intrazerebrale Blutung stellt die häufigste Nebenwirkung bei der Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls dar (bis zu 15 % der Patienten, jedoch ohne einen hierdurch verursachten Anstieg der Gesamt mortalität und ohne einen relevanten Anstieg von Gesamt mortalität und schwerwiegender Behinderung zusammen betrachtet, d. h. modified Ranking Scale 5 und 6) Blutungen aus Gefäßverletzungen (z. B. Hämatome)
Häufig	Intrazerebrale Blutungen (z. B. zerebrale Blutungen, zerebrale Hämatome, hämorrhagischer Schlaganfall, hämorrhagische Transformation eines Schlaganfalls, intrakranielles Hämatom, subarachnoidale Blutung) bei der Behandlung des akuten Herzinfarkts und akuter Lungenembolie. Blutungen im Bereich des Rachens Gastrointestinale Blutungen (z. B. Magenblutungen, Magenulkus-Blutungen, rektale Blutungen, Hämatemesis, Meläna, Blutungen im Mund, Zahnfleischblutungen) Ekchymosen Urogenitale Blutungen (z. B. Hämaturie, Blutungen der Harnwege) Blutungen im Bereich der Injektionsstelle (Blutungen im Bereich der Punktionsstelle, Hämatome/Blutungen im Bereich der Kathetereinstichstelle)
Gelegentlich	Blutungen im Bereich der Lunge (z. B. Hämoptyse, Hämatothorax, Blutungen im Bereich des Respirationstrakts) Nasenbluten Blutungen im Bereich des Ohres
Selten	Blutungen im Bereich des Auges Hämoperikard Retroperitoneale Blutungen (z. B. retroperitoneale Hämatome)
Nicht bekannt***	Blutungen parenchymatöser Organe (z. B. Leberblutung)
<b>Erkrankungen des Immunsystems*</b>	
Selten	Überempfindlichkeit/anaphylaktoide Reaktionen (z. B. allergische Reaktionen, einschließlich Hautausschlag, Urtikaria, Bronchospasmus, Angioödem, Hypotonie, Schock oder andere mit einer allergischen Reaktion verbundenen Symptome)
Sehr selten	Schwere Anaphylaxie

Fortsetzung Tabelle 5

Systemorganklasse	Nebenwirkung
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr selten	Ereignisse, die das Nervensystem betreffen (z. B. epileptische Anfälle, Konvulsionen, Aphasie, Sprechstörungen, Delirium, akutes Hirnsyndrom, Agitiertheit, Verwirrung, Depression, Psychose), oft gleichzeitig in Verbindung mit ischämischen oder hämorrhagischen zerebrovaskulären Ereignissen
<b>Herzerkrankungen**</b>	
Sehr häufig	Wiederholt auftretende Ischämien/Angina-pectoris-Anfälle, Hypotonie und Herzinsuffizienz/Lungenödem
Häufig	kardiogener Schock, Herzstillstand und Reinfarkte
Gelegentlich	Reperusionsarrhythmien (z. B. Arrhythmien, Extrasystolen, AV Block 1. Grades bis zum kompletten AV Block, Vorhofflimmern/-flattern, Bradykardie, Tachykardie, ventrikuläre Arrhythmie, ventrikuläre Tachykardie/Kammerflimmern, elektromechanische Entkopplung [EMD]) Mitralklappeninsuffizienz, Lungenembolie, andere systemische Embolien/zerebrale Embolien, Ventrikelseptumdefekt
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Selten	Embolien, welche zu entsprechenden Schäden in den betroffenen Organen führen können
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>	
Selten	Übelkeit
Nicht bekannt***	Erbrechen
<b>Untersuchungen</b>	
Gelegentlich	Blutdrucksenkung
Nicht bekannt***	Erhöhung der Körpertemperatur
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	
Nicht bekannt***	Fettembolie (Cholesterinkristall-Embolie), welche zu entsprechenden Schäden in den betroffenen Organen führen kann
<b>Chirurgische und medizinische Eingriffe</b>	
Nicht bekannt***	Notwendigkeit der Gabe einer Bluttransfusion

\* Erkrankungen des Immunsystems

In seltenen Fällen wurde eine vorübergehende Antikörperbildung gegen Actilyse mit niedrigen Titern beobachtet. Eine klinische Relevanz konnte nicht nachgewiesen werden.

\*\* Herzerkrankungen

Wie bei anderen fibrinolytischen Substanzen wurden die oben genannten Ereignisse als Folgeerscheinung eines Herzinfarktes und/oder einer thrombolytischen Behandlung berichtet. Diese kardialen Ereignisse können lebensbedrohlich sein und zum Tode führen.

\*\*\* Häufigkeitsberechnung

Diese Nebenwirkungen wurden nach Zulassung des Arzneimittels beobachtet. Mit 95 %iger Sicherheit ist die Häufigkeitskategorie nicht größer als „selten“, könnte jedoch niedriger sein. Eine genaue Berechnung der Häufigkeit ist nicht möglich, da diese Nebenwirkungen nicht in klinischen Studiendatenbanken mit 8.299 Patienten auftraten.

liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung von Actilyse kann es trotz der relativen Fibrinspezifität zu einem klinisch bedeutsamen Abfall von Fibrinogen und anderer Gerinnungsfaktoren kommen. In den meisten Fällen reicht es, die physiologische Erholung der Faktoren nach Beendigung der Therapie mit Actilyse abzuwarten. Bei schweren Blutungen ist die Gabe von Frischplasma (fresh frozen plasma) zu empfehlen, erforderlichenfalls können synthetische Antifibrinolytika gegeben werden.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotisches Mittel, ATC Code: B 01 A D 02.

Der Wirkstoff von Actilyse ist Alteplase, ein rekombinanter, menschlicher Gewebs-Plasminogenaktivator, ein Glykoprotein, welches Plasminogen direkt zu Plasmin aktiviert. Bei intravenöser Verabreichung bleibt Alteplase im Kreislauf relativ inaktiv. Nach Bindung an Fibrin aktiviert Alteplase das ebenfalls an Fibrin gebundene Plasminogen zu Plasmin, welches das Fibringerinnsel abbaut, sodass es zu einer Auflösung kommt.

Auf Grund der relativen Fibrinspezifität kommt es nach einer Dosis von 100 mg Alteplase nach 4 Stunden zu einem mäßigen Abfall des Fibrinogens auf etwa 60 % des

Ausgangswertes. Nach 24 Stunden erreicht dieser im Allgemeinen wieder 80 %. Plasminogen und alpha-2-Antiplasmin fallen nach 4 Stunden auf etwa 20 % bzw. 35 % des Ausgangswertes und steigen wieder auf 80 % nach 24 Stunden. Ein ausgeprägter, längerdauernder Fibrinogenabfall wird nur bei wenigen Patienten beobachtet.

In einer an über 40 000 Patienten mit akutem Herzinfarkt durchgeführten Studie (GUSTO) führte die Gabe von 100 mg Alteplase über 90 Minuten und einer begleitenden Infusion von intravenösem Heparin zu einer niedrigeren Sterblichkeit nach 30 Tagen (6,3 %) im Vergleich zur Gabe von 1,5 Mio. E Streptokinase über 60 Minuten mit intravenösem oder subkutanem Heparin (7,3 %). Bei den mit Actilyse behandelten Patienten war 60 und 90 Minuten nach der Thrombolysebehandlung eine höhere Infarkt-bezogene Offenheitsrate als bei Streptokinase zu beobachten. Nach 180 Minuten oder später waren

keine Unterschiede in der Offenheitsrate festzustellen.

Die 30-Tage-Sterblichkeitsrate ist unter Actilyse im Vergleich zu Patienten ohne thrombolytische Therapie niedriger.

Die Freisetzung des Enzyms alpha-Hydroxybutyrat-dehydrogenase (HBDH) ist vermindert. Die globale Ventrikelfunktion und auch die regionale Wandbewegung sind im Vergleich zu Patienten ohne fibrinolytische Therapie besser erhalten.

#### Herzinfarkt

Für Patienten, die innerhalb 6–12 Stunden nach Symptombeginn mit 100 mg Alteplase über 3 Stunden behandelt wurden, zeigte eine Studie mit Placebo-Kontrolle (LATE) eine Senkung der 30-Tage-Sterblichkeit. Bei Patienten mit noch vorhandenen eindeutigen Anzeichen eines akuten Herzinfarkts kann auch eine innerhalb 24 Stunden eingeleitete Therapie nützlich sein.

#### Lungenembolie

Bei Patienten mit akuter massiver Lungenembolie mit hämodynamischer Instabilität kommt es nach Gabe von Actilyse zu einer schnellen Abnahme der Größe des Thrombus und des Pulmonalarteriendruckes. Sterblichkeitsdaten sind nicht verfügbar.

#### Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall

In zwei in den USA durchgeführten Studien (NINDS A/B) wies ein signifikant höherer Patientenanteil mit Alteplase ein günstiges Behandlungsergebnis auf als mit Placebo (keine oder minimale bleibende Behinderung). Diese Befunde wurden in der ECASS-III-Studie (siehe Absatz unten) bestätigt, nachdem in der Zwischenzeit zwei in Europa durchgeführte Studien sowie eine weitere US-amerikanische Studie in Settings, die in den wesentlichen Punkten nicht mit der gegenwärtigen europäischen Produktinformation übereinstimmten, dies nicht nachweisen konnten.

Bei der ECASS-III-Studie handelte es sich um eine europäische placebokontrollierte Doppelblindstudie mit Patienten, bei denen ein akuter Schlaganfall in einem Zeitfenster von 3 bis 4,5 Stunden nach Symptombeginn behandelt wurde. Die Gabe des Prüfpräparats in der ECASS-III-Studie entsprach der europäischen Produktinformation für Actilyse bei der Indikation Schlaganfall, mit Ausnahme der oberen Zeitgenze bis zum Einsetzen der Behandlung (4,5 Stunden). Als primärer Endpunkt wurde eine Behinderung nach 90 Tagen festgelegt, unterteilt in günstiges (modifizierte Rankin-Skala [mRS] 0 bis 1) oder ungünstiges (mRS 2 bis 6) Behandlungsergebnis. Insgesamt wurden 821 Patienten randomisiert (418 Alteplase/403 Placebo). Mit Alteplase erzielten mehr Patienten (52,4%) ein günstiges Behandlungsergebnis als in der Placebo-Gruppe (45,2%; Odds-Ratio [OR] 1,34; 95% CI 1,02–1,76;  $p = 0,038$ ). Die Inzidenz von intrazerebralen Blutungen/symptomatischen intrazerebralen Blutungen war in der Alteplase-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe höher (intrazerebrale Blutungen 27,0% im Vergleich zu 17,6%,  $p = 0,0012$ ; symptomatische intrazerebrale Blutungen gemäß ECASS III Definition 2,4% im Ver-

gleich zu 0,2%,  $p = 0,008$ ). Die Sterblichkeitsrate war gering und es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Alteplase (7,7%) und Placebo (8,4%;  $p = 0,681$ ). Die Ergebnisse einer Untergruppe der ECASS-III-Studie bestätigen dass eine längere OTT mit einem zunehmenden Risiko für Sterblichkeit und symptomatische intrakranielle Blutungen verbunden ist. Die Ergebnisse der ECASS-III-Studie weisen einen positiven klinischen Netto-Nutzen von Alteplase im Zeitfenster von 3 bis 4,5 Stunden nach, wobei die gepoolten Daten zeigen, dass der klinische Netto-Nutzen für Alteplase im Zeitfenster über 4,5 Stunden nicht mehr günstig ist.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Actilyse bei der Behandlung von akuten ischämischen Schlaganfällen (AIS) innerhalb von bis zu 4,5 Stunden nach Auftreten eines Schlaganfalls bis zum Beginn der Behandlung (OTT) wird durch eine noch andauernde Registerstudie untersucht (SITS-ISTR: The Safe Implementation of Thrombolysis In Stroke Registry). In dieser Beobachtungsstudie wurden Daten zur Sicherheit von 21.566 Patienten, die innerhalb eines Zeitfensters von 0 bis 3 Stunden behandelt wurden, mit den Daten von 2.376 Patienten, die in einem Zeitfenster von 3 bis 4,5 Stunden nach Einsetzen eines AIS behandelt wurden, verglichen. Die Inzidenz einer symptomatischen intrakraniellen Blutung (gemäß der Definition in SITS-MOST) war im Zeitfenster von 3 bis 4,5 Stunden höher (2,2%) als im Zeitfenster von 0 bis zu 3 Stunden (1,7%). Die Sterblichkeitsraten nach 3 Monaten waren beim Vergleich des Zeitfensters von 3 bis 4,5 Stunden (12,0%) mit dem Zeitfenster von bis zu 3 Stunden (12,3%) vergleichbar. Die nicht-adjustierte Odds-Ratio lag bei 0,97 (95% CI: 0,84–1,13,  $p = 0,70$ ) und die adjustierte Odds-Ratio bei 1,26 (95% CI: 1,07–1,49,  $p = 0,005$ ). Die Beobachtungsdaten des SITS-Registers bestätigen die Hinweise aus klinischen Studien, dass die Zeitdauer nach Auftreten eines Schlaganfalls bis zum Beginn der Behandlung (OTT) ein wichtiger Prädiktor für das Behandlungsergebnis nach Therapie eines akuten Schlaganfalls mit Actilyse darstellt.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Alteplase wird rasch aus dem Blut eliminiert und hauptsächlich in der Leber metabolisiert (Plasmaclearance 550–680 ml/min). Die dominante Plasmahalbwertszeit  $t_{1/2\alpha}$  beträgt 4–5 Minuten. Dies bedeutet, dass nach 20 Minuten weniger als 10% der Anfangskonzentration im Plasma vorhanden sind. Für die restliche in einem tiefen Kompartiment befindliche Menge ergibt sich eine zweite Halbwertszeit von etwa 40 Minuten.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei subchronischen Toxizitätsuntersuchungen an Ratten und Affen wurden keine unerwarteten Nebenwirkungen festgestellt. Mutagenitätstests erbrachten keinerlei Hinweise auf ein mutagenes Potenzial.

Bei trächtigen Tieren wurden nach intravenöser Gabe pharmakologisch aktiver Dosen keine teratogenen Effekte gesehen. Bei

Kaninchen wurde ab einer Dosis von mehr als 3 mg/kg/Tag Embryotoxizität beobachtet (Absterben des Embryos, Reifungsverzögerung). Keine Beeinträchtigung der peri- und postnatalen Entwicklung oder der Fertilität wurde bei Ratten bei Dosen bis 10 mg/kg/Tag beobachtet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:  
Arginin  
Phosphorsäure, verdünnt  
Polysorbat 80

Lösungsmittel:  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Die entsprechend den Angaben hergestellte gebrauchsfertige Lösung kann mit steriler isotonischer 9 mg/ml (0,9%) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke bis zu einer Minimalkonzentration von 0,2 mg Alteplase pro ml weiter verdünnt werden.

Eine weitere Verdünnung, die Verwendung von Wasser für Injektionszwecke oder kohlenhydrathaltiger Infusionslösungen wie z. B. Dextrose sind hierfür nicht geeignet, da bei diesen Verdünnungen Trübungen der Injektionslösung beobachtet werden.

Actilyse darf mit anderen Arzneimitteln weder in derselben Infusionsflasche gemischt noch gleichzeitig über denselben Zugang gegeben werden (auch nicht mit Heparin).

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

10-mg-, 20-mg- und 50-mg Darreichungen: 3 Jahre.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertig zubereiteten Lösung konnte bei Temperaturen von 2 °C bis 8 °C 24 Stunden und bei Temperaturen bis 25 °C 8 Stunden nach Rekonstitution gezeigt werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel unverzüglich nach Rekonstitution angewendet werden. Falls eine sofortige Anwendung nicht erfolgt, liegen Aufbewahrungszeit und Aufbewahrungsbedingungen vor Anwendung der gebrauchsfertigen Lösung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2–8 °C sein.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht über 25 °C lagern.

Lagerungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver:  
Sterile Durchstechflaschen zu 10 ml, 20 ml oder 50 ml aus Glas, die mit einem sterilen, silikonsierten, grauen Butylgummistopfen und Aluminium/Kunststoff Flip-off-Kappe verschlossen sind.

Lösungsmittel:

Für die 10-mg-, 20-mg- und 50-mg Darreichungen ist das Wasser für Injektionszwecke abhängig von der Größe der Pulver-Durchstechflaschen in 10 ml, 20 ml oder 50 ml Durchstechflaschen gefüllt. Die Durchstechflaschen mit Wasser für Injektionszwecke sind mit Gummistopfen und Aluminium/Kunststoff Flip-off-Kappen verschlossen.

Überleitungschanülen (nur enthalten bei den Darreichungen 20 mg und 50 mg)

Darreichungen:

10 mg:

1 Durchstechflasche mit 467 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

1 Durchstechflasche mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke

20 mg:

1 Durchstechflasche mit 933 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

1 Durchstechflasche mit 20 ml Wasser für Injektionszwecke

1 Überleitungschanüle

50 mg:

1 Durchstechflasche mit 2333 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

1 Durchstechflasche mit 50 ml Wasser für Injektionszwecke

1 Überleitungschanüle

Es werden möglicherweise nicht alle Darreichungen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Für die Rekonstitution auf eine Endkonzentration von 1 mg Alteplase per ml sollte das gesamte mitgelieferte Lösungsmittel in die Durchstechflasche mit dem Actilyse-Pulver gegeben werden. Zu diesem Zweck muss die in den 20-mg- und 50-mg Darreichungen enthaltene Überleitungschanüle verwendet werden.

Bei der 10 mg Darreichung sollte eine Spritze benutzt werden.

Für die Rekonstitution auf eine Endkonzentration von 2 mg Alteplase per ml sollte nur die Hälfte des mitgelieferten Lösungsmittels verwendet werden (siehe Tabelle unten). In diesen Fällen sollte immer eine Spritze benutzt werden, um die benötigte Menge an Lösungsmittel in die Durchstechflasche mit dem Actilyse-Pulver zu geben.

Der Inhalt einer Durchstechflasche Actilyse (10 mg, 20 mg oder 50 mg) wird unter aseptischen Bedingungen mit Wasser für Injektionszwecke entsprechend der folgenden Tabelle gelöst, so dass eine Endkonzentration von entweder 1 mg Alteplase/ml oder 2 mg Alteplase/ml erhalten wird.

Die rekonstituierte Lösung sollte intravenös verabreicht werden. Sie kann mit steriler isotonischer 9 mg/ml (0,9%) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke bis zu einer Mindestkonzentration von 0,2 mg/ml weiter verdünnt werden. Eine Verdünnung der rekonstituierten Lösung mit sterilem Wasser für Injektionszwecke oder im Allgemeinen der Gebrauch von Kohlenhydratlösung, z. B. Glucose wird nicht empfohlen. Actilyse darf nicht mit anderen Arzneimitteln in einer Infusionslösung gemischt werden (auch nicht mit Heparin).

Inkompatibilitäten siehe Abschnitt 6.2.

Bei der Zubereitung des Produktes aus der benötigten Menge Pulver und Lösungsmittel sollte die Mischung nur leicht geschwenkt werden, bis das Pulver vollständig gelöst ist. Heftiges Schütteln ist zu unterlassen, um Schaumbildung zu vermeiden.

Die rekonstituierte Zubereitung ist eine klare und farblose bis schwach gelbliche Lösung. Vor der Anwendung sollte sie auf Farbe und Vorhandensein von Partikeln visuell geprüft werden.

Die rekonstituierte Lösung ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verbrauchte Lösung oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Straße 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Telefon: 0800-77 90 90 0  
Telefax: 0 61 32/72 99 99  
info@boehringer-ingelheim.de

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

42414.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der ersten Zulassung:  
21.08.2000

Datum der letzten Zulassungsverlängerung:  
26.04.2004

**10. STAND DER INFORMATION**

10/2014

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Actilyse Durchstechflasche	10 mg	20 mg	50 mg
	Menge Wasser für Injektionszwecke zur Auflösung von Actilyse-Trockensubstanz (ml):		
Endgültige Konzentration (a) 1 mg Alteplase/ml	10	20	50
(b) 2 mg Alteplase/ml	5	10	25

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt