

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 Lungenzintigraphie 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
	ml/kg KG	ml/kg KG
0,75 mg/kg Körpergewicht (KG) in den folgenden 30 Minuten (maximal 50 mg)	0,75	0,375
gefolgt von einer Infusion von 0,5 mg/kg Körpergewicht (KG) über 60 Minuten (maximal 35 mg)	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. Abschnitte 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

Zur Anwendung von Actilyse bei Kindern und Jugendlichen liegen begrenzte Erfahrungen vor. Actilyse ist bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren zur Behandlung eines akuten ischämischen Schlaganfalls kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Dosierung für Jugendliche im Alter von 16 bis 17 Jahren ist die gleiche wie für Erwachsene

(siehe Abschnitt 4.4 zu Empfehlungen einzusetzender Bildgebungsverfahren vor der Anwendung).

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 Antikoagulationstherapie, 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 Lebersversagen, 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 Lungenembolie

- 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 ischämischen 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 intrakranielle Blutung (ICH) im Computertomogramm
- Symptome, die auf eine Subarachnoidalblutung hinweisen, selbst bei normalem Computertomogramm
- Heparingabe 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/mm³
- 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 bei Kindern unter 16 Jahren zur Behandlung eines akuten ischämischen Schlaganfalls kontraindiziert (Jugendliche ≥ 16 Jahre siehe Abschnitt 4.4).

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 ischämischen 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 Gewebs-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 Transfusion 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 intrakranielle 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 Antikoagulationstherapie

Der Einsatz von Actilyse kann in Betracht gezogen werden, wenn die Dosierung oder

die Zeit seit der letzten Einnahme einer Antikoagulationstherapie eine restliche Wirksamkeit unwahrscheinlich erscheinen lassen. Dies ist durch geeignete Tests auf antikoagulative Aktivität betreffender Produkte, die keine klinisch relevante Aktivität auf das Koagulationssystem zeigen (z.B. INR ≤ 1,3 für Vitamin-K-Antagonisten oder andere relevante Tests für andere orale Antikoagulationen sind innerhalb des jeweiligen Normbereichs) zu bestätigen.

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung von Actilyse bei Kindern und Jugendlichen liegen bisher nur begrenzte Erfahrungen vor.

Wenn die Anwendung von Actilyse zur Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls bei sorgsam ausgewählten Jugendlichen ≥16 Jahren erwogen wird, ist der Nutzen auf individueller Basis sorgfältig gegen die Risiken abzuwägen und ggf. mit dem Patienten und den Sorgeberechtigten zu besprechen. Jugendliche ≥16 Jahre sind entsprechend den Anweisungen in der Fachinformation für Erwachsene zu behandeln, nachdem mit geeigneten Bildgebungsverfahren „Stroke Mimics“ ausgeschlossen wurden und ein Arterienverschluss für das neurologische Defizit bestätigt wurde (siehe Abschnitt 5.1).

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.

GPIIb/IIIa-Antagonisten

Gleichzeitige Gabe von GPIIb/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/Umfstände 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, asymptotische 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 anaphylaktische Reaktionen zufolge erhielt ein relativ große-

rer Anteil der Patienten gleichzeitig ACE-Hemmer; demnach kann die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern das Risiko einer anaphylaktischen 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 Reperfusionarrhythmien 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

Tabelle 5 Nebenwirkungen bei Herzinfarkt, Lungenembolie und ischämischem Schlaganfall

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Blutungen	
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)
Erkrankungen des Immunsystems*	
Selten	Überempfindlichkeit/anaphylaktische 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 auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 5

Erkrankungen des Nervensystems	
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
Herzerkrankungen**	
Sehr häufig	Wiederholt auftretende Ischämien/Angina-pectoris-Anfälle, Hypotonie und Herzinsuffizienz/Lungenödem
Häufig	kardiogener Schock, Herzstillstand und Reinfarkte
Gelegentlich	Reperfusionarrhythmien (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
Gefäßerkrankungen	
Selten	Embolien, welche zu entsprechenden Schäden in den betroffenen Organen führen können
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	
Selten	Übelkeit
Nicht bekannt***	Erbrechen
Untersuchungen	
Gelegentlich	Blutdrucksenkung
Nicht bekannt***	Erhöhung der Körpertemperatur
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Nicht bekannt***	Fettembolie (Cholesterinkristall-Embolie), welche zu entsprechenden Schäden in den betroffenen Organen führen kann
Chirurgische und medizinische Eingriffe	
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.

Für Patienten, die einen Schlaganfall (einschließlich intrakranialer 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 kontinuierliche 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 Pulmonalarteriendrucks. 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 Zeitgrenze 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 Vergleich 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 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.

Kinder und Jugendliche

Daten aus einer Registerstudie ohne Vergleichsgruppe zu Schlaganfallpatienten im Alter von 16 - 17 Jahren mit bestätigter Alteplase-Therapie stammen aus dem SITS-ISTR (Safe Implementation of Treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register, ein unabhängiges internationales Register). Zwischen 2003 und Ende 2017 wurden im SITS-Register insgesamt 25 Patienten mit bestätigter Anwendung von Alteplase in der Altersgruppe 16 - 17 Jahre erfasst. Die mediane Alteplase-Dosis in dieser Altersgruppe betrug 0,9 mg/kg (0,83 - 0,99 mg/kg). Bei 23 von 25 Patienten wurde die Behandlung innerhalb des Zeitfensters von 4,5 Stunden nach Auftreten der ersten Schlaganfall-symptome eingeleitet (19 nach 3 h; 4 nach 3 - 4,5 h; 1 nach 5 - 5,5 h; 1 Fall: keine Angaben). Das Körpergewicht betrug 56 - 90 kg. Bei den meisten Patienten lag ein mittelschwerer oder ein mittelschwerer bis schwerer Schlaganfall mit einem medianen NIHSS-Ausgangswert von 9,0 vor (1 - 30). Bei 21 von 25 Patienten waren mRS-Scores am Tag 90 vorhanden. Am Tag 90 wiesen 14 von 21 Patienten einen mRS-Score von 0 - 1 auf (keine Symptome oder keine wesentliche Behinderung), und 5 weitere Patienten hatten mRS=2 (leichte Behinderung). Das heißt, dass 19 von 21 Patienten (mehr als 90%) am Tag 90 gemäß mRS ein günstiges Endergebnis erreicht hatten. Bei den übrigen 2 Patienten war das gemeldete Endergebnis eine mittelschwere bis schwere Behinderung (mRS=4; $n=1$) bzw. war innerhalb von 7 Tagen der Tod eingetreten (mRS=6; $n=1$). Bei vier Patienten war kein mRS-Score am Tag 90 angegeben.

Laut den letzten verfügbaren Informationen hatten 2 dieser 4 Patienten am Tag 7 mRS=2 und 2 der 4 Patienten berichteten am Tag 7 über eine eindeutige allgemeine Verbesserung.

Das Register verfügte auch über Sicherheitsdaten zu den Nebenwirkungen Blutungen und zerebralem Ödem. Bei keinem der 25 Patienten in der Alterskategorie 16 - 17 Jahre waren symptomatische intrazerebrale Blutungen (sICB, ICB-Typ PH2) aufgetreten. In 5 Fällen entwickelte sich nach der Alteplase-Behandlung ein zerebrales Ödem. Bei 4 von 5 Patienten mit zerebralem Ödem wurde entweder ein mRS zwischen 0 und 2 am Tag 90 angegeben oder sie zeigten am Tag 7 nach der Behandlung eine allgemeine Verbesserung. Bei einem Patienten wurde am Tag 90 mRS=4 (mittelschwere bis schwere Behinderung) angegeben. Keiner dieser Fälle verlief tödlich.

Zusammengefasst enthielt das SITS-Register 25 Berichte über Patienten zwischen 16 und 17 Jahren mit akutem ischämischen Schlaganfall, die gemäß den Empfehlungen für Erwachsene mit Alteplase behandelt worden waren. Obwohl die geringe Fallzahl keine statistische Analyse zulässt, zeigen die Gesamtergebnisse eine positive Tendenz, wobei diese Patienten die entsprechende Dosis für Erwachsene erhalten hatten. Im Vergleich zu Erwachsenen lassen die Daten kein erhöhtes Risiko für symptomatische intrazerebrale Blutungen oder Ödeme erkennen.

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

Ungeöffnete Durchstechflaschen
3 Jahre

Gebrauchsfertig zubereitete Lösung
Die gebrauchsfertig zubereitete Lösung ist bei Temperaturen von 2°C bis 8°C 24 Stunden und bei Temperaturen bis 25°C 8 Stunden nach Rekonstitution stabil.

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, silikonisierten, 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 Injektionszwe-

cke 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.

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

Siehe Tabelle unten

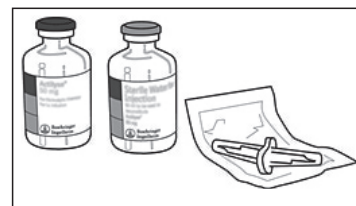
Die rekonstituierte Lösung sollte intravenös verabreicht werden. Die 1 mg/ml rekonstituierte Lösung kann mit steriler isotonischer 9 mg/ml (0,9%) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke bis zu einer Mindestkonzentration von 0,2 mg/ml weiter verdünnt werden. Eine weitere Verdünnung der 1 mg/ml rekonstituierten 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.

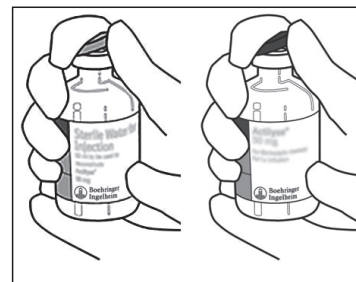
Die rekonstituierte Lösung ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verbrauchte Lösung oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anweisungen für die Rekonstitution von Actilyse

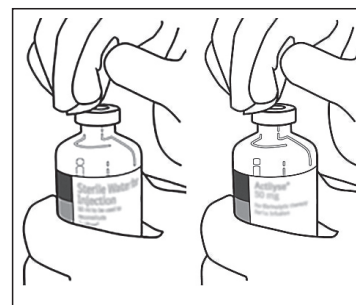
- 1 Die Rekonstitution sollte unmittelbar vor der Anwendung durchgeführt werden.



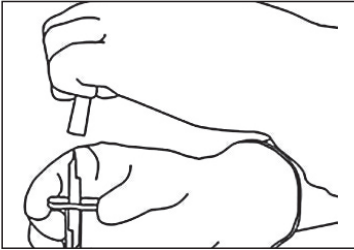
- 2 Entfernen Sie die Schutzkappe der Durchstechflasche mit dem Wasser für Injektionszwecke bzw. der Durchstechflasche mit der Actilyse-Trockensubstanz, indem Sie sie mit dem Daumen nach oben drücken.



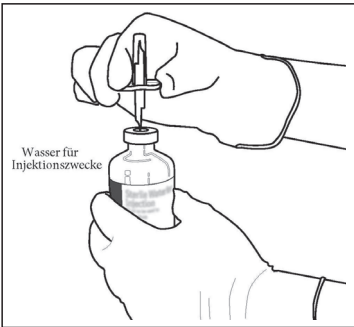
- 3 Wischen Sie die Gummistopfen der Durchstechflaschen mit einem Alkoholputzer ab.



- 4 Nehmen Sie die Überleitungs-kanüle* aus ihrer Verpackung. Die Überleitungs-kanüle ist steril und muss nicht nochmals desinfiziert oder sterilisiert werden. Nehmen Sie zunächst nur eine Schutzkappe ab.

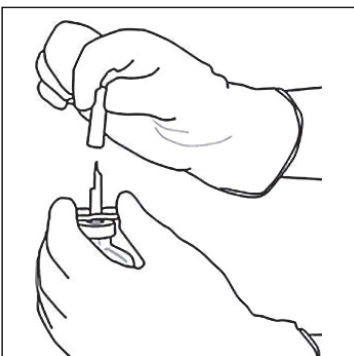


- 5 Stellen Sie die Durchstechflasche mit dem Wasser für Injektionszwecke aufrecht auf eine stabile Fläche. Stechen Sie von oben vorsichtig aber fest mit der Überleitungs-kanüle vertikal durch die Mitte des Gummistopfens, ohne die Kanüle zu drehen.



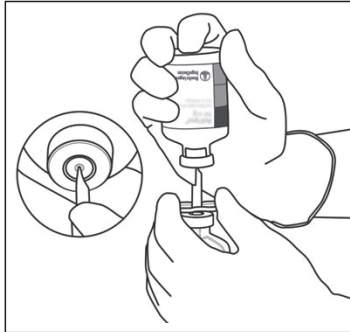
- 6 Halten Sie die Durchstechflasche mit Wasser für Injektionszwecke und die Überleitungs-kanüle mit einer Hand an den beiden seitlichen Griffplatten fest.

Nehmen Sie die zweite Schutzkappe von der Überleitungs-kanüle ab.

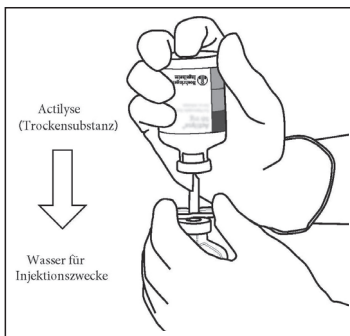


- 7 Halten Sie die Durchstechflasche mit dem Wasser für Injektionszwecke und die Überleitungs-kanüle mit einer Hand an den beiden seitlichen Griffplatten fest.

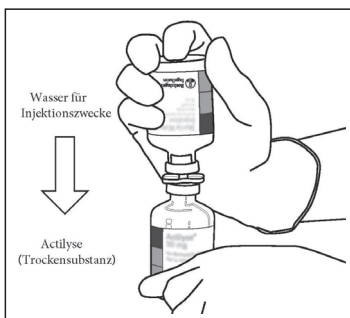
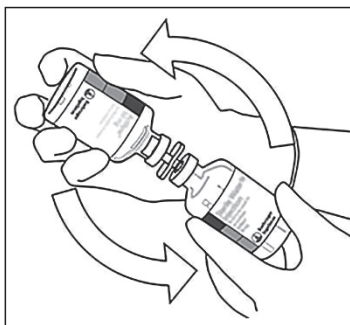
Halten Sie die Durchstechflasche mit der Actilyse-Trockensubstanz über die Überleitungs-kanüle und platzieren Sie die Spitze der Kanüle direkt in der Mitte des Gummistopfens.



Drücken Sie die Durchstechflasche mit der Trockensubstanz von oben auf die Überleitungs-kanüle und durchstechen Sie vorsichtig aber fest vertikal den Gummistopfen, ohne zu drehen.



- 8 Drehen Sie die beiden Durchstechflaschen um, sodass das gesamte Wasser in die Durchstechflasche mit der Trockensubstanz fließen kann.



- 9 Ziehen Sie die leere Durchstechflasche zusammen mit der Überleitungs-kanüle ab und entsorgen Sie diese.



- 10 Schwenken Sie die Durchstechflasche mit der rekonstituierten Actilyse-Lösung vorsichtig, bis das restliche Pulver vollständig gelöst ist. Nicht schütteln, um Schaumbildung zu vermeiden.

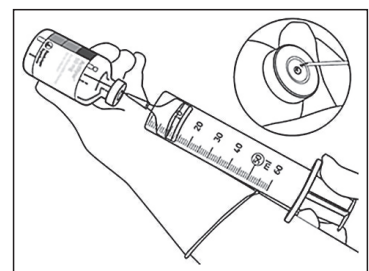


Falls sich Schaum gebildet hat, sollte die Lösung einige Minuten lang stehen gelassen werden, damit sich die Blasen auflösen können.



- 11 Die Lösung enthält 1 mg/ml Actilyse. Sie sollte klar und farblos bis leicht gelblich sein und keine Partikel enthalten.

- 12 Entnehmen Sie die benötigte Menge mit Nadel und Spritze. Um ein Auslaufen zu vermeiden, sollte nicht die Einstichstelle der Überleitungs-kanüle verwendet werden.



13 Die Lösung ist für den sofortigen Gebrauch bestimmt.

Nicht verbrauchte Lösung ist zu entsorgen.

(*Wenn eine Überleitungschanüle im Kit enthalten ist. Die Rekonstitution kann auch mit Spritze und Nadel vorgenommen werden.)

7. INHABER DER ZULASSUNG

Boehringer Ingelheim Pharma
GmbH & Co. KG
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Telefon: 0800-77 90 90 0
Telefax: 06132 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:
12.12.2014

10. STAND DER INFORMATION

April 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt