1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Actilyse - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche mit Pulver enthält:

10 mg Alteplase (entsprechend 5.800.000 I.E.) oder

20 mg Alteplase (entsprechend 11.600.000 I.E.) oder

50 mg Alteplase (entsprechend 29.000.000 I.E.).

Alteplase wird gentechnisch hergestellt unter Verwendung von Ovarial-Zellkulturen des chinesischen Hamsters. Die spezifische Aktivität des internen 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.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede 10-mg-Durchstechflasche enthält 1,0 mg Polysorbat 80 (E 433).

Jede 20-mg-Durchstechflasche enthält 2,0 mg Polysorbat 80 (E 433).

Jede 50-mg-Durchstechflasche enthält 5,0 mg Polysorbat 80 (E 433).

Die 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 thrombolytischen Therapie bei akutem Herzinfarkt

- 90-Minuten(= akzeleriertes)-Infusionsschema (siehe Abschnitt 4.2) für Patienten innerhalb von 6 Stunden nach Beginn der Symptome;
- 3-Stunden-Infusionsschema (siehe Abschnitt 4.2) für Patienten innerhalb von 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 thrombolytischen 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 thrombolytischen Behandlung bei akutem ischämischen Schlaganfall (AIS) innerhalb des Zeitfensters von 4,5 Stunden nach dem letzten bekannten Status ohne Symptome und nach Ausschluss einer intrakraniellen Blutung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Actilyse sollte von einem mit der Thrombolyse erfahrenen Arzt verordnet werden, der über entsprechende Möglichkeiten zur Überwachung der Behandlung verfügt.

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 innerhalb von 6 Stunden nach Beginn der Symptome.

Bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 65 kg:

	Anzuwendendes Volumen entsprechend der Alteplase-Konzentration	
	1 mg/ml	2 mg/ml
15 mg als intravenöser Bolus, unmittelbar gefolgt von	15 ml	7,5 ml
50 mg als intravenöse Infusion mit konstanter Infusionsrate in den ersten 30 Minuten, unmittelbar gefolgt von	50 ml	25 ml
35 mg als intravenöse Infusion mit konstanter Infusionsrate über 60 Minuten bis zur Maximaldosis von insgesamt 100 mg	35 ml	17,5 ml

Bei Patienten mit einem Körpergewicht < 65 kg sollte eine gewichtsbezogene Gesamtdosierung erfolgen:

	Anzuwendendes Volumen entsprechend der Alteplase-Konzentration	
	1 mg/ml	2 mg/ml
15 mg als intravenöser Bolus, unmittelbar gefolgt von	15 ml	7,5 ml
0,75 mg/kg Körpergewicht (KG) als intravenöse Infusion mit konstanter Infusionsrate in den ersten 30 Minuten, unmittelbar gefolgt von	0,75 ml/kg KG	0,375 ml/kg KG
0,5 mg/kg Körpergewicht (KG) als intravenöse Infusion mit konstanter Infusionsrate über 60 Minuten	0,5 ml/kg KG	0,25 ml/kg KG

(b) 3-Stunden-Infusionsschema für Patienten mit akutem Herzinfarkt innerhalb von 6-12 Stunden nach Beginn der Symptome.

Bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 65 kg:

	Anzuwendendes Volumen entsprechend der Alteplase-Konzentration	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg als intravenöser Bolus, unmittelbar gefolgt von	10 ml	5 ml
50 mg als intravenöse Infusion mit konstanter Infusionsrate in der ersten Stunde, unmittelbar gefolgt von	50 ml	25 ml
40 mg als intravenöse Infusion mit konstanter Infusionsrate über 2 Stunden bis zur Maximaldosis von insgesamt 100 mg	40 ml	20 ml

Bei Patienten mit einem Körpergewicht < 65 kg:

	Anzuwendendes Volumen entsprechend der Alteplase-Konzentration	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg als intravenöser Bolus, unmittelbar gefolgt von	10 ml	5 ml
einer intravenösen Infusion mit konstanter Infusionsrate über 3 Stunden bis zur Maximaldosis von insgesamt 1,5 mg/kg KG	1,5 ml/kg KG	0,75 ml/kg KG

Begleittherapie

Eine antithrombotische Begleittherapie entsprechend den internationalen Richtlinien für die Behandlung von Patienten mit Herzinfarkt mit andauernder ST-Streckenhebung wird empfohlen.

Art der Anwendung

Die gebrauchsfertig zubereitete Lösung sollte intravenös angewendet werden und ist für die unmittelbare Anwendung bestimmt. Die Durchstechflaschen mit 2 mg Alteplase sind nicht für dieses Indikationsgebiet angezeigt. Hinsichtlich der Anleitung vor der Rekonstitution bzw. Anwendung bitte Abschnitt 6.6 beachten.

Akute massive Lungenembolie

Dosierung

Bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 65 kg:

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

	Anzuwendendes Volumen entsprechend der Alteplase-Konzentration	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg als intravenöser Bolus über 1-2 Minuten, unmittelbar gefolgt von	10 ml	5 ml
90 mg als intravenöse Infusion mit konstanter Infusionsrate über 2 Stunden bis zur Maximaldosis von insgesamt 100 mg	90 ml	45 ml

Bei Patienten mit einem Körpergewicht < 65 kg:

	Anzuwendendes Volumen entsprechend der Alteplase-Konzentration	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg als intravenöser Bolus über 1–2 Minuten, unmittelbar gefolgt von	10 ml	5 ml
einer intravenösen Infusion mit konstanter Infusionsrate über 2 Stunden bis zur Maximaldosis von insgesamt 1,5 mg/kg KG	1,5 ml/kg KG	0,75 ml/kg KG

Begleittherapie

Nach der Gabe von Actilyse sollte eine intravenöse Heparinisierung begonnen (oder wieder aufgenommen) werden, sobald die Werte der aPTT unterhalb des 2fachen des oberen Normalwertes liegen. Die Infusion sollte auf einen aPTT-Wert von 50-70 Sekunden (Verlängerung des Ausgangswertes um das 1,5-2,5fache) eingestellt werden.

Art der Anwendung

Die gebrauchsfertig zubereitete Lösung sollte intravenös angewendet werden und ist zur unmittelbaren Anwendung bestimmt. Die Durchstechflaschen mit 2 mg Alteplase sind nicht für dieses Indikationsgebiet angezeigt. Hinsichtlich der Anleitung vor der Rekonstitution bzw. Anwendung bitte Abschnitt 6.6 beachten.

Akuter ischämischer Schlaganfall

Die Behandlung darf nur unter Verantwortung und Nachverfolgung eines in der neurovaskulären Intensivmedizin ausgebildeten und erfahrenen Arztes durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die Anwendung von Actilyse muss bei Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 16 Jahren (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4) so früh wie möglich und nicht später als 4,5 Stunden nach dem letzten bekannten Status ohne Symptome und nach dem Ausschluss einer intrakraniellen Blutung mittels geeigneter Bildgebung beginnen. Der Behandlungseffekt ist zeitabhängig; eine frühere Behandlung erhöht also die Wahrscheinlichkeit eines günstigen Ergebnisses. Jenseits von 4,5 Stunden nach Einsetzen der Schlaganfallsymptome besteht ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Behandlung mit Actilyse, so dass sie nicht angewendet werden darf (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung

Die empfohlene Gesamtdosis beträgt 0,9 mg Alteplase/kg Körpergewicht (insgesamt höchstens 90 mg), beginnend mit einer Anwendung von 10 % der Gesamtdosis in Form eines initialen intravenösen Bolus und unmittelbar anschließender intravenöser Infusion der restlichen Gesamtdosis über 60 Minuten.

DOSIERUNGSTABELLE BEIM AKUTEN ISCHÄMISCHEN SCHLAGANFALL			
Bei Anwendung der empfohlenen Standardkonzentration von 1 mg/ml entspricht das anzuwendende Volumen (ml) der empfohlenen Dosierung (mg)			
Körpergewicht (kg)	Gesamtdosis (mg)	Bolusdosis (mg)	Infusionsdosis* (mg)
40	36,0	3,6	32,4
42	37,8	3,8	34,0
44	39,6	4,0	35,6
46	41,4	4,1	37,3
48	43,2	4,3	38,9
50	45,0	4,5	40,5
52	46,8	4,7	42,1
54	48,6	4,9	43,7
56	50,4	5,0	45,4
58	52,2	5,2	47,0
60	54,0	5,4	48,6
62	55,8	5,6	50,2
64	57,6	5,8	51,8
66	59,4	5,9	53,5
68	61,2	6,1	55,1
70	63,0	6,3	56,7
72	64,8	6,5	58,3
74	66,6	6,7	59,9
76	68,4	6,8	61,6
78	70,2	7,0	63,2
80	72,0	7,2	64,8

DOSIERUNGSTABELLE BEIM AKUTEN ISCHÄMISCHEN SCHLAGANFALL			
Bei Anwendung der empfohlenen Standardkonzentration von 1 mg/ml entspricht das anzuwendende Volumen (ml) der empfohlenen Dosierung (mg)			
Körpergewicht (kg)	Gesamtdosis (mg)	Bolusdosis (mg)	Infusionsdosis* (mg)
82	73,8	7,4	66,4
84	75,6	7,6	68,0
86	77,4	7,7	69,7
88	79,2	7,9	71,3
90	81,0	8,1	72,9
92	82,8	8,3	74,5
94	84,6	8,5	76,1
96	86,4	8,6	77,8
98	88,2	8,8	79,4
100+	90,0	9,0	81,0

*angewendet in einer Konzentration von 1 mg/ml über 60 min als Infusion mit konstanter Infusionsrate.

Begleittherapie

Arzneimittel mit Einfluss auf Blutgerinnung/Thrombozytenfunktion

Sicherheit und Wirksamkeit dieses Dosisregimes wurden bei gleichzeitiger Gabe von Heparin oder Thrombozytenaggregationshemmern wie Acetylsalicylsäure innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Behandlung mit Actilyse nicht ausreichend untersucht. Daher darf innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Behandlung mit Actilyse aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos keine Gabe von intravenösem Heparin oder Thrombozytenaggregationshemmern wie Acetylsalicylsäure 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 gebrauchsfertig zubereitete Lösung sollte intravenös angewendet werden und ist zur unmittelbaren Anwendung bestimmt. Die Durchstechflaschen mit 2 mg Alteplase sind nicht für dieses Indikationsgebiet 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 ≥ 16 Jahren ist die gleiche wie für Erwachsene (siehe Abschnitt 4.4 zu Empfehlungen einzusetzender Bildgebungsverfahren vor der Anwendung).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gegenanzeigen bei akutem Herzinfarkt, akuter massiver Lungenembolie und akutem ischämischem Schlaganfall

Actilyse darf nicht angewendet werden in Situationen, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen, wie:

- schwerwiegende Blutungsstörungen (akut oder innerhalb der vergangenen 6 Monate);
- bekannte hämorrhagische Diathese;
- manifeste oder kurz zurückliegende schwere oder lebensgefährliche Blutung;
- Schädigung des Zentralnervensystems in der Anamnese (z. B. Neoplasma, Aneurysma, intrakranielle oder spinale Operation);

- kurz zurückliegende (weniger als 10 Tage) Entbindung, kurz zurückliegende Punktion eines nicht komprimierbaren Blutgefäßes (z. B. Punktion der Vena subclavia oder der Vena jugularis);
- unkontrollierbare, schwere arterielle Hypertonie (siehe Abschnitt 4.4);
- bakterielle Endokarditis, Perikarditis;
- akute Pankreatitis;
- aktive ulzerative Erkrankungen im Gastrointestinaltrakt, Ösophagusvarizen, bekannte arterielle Aneurysmata und/oder arteriovenöse Missbildung;
- Neoplasie mit erhöhtem Blutungsrisiko;
- schwere Lebererkrankung einschließlich Leberversagen, Zirrhose, Pfortaderhochdruck (Ösophagusvarizen) und akuter Hepatitis;
- größere Operationen oder schwere Traumen innerhalb der vergangenen 3 Monate.

Zusätzliche Gegenanzeigen bei akutem Herzinfarkt und akuter massiver Lungenembolie

- Hämorrhagischer Schlaganfall oder Schlaganfall unklarer Genese in der Anamnese;
- bekannter ischämischer Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke (TIA) in den vergangenen 6 Monaten, ausgenommen akuter ischämischer Schlaganfall innerhalb der letzten 4,5 Stunden;
- Patienten, die eine wirksame orale Antikoagulanzientherapie erhalten (z. B. Vitamin-K-Antagonisten mit INR > 1,3) (siehe Abschnitt 4.4).

Zusätzliche Gegenanzeigen bei akutem ischämischen Schlaganfall

- geringfügige neurologische Defizite oder Symptome, die sich vor Infusionsbeginn rasch bessern;
- klinisch (z. B. NIHSS > 25) bzw. durch geeignete bildgebende Verfahren nachgewiesener schwerer Schlaganfall;
- bestehende, anamnestisch bekannte intrakranielle Blutung oder Verdacht darauf;
- Nachweis für eine intrakranielle Blutung (ICH) im Computertomogramm;
- Symptome, die auf eine Subarachnoidalblutung hinweisen, selbst bei normalem Computertomogramm;
- Patienten, die eine wirksame Antikoagulation erhalten (z. B. Vitamin-K-Antagonisten mit INR > 1,7) (siehe Abschnitt 4.4);
- 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/mm^3;
- systolischer Blutdruck > 185 mm Hg oder diastolischer Blutdruck > 110 mm Hg oder wenn der Blutdruck unter sorgfältiger Behandlung nicht unter diese Werte gesenkt werden kann;
- Blutzucker < 50 mg/dl (siehe Abschnitt 4.4) oder > 400 mg/dl (< 2,8 mM oder > 22,2 mM).

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).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Die geeignete Alteplase-Packungsgröße sollte sorgfältig und entsprechend der beabsichtigten Anwendung ausgewählt werden. Die Durchstechflasche mit 2 mg Alteplase ist zur Anwendung bei akutem Herzinfarkt, akuter massiver Lungenembolie oder akutem ischämischem Schlaganfall wegen des Risikos einer massiven Unterdosierung nicht angezeigt. Für diese Indikationen sind ausschließlich die Durchstechflaschen mit 10 mg, 20 mg oder 50 mg Alteplase zugelassen.

Es wird empfohlen, dass bei der Behandlung mit Actilyse – wie auch mit anderen Thrombolytika – auf jeden Fall die üblichen Geräte und Medikamente zur Reanimation bereitstehen.

Überempfindlichkeit

Immunvermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen in Zusammenhang mit der Anwendung von Actilyse können durch den Wirkstoff Alteplase oder einen der sonstigen Bestandteile verursacht werden. 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.

Es besteht außerdem ein Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen, die durch nicht-immunologische Mechanismen vermittelt werden.

Das Angioödem ist die am häufigsten unter Actilyse berichtete Überempfindlichkeitsreaktion. Dieses Risiko kann bei der Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls und/oder bei gleichzeitiger Behandlung mit ACE-Hemmern erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5). Patienten, die mit Actilyse behandelt werden, sind während und bis zu 24 Stunden nach der Infusion auf ein Angioödem zu überwachen.

Bei Auftreten einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. Angioödem) sollte die Infusion abgebrochen und unverzüglich geeignete Behandlungsmaßnahmen eingeleitet werden. Diese können auch eine Intubation umfassen.

Blutungen

Die häufigste Komplikation im Rahmen einer Actilyse-Therapie besteht in Blutungen. Eine gleichzeitige Behandlung mit anderen Wirkstoffen, die die Koagulation oder die Funktion der Blutplättchen beeinflussen, kann zu Blutungen beitragen (siehe Abschnitt 4.3) (siehe Abschnitt 4.2 zu AIS). Da die Therapie mit Actilyse zu einer Auflösung von Fibrin führt, kann es zu Blutungen aus frischen Punktionsstellen kommen. Eine thrombolytische Therapie erfordert daher eine sorgfältige Beobachtung sämtlicher möglicher Blutungsstellen (darunter solche nach Einführung eines Katheters, operative Gefäßfreilegung und Nadelpunktion). Die Anwendung starrer Katheter, intramuskuläre Injektionen und nicht unbedingt erforderliche Maßnahmen am Patienten sollten während der Therapie mit Actilyse vermieden werden. Sollte eine potenziell bedrohliche Blutung, insbesondere eine zerebrale Blutung, auftreten, muss die fibrinolytische Therapie abgebrochen werden. Eine gleichzeitige Gabe von Heparin muss ebenfalls sofort beendet 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.

Der therapeutische Nutzen ist besonders sorgfältig gegen eventuelle Risiken abzuwägen, dies gilt besonders bei:

- kleinen, frischen Traumen wie Biopsien, Punktion größerer Gefäße, intramuskulären Injektionen;
- länger andauernde (> 2 Minuten) oder traumatische Wiederbelebungsmaßnahmen oder Herzdruckmassage;
- Patienten unter oraler Antikoagulanzientherapie: Der Einsatz von Actilyse kann in Betracht gezogen werden, wenn die Dosierung oder die Zeit seit der letzten Einnahme einer Antikoagulanzientherapie 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 (akuter Herzinfarkt und Lungenembolie) oder INR ≤ 1,7 (AIS) für Vitamin-K-Antagonisten oder andere relevante Tests für andere orale Antikoagulanzien sind innerhalb des jeweiligen Normbereichs), zu bestätigen.

Thromboembolie

Die Anwendung von Actilyse kann das Risiko für thromboembolische Ereignisse bei Patienten mit bestehenden Thromben, z. B. Linksherzthrombus (Mitralklappenstenose oder Vorhofflimmern usw.), erhöhen.

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 massiver 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 entsprechend den in Abschnitt 4.2 gegebenen Hinweisen die richtige Dosis verabreicht 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 > 160 mm Hg (siehe Abschnitt 4.3);
- einem Körpergewicht < 50 kg;
- fortgeschrittenem Alter, d. h. Patienten ab 75 Jahren, da hier das Risiko intrazerebraler Blutungen erhöht sein kann.

GPIIb/IIIa-Antagonisten

Die gleichzeitige Anwendung von GPIIb/IIIa-Antagonisten erhöht das Blutungsrisiko.

Zusätzliche besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei akutem Herzinfarkt

Arrhythmie:

Eine koronare Thrombolyse kann zu einer reperfusionsassoziierten Arrhythmie führen.

Reperfusionsarrhythmien könnten zu einem Herzstillstand führen, können lebensbedrohlich sein und erfordern eventuell eine konventionelle antiarrhythmische Therapie.

Zusätzliche besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei akutem ischämischen Schlaganfall

Eine thrombolytische Behandlung erfordert eine angemessene Überwachung. Die Behandlung darf nur unter Verantwortung von und Überwachung durch Ärzte durchgeführt werden, die in der neurovaskulären Versorgung und in der Anwendung thrombolytischer Behandlungen geschult und erfahren sind und über die notwendigen Möglichkeiten zur Überwachung dieser Anwendung verfügen.

Für die Bestätigung der Behandlungsindikation können gegebenenfalls ferndiagnostische Maßnahmen in Betracht gezogen werden, siehe Abschnitte 4.1 und 4.2.

Besondere Warnhinweise/Umstände im Zusammenhang mit vermindertem Nutzen-Risiko-Verhältnis

Blutungen

Die intrazerebrale Blutung stellt die bedeutendste Nebenwirkung der Behandlung eines akuten ischämischen Schlaganfalls dar (bis zu 15 % der Patienten, jedoch ohne einen hierdurch verursachten Anstieg der Gesamtmortalität und ohne einen relevanten Anstieg von Gesamtmortalität und schwerwiegender Behinderung zusammen betrachtet, d. h. modified Rankin Scale [mRS] 5 und 6).

Verglichen mit anderen Anwendungsgebieten tragen Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall, der mit Actilyse behandelt wird, ein deutlich höheres Risiko intrakranieller Blutungen, zumal die Blutungen

vorwiegend in das vom Infarkt betroffene Gebiet hinein erfolgen. Dies gilt insbesondere unter folgenden Bedingungen:

- je mehr Zeit zwischen dem Einsetzen der Schlaganfall-Symptome und Behandlungsbeginn verstreicht, desto geringer fällt der klinische Nettonutzen aus. Deshalb sollte die Anwendung von Actilyse nicht verzögert werden.
- Patienten, die mit Acetylsalicylsäure (ASS) vorbehandelt sind, können ein höheres Risiko für intrakraniale Blutungen und/oder Mortalität haben, besonders wenn die Behandlung mit Actilyse sich verzögert.
- im Vergleich mit jüngeren Patienten kann es bei Patienten im fortgeschrittenen Alter (über 80 Jahren) unabhängig von der Behandlung zu einem etwas schlechteren Behandlungsergebnis kommen. Es ist auch wahrscheinlicher, dass bei ihnen die Schwere der Schlaganfälle ausgeprägter ist, was bei einer thrombolytischen Behandlung zu einem höheren absoluten Risiko für intrazerebrale Blutungen führen kann im Vergleich zu leichteren Schlaganfällen oder im Vergleich mit nicht behandelten Patienten. Auch wenn die verfügbaren Daten darauf hinweisen, dass der Nettonutzen von Actilyse bei Patienten über 80 Jahren im Vergleich mit jüngeren Patienten geringer ausfällt, kann Actilyse bei Patienten über 80 Jahren nach individueller Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1). Patienten im fortgeschrittenen Alter sind erst nach sorgfältiger Prüfung zu behandeln, wobei sowohl der allgemeine Gesundheitszustand als auch der neurologische Status zu berücksichtigen sind.

Besondere Patientengruppen mit reduziertem Nutzen-Risiko-Verhältnis

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei einer Anwendung von Actilyse ist bei AIS-Patienten eingehend zu prüfen, wenn Folgendes zutrifft:

- Der therapeutische Nutzen ist bei Patienten mit einem Schlaganfall in der Vorgeschichte (siehe auch Abschnitt 4.3) 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 (siehe Abschnitt 4.3).
- Patienten mit sehr schwerem Schlaganfall sollten wegen des höheren Risikos von intrazerebralen Blutungen bzw. nicht zu überleben nicht behandelt werden (siehe 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 zunehmender Dauer zwischen dem Einsetzen der Symptome und Einleitung der Behandlung, zunehmendem Lebensalter, zunehmendem Schweregrad von Schlaganfällen sowie erhöhtem Blutglukosespiegel zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme; die Wahrscheinlichkeiten für bleibende schwerwiegende Behinderungen und Tod oder symptomatische intrakranielle Blutungen steigen dabei unabhängig von der Art der Behandlung.
- Krampfanfall bei Einsetzen eines Schlaganfalls (Eine thrombolytische Therapie bei diesen Patienten ist nur dann in Betracht zu ziehen, wenn kein Verdacht auf einen *Stroke Mimic* oder ein signifikantes Kopftrauma besteht).
- Bei Patienten mit einem anfänglichen Blutzuckerwert < 50 mg/dl kann eine Thrombolyse in Betracht gezogen werden, nachdem die Blutzuckerwerte auf einen normalen Wert korrigiert wurden, sofern die AIS-Diagnose bestehen bleibt (siehe Abschnitt 4.3).

Überwachung des Blutdrucks

Es ist eine Blutdrucküberwachung in den ersten 24 Stunden nach der Alteplase-Behandlung erforderlich. Eine intravenöse antihypertensive Therapie wird empfohlen, wenn der systolische Wert bei > 180 mmHg oder der diastolische Wert bei > 105 mmHg liegt.

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 Actilyse keine Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern begonnen werden.

Actilyse enthält Polysorbat 80

Dieses Arzneimittel enthält 1,0 mg, 2,0 mg bzw. 5,0 mg Polysorbat 80 pro 10-mg-, 20-mg- bzw. 50-mg-Durchstechflasche. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zu Wechselwirkungen von Actilyse mit anderen Arzneimitteln, die üblicherweise bei Patienten mit akutem Herzinfarkt, akuter massiver Lungenembolie oder akutem ischämischen Schlaganfall eingesetzt werden, wurden nicht durchgeführt.

Arzneimittel mit Einfluss auf Blutgerinnung/Thrombozytenfunktion

Arzneimittel, welche die Blutgerinnung beeinflussen oder die Thrombozytenfunktion verändern, können die Blutungsgefahr vor, während oder nach einer Behandlung mit Alteplase erhöhen. Diese Präparate sollen in den ersten 24 Stunden nach der Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls mit Actilyse vermieden werden. Hinsichtlich der Vorbehandlung mit diesen Substanzen siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4.

ACE-Hemmer

Die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern kann das Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von GPIIb/IIIa-Antagonisten erhöht das Blutungsrisiko.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Alteplase 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 und es gibt nicht ausreichend Informationen darüber, ob Alteplase beim Tier in die Milch übergeht. Actilyse sollte mit Vorsicht bei stillenden Müttern angewendet werden. Es muss entschieden werden, ob das Stillen in den ersten 24 Stunden nach der Anwendung von Actilyse unterbrochen werden sollte.

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 bis < 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), Sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Mit Ausnahme der intrazerebralen/intrakraniellen Blutungen als Nebenwirkung bei der Indikation Schlaganfall sowie der Reperfusionsarrhythmie bei der Indikation akuter Herzinfarkt gibt es aus medizinischer Sicht keinen Grund zur Annahme, dass das qualitative und quantitative Nebenwirkungsprofil von Actilyse in der Indikation

akute massive Lungenembolie und akuter ischämischer Schlaganfall von dem in der Indikation akuter Herzinfarkt unterschiedlich ist.

Tabelle 1 Nebenwirkungen bei akutem Herzinfarkt, akuter massiver Lungenembolie und akutem ischämischen Schlaganfall

Systemorganklasse	**Nebenwirkung**
Blutungen	
Sehr häufig	Die intrazerebrale Blutung stellt die häufigste Nebenwirkung bei der Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls dar. Alle Blutungen einschließlich der in dieser Tabelle genannten, z. B. intrakraniell und nicht intrakraniell
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 massiver Lungenembolie Blutungen im Bereich des Rachens Gastrointestinale Blutungen (z. B. Magenblutungen, Blutungen aus Magengeschwüren, rektale Blutungen, Hämatemesis, Melaena, Blutungen im Mund, Zahnfleischblutungen) Ekchymosen Blutungen im Urogenitaltrakt (z. B. Hämaturie, Blutungen der Harnwege) Blutungen im Bereich der Injektionsstelle (Blutung der Einstichstelle, Blutungen und Hämatome an der Stelle, an der der Katheter gesetzt wird)
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. Retroperitonealhämatom)
Nicht bekannt***	Blutungen parenchymatöser Organe (z. B. Leberblutungen)
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Hautausschlag, Urtikaria, Bronchospasmus, Angioödem, Hypotonie, Schock)*
Sehr selten	Schwere Anaphylaxie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr selten	Ereignisse, die das Nervensystem betreffen (z. B. epileptische Anfälle, Krämpfe, Aphasie, Sprechstörungen, Delirium, akutes Hirnsyndrom, Agitation, Verwirrtheit,

Systemorganklasse	Nebenwirkung
	Depression, Psychose), häufig im Zusammenhang mit gleichzeitigen ischämischen oder hämorrhagischen zerebrovaskulären Ereignissen
Herzerkrankungen **	
Sehr häufig	Wiederholt auftretende Ischämie/Angina-pectoris-Anfälle, Blutdruckabfall, Herzversagen/Lungenödem
Häufig	Kardiogener Schock, Herzstillstand und Reinfarkte
Gelegentlich	Reperfusionsarrhythmien (z. B. Arrhythmien, Extrasystolen, AV Block 1. Grades bis zum vollständigen AV Block, Vorhofflimmern/-flattern, Bradykardie, Tachykardie, ventrikuläre Arrhythmie, ventrikuläre Tachykardie / Kammerflimmern, elektromechanische Entkopplung [EMD]) Mitralklappeninsuffizienz, Lungenembolie, andere systemische Embolien/zerebrale Embolien, Ventrikelseptumdefekt
Gefäßerkrankungen	
Selten	Embolie, die zu entsprechenden Schäden in den betroffenen Organen führen kann
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	
Selten	Übelkeit
Nicht bekannt***	Erbrechen
Untersuchungen	
Gelegentlich	Blutdruckabfall
Nicht bekannt***	Erhöhung der Körpertemperatur
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Nicht bekannt***	Fettembolie (Embolisierung von Cholesterinkristallen), die zu entsprechenden Schäden in den betroffenen Organen führen kann
Chirurgische und medizinische Eingriffe	
Nicht bekannt***	Notwendigkeit der Gabe einer Bluttransfusion

*Siehe Abschnitte 4.4 und 4.5.

** 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 intrakranieller Blutungen) oder andere schwerwiegende Blutungen erlitten haben, 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome

Wenn die empfohlene Maximaldosis überschritten wird, steigt das Risiko intrakranieller Blutungen.

Bei Überdosierung von Actilyse kann es trotz der relativen Fibrinspezifität zu einem klinisch bedeutsamen Abfall von Fibrinogen und anderen Gerinnungsfaktoren kommen.

Therapie

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: Antithrombotika

ATC-Code: B01AD02

Wirkmechanismus

Bei dem Wirkstoff von Actilyse (Alteplase) handelt es sich um einen rekombinanten, menschlichen Gewebsplasminogenaktivator, 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, so dass es zu einer Auflösung kommt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Aufgrund der relativen Fibrinspezifität kommt es nach einer Dosis von 100 mg Actilyse zu einem mäßigen Abfall des Fibrinogens auf etwa 60 % (nach 4 Stunden) des Ausgangswertes. Nach 24 Stunden erreicht dieses im Allgemeinen wieder 80 %. Plasminogen und α_2-Antiplasmin fallen auf etwa 20 % bzw. 35 % (nach 4 Stunden) des Ausgangswertes und steigen wieder auf 80 % nach 24 Stunden. Ein ausgeprägter, länger dauernder Fibrinogenabfall wird nur bei wenigen Patienten beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In der an über 40.000 Patienten mit akutem Herzinfarkt durchgeführten GUSTO-Studie führte die Gabe von 100 mg Alteplase über 90 Minuten und einer begleitenden Infusion von Heparin i.v. zu einer niedrigeren Sterblichkeit nach 30 Tagen (6,3 %) im Vergleich zur Gabe von 1,5 Mio. I.E. Streptokinase über 60 Minuten mit Heparin i.v. oder s.c. (7,3 %). Bei den mit Actilyse behandelten Patienten war 60 und 90 Minuten nach Therapiebeginn eine höhere 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 fibrinolytische Therapie niedriger.

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

Akuter Herzinfarkt

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

Akute massive 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 klinischen Studien (NINDS A/B) wies ein signifikant höherer Patientenanteil mit Alteplase ein günstiges Behandlungsresultat verglichen mit der Plazebogruppe auf (keine oder minimale bleibende Behinderung). Diese Befunde wurden in der ECASS-III-Studie (siehe nachfolgenden Absatz) bestätigt, nachdem zwischenzeitlich zwei europäische sowie eine zusätzliche in den USA durchgeführte Studie – unter Bedingungen, die im Wesentlichen nicht mit der aktuellen in der EU zugelassenen Produktinformation konform waren – die betreffenden Nachweise nicht erbringen konnten.

Die ECASS-III-Studie wurde in Europa als plazebo-kontrollierte, doppelblinde Studie an Patienten mit akutem Schlaganfall mit einem Zeitfenster von 3 bis 4,5 Stunden durchgeführt. Das Behandlungsschema in der ECASS-III-Studie entsprach der europäischen Fachinformation für Actilyse im Anwendungsgebiet Schlaganfall, mit Ausnahme des oberen Limits des Behandlungs-Zeitfensters von 4,5 Stunden. Der primäre Endpunkt war die Behinderung nach 90 Tagen, aufgeteilt in günstigen (modified Rankin Scale [mRS] 0 bis 1) und ungünstigen (mRS 2 bis 6) Ausgang. Insgesamt 821 Patienten wurden randomisiert (418 Alteplase/403 Plazebo). Es erreichten mehr Patienten günstige Resultate mit Alteplase (52,4 %) im Vergleich zu Plazebo (45,2 %; Odds Ratio [OR], 1,34; 95 %-Konfidenzintervall 1,02–1,76; p = 0,038). Das Auftreten von intrazerebralen Blutungen/symptomatischen intrazerebralen Blutungen war häufiger bei Alteplase im Vergleich zu Plazebo (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 Mortalität war gering, es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Alteplase (7,7 %) und Plazebo (8,4 %, p = 0,681). Subgruppenanalysen der ECASS-III-Studie bestätigen, dass eine längere OTT mit einem erhöhten Risiko für Mortalität und symptomatische ICH verbunden ist. Die Ergebnisse der ECASS-III-Studie zeigen einen günstigen klinischen Gesamtnutzen für Actilyse bei einem Zeitfenster von 3 bis 4,5 Stunden, während gepoolte Daten zeigen, dass der klinische Gesamtnutzen für Alteplase bei einem Zeitfenster über 4,5 Stunden nicht mehr günstig ausfällt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Alteplase in der Behandlung von akutem ischämischen Schlaganfall mit einem Zeitfenster bis zu 4,5 Stunden von Beginn des Schlaganfalls bis Behandlungsbeginn (OTT) wurde in einem fortlaufenden Register (SITS-ISTR: The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke registry) bewertet. In dieser Beobachtungsstudie wurden die sicherheitsrelevanten Ergebnisdaten von 21.566 Patienten, die innerhalb eines Zeitfensters von 0 bis 3 Stunden behandelt wurden, mit den Daten von 2.376 Patienten verglichen, die zwischen 3 und 4,5 Stunden nach Einsetzen des akuten Schlaganfalls (AIS) behandelt wurden. Das Auftreten von symptomatischen intrakranialen Blutungen (entsprechend der SITS-MOST-Definition) war innerhalb des Zeitfensters von 3 bis 4,5 Stunden (2,2 %) höher als bei einem Zeitfenster bis zu 3 Stunden (1,7 %). Die Mortalitätsrate nach 3 Monaten war bei einem Zeitfenster von 3 bis 4,5 Stunden (12,0 %) ähnlich wie bei einem Zeitfenster von 0 bis 3 Stunden (12,3 %) mit einer unbereinigten OR von 0,97 (95 %-Konfidenzintervall 0,84–1,13; p = 0,70) und einer bereinigten OR von 1,26 (95 %-Konfidenzintervall 1,07–1,49; p = 0,005). Die SITS-Beobachtungsdaten bekräftigen die Hinweise aus klinischen Studien, dass die Zeitspanne vom Einsetzen des Schlaganfalls bis zum Beginn der Behandlung (OTT) als wichtiger Indikator für den Behandlungserfolg mit Alteplase nach einem akuten Schlaganfall dient.

Ältere Patienten (> 80 Jahren)

Metaanalysen von adjustierten Daten von 6.756 Patienten, darunter auch Personen über 80 Jahren, aus neun randomisierten Studien, in denen Alteplase mit Plazebo oder unverblindeten Kontrollen verglichen wurde, untersuchten das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Alteplase bei Patienten > 80 Jahren.

Die Wahrscheinlichkeit eines guten Behandlungsergebnisses nach einem Schlaganfall (mRS 0-1 an Tag 90/180) nahm unabhängig vom Alter in allen Altersgruppen (p-Wert der Interaktion 0,0203) bei frühem Behandlungsbeginn zu und war mit einem größeren Nutzen verbunden.

Die Wirkung der Alteplase-Behandlung war bei Patienten bis 80 Jahren [mittlere Behandlungsverzögerung 4,1 Stunden: 990/2512 (39 %) mit Alteplase behandelte Patienten vs. 853/2515 (34 %) Patienten in der Kontrollgruppe erzielten ein gutes Behandlungsergebnis an Tag 90/180; OR 1,25, 95 %-KI 1,10-1,42] ähnlich wie bei jenen über 80 Jahren [mittlere Behandlungsverzögerung 3,7 Stunden: 155/879 (18 %) mit Alteplase behandelte Patienten vs. 112/850 (13 %) Patienten in der Kontrollgruppe erzielten ein gutes Behandlungsergebnis; OR 1,56, 95 %-KI 1,17-2,08].

Bei Patienten über 80 Jahren, die bis zu 3 Stunden nach dem Ereignis mit Alteplase behandelt wurden, wurde ein gutes Behandlungsergebnis bei 55/302 (18,2 %) im Vergleich zu 30/264 (11,4 %) in der Kontrollgruppe erzielt (OR 1,86, 95 %-KI 1,11−3,13); bei jenen Patienten, die zwischen 3 und 4,5 Stunden nach dem Ereignis mit Alteplase behandelt wurden, war das Behandlungsergebnis bei 58/342 (17,0 %) gut, im Vergleich zu 50/364 (13,7 %) in der Kontrollgruppe (OR 1,36, 95%-KI 0,87- 2,14).

Eine parenchymatöse Blutung Typ 2 trat innerhalb von 7 Tagen bei 231 (6,8 %) der 3.391 mit Alteplase behandelten Patienten auf; in der Kontrollgruppe lag die Zahl bei 44 (1,3 %) von 3.365 Patienten (OR 5,55, 95 %-KI 4,01-7,70).

Eine parenchymatöse Blutung Typ 2 mit tödlichem Ausgang trat innerhalb von 7 Tagen bei 91 (2,7 %) der mit Alteplase behandelten Patienten auf; in der Kontrollgruppe lag die Zahl bei 13 (0,4 %) Patienten (OR 7,14, 95 %-KI 3,98-12,79).

Bei Patienten über 80 Jahren, die mit Alteplase behandelt wurden, trat eine intrakranielle Blutung mit tödlichem Ausgang innerhalb von 7 Tagen bei 32/879 (3,6 %) auf, im Vergleich zu 4/850 (0,5 %) in der Kontrollgruppe (OR 7,95, 95 %-KI 2,79-22,60).

Das SITS-ISTR-Register umfasst 8.658 Patienten > 80 Jahren, die < 4,5 Stunden nach Auftreten eines Schlaganfalls behandelt wurden. Hieraus wurden die Daten von 2.157 Patienten, die > 3 bis 4,5 Stunden nach Auftreten eines Schlaganfalls behandelt wurden mit denen von 6.501 Patienten, die < 3 Stunden behandelt wurden, verglichen.

Die funktionelle Unabhängigkeit (mRS-Score 0-2) nach 3 Monaten betrug 36 bzw. 37 % (adjustierte OR 0,79, 95 %-KI 0,68-0,92), die Mortalität lag bei 29.0 % bzw. 29,6 % (adjustierte OR 1,10, 95 %-KI 0,95-1,28) und sICH (gemäß SITS-MOST-Definition) traten bei 2,7 % bzw. 1,6 % (adjustierte OR 1,62, 95 %-KI 1,12-2,34) auf.

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 Schlaganfallsymptome 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 ischämischem 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 (Plasma-Clearance 550-680 ml/Minute). Unter physiologischen Bedingungen ist der Großteil der Alteplase im Blutkreislauf an einen Inhibitor gebunden. Die hepatische Clearance von Alteplase wird durch das Vorkommen anderer Proteine, einschließlich Alteplase-Inhibitoren, nicht beeinflusst. Komplexe aus Alteplase und ihrem Inhibitor werden wie freie Alteplase eliminiert. 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 $t_{1/2\beta}$ von etwa 40 Minuten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Untersuchungen an trächtigen Tieren ergaben nach intravenöser Infusion pharmakologisch wirksamer Dosen keine teratogene Wirkung. Bei Kaninchen führten Tagesdosen über 3 mg/kg Körpergewicht zu Embryotoxizität (Embryoletalität, Wachstumsverzögerung). Bei Ratten wurde bei Dosen bis zu 10 mg/kg/Tag kein Einfluss auf die peri- und postnatale Entwicklung oder auf Fruchtbarkeitsparameter beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Arginin

Phosphorsäure (E 338) (für pH Einstellung)

Polysorbat 80 (E 433)

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Die entsprechend den Angaben hergestellte gebrauchsfertige Lösung kann mit steriler 0,9%iger Kochsalzlösung (9 mg/ml) bis zu einer minimalen Konzentration von 0,2 mg Alteplase pro ml weiter verdünnt werden.

Eine weitere Verdünnung, die Verwendung von Wasser für Injektionszwecke zur Verdünnung sowie generell die Verwendung kohlenhydrathaltiger Infusionslösungen – wie z. B. Glukose – werden nicht empfohlen, da bei diesen Verdünnungen vermehrt Trübungen der gebrauchsfertig zubereiteten Lösung beobachtet werden.

Actilyse sollte nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt und nicht gleichzeitig über denselben Zugang gegeben werden (auch nicht mit Heparin).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen

Entsprechend der im jeweiligen Importland festgelegten Haltbarkeitsdauer.

Gebrauchsfertig zubereitete Lösung

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

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel direkt nach Rekonstitution angewendet werden.

Sofern keine sofortige Anwendung erfolgt, liegen Lagerungszeit und Lagerungsbedingungen der gebrauchsfertig zubereiteten Lösung in der Verantwortung des Anwenders und sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C sein.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsprechend der im Importland festgelegten Aufbewahrungsbedingungen.

Lagerungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver

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

Überleitungskanüle (*nur bei den Packungsgrößen zu 20 mg und 50 mg enthalten*)

Packungsgrößen

10 mg:

1 Durchstechflasche mit 467 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
1 Durchstechflasche mit 10 ml Lösungsmittel

20 mg:

1 Durchstechflasche mit 933 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
1 Durchstechflasche mit 20 ml Lösungsmittel
1 Überleitungskanüle

50 mg:

1 Durchstechflasche mit 2.333 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
1 Durchstechflasche mit 50 ml Lösungsmittel
1 Überleitungskanüle

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Für die Rekonstitution einer Endkonzentration von 1 mg Alteplase pro ml wird das gesamte Volumen des mitgelieferten Lösungsmittels in die Durchstechflasche mit dem Actilyse-Pulver überführt. Hierfür muss die in den Packungsgrößen zu 20 mg und 50 mg enthaltene Überleitungskanüle verwendet werden. Bei der Durchstechflasche zu 10 mg sollte eine Spritze verwendet werden.

Für die Rekonstitution einer Endkonzentration von 2 mg Alteplase pro ml wird nur die Hälfte des verfügbaren Volumens an Lösungsmittel verwendet (siehe Tabelle unten). In diesen Fällen muss für den Transfer der benötigten Lösungsmittelmenge in die Durchstechflasche mit dem Actilyse – Pulver immer eine Spritze verwendet werden.

Der Inhalt einer Durchstechflasche Actilyse-Pulver (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:

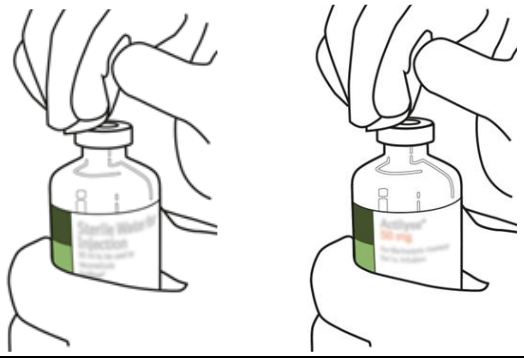
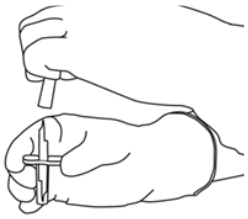
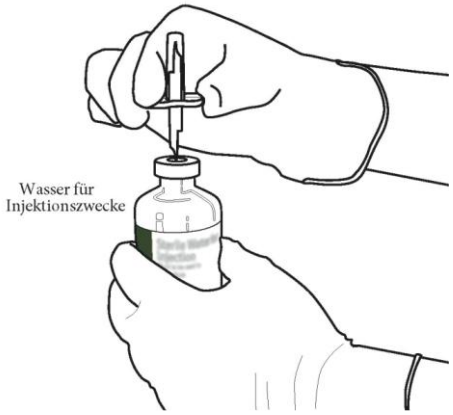
Actilyse Trockensubstanz	10 mg	20 mg	50 mg
(a) Menge Wasser für Injektionszwecke zur Auflösung von Actilyse-Trockensubstanz	10 ml	20 ml	50 ml
Endgültige Konzentration:	1 mg Alteplase/ml	1 mg Alteplase/ml	1 mg Alteplase/ml
(b) Menge Wasser für Injektionszwecke zur Auflösung von Actilyse-Trockensubstanz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

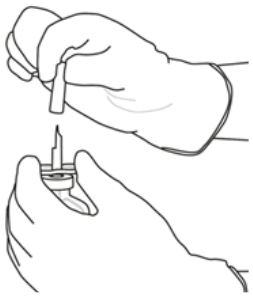
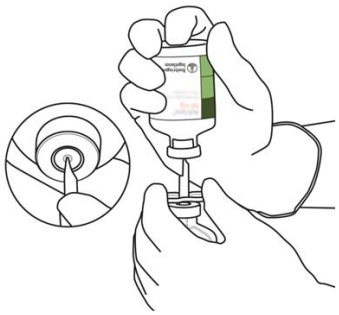
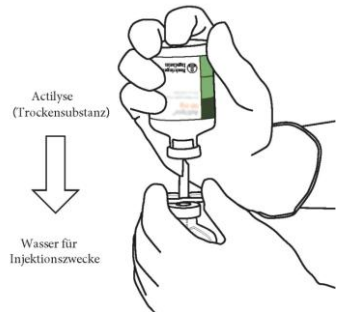
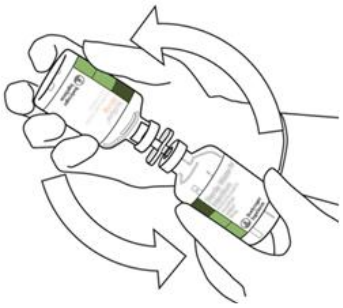
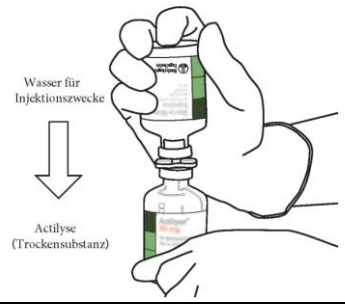
Die gebrauchsfertig zubereitete Lösung sollte intravenös verabreicht werden. Die 1 mg/ml gebrauchsfertig zubereitete Lösung kann mit steriler 0,9%iger Kochsalzlösung (9 mg/ml) bis zu einer minimalen Konzentration von 0,2 mg/ml weiter verdünnt werden. Eine auftretende Trübung der gebrauchsfertig zubereiteten Lösung kann bei weiterer Verdünnung nicht ausgeschlossen werden. Eine weitere Verdünnung der 1 mg/ml gebrauchsfertig zubereiteten Lösung mit Wasser für Injektionszwecke sowie generell die Verwendung kohlenhydrathaltiger Infusionslösungen – wie z. B. Glukose – wird nicht empfohlen, da bei diesen Verdünnungen vermehrt Trübungen der gebrauchsfertig zubereiteten Lösung beobachtet werden. Actilyse sollte nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt und nicht gleichzeitig über denselben Zugang gegeben werden (auch nicht mit Heparin).

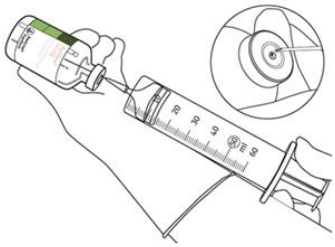
Inkompatibilitäten siehe Abschnitt 6.2.

Die gebrauchsfertig zubereitete Lösung ist nur zur einmaligen Verwendung bestimmt. Nicht verwendete 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 Alkoholtupfer ab.	
4	Nehmen Sie die Überleitungskanüle* aus ihrer Verpackung. Die Überleitungskanüle 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 Überleitungskanüle vertikal durch die Mitte des Gummistopfens, ohne die Kanüle zu drehen.	

6	Halten Sie die Durchstechflasche mit Wasser für Injektionszwecke und die Überleitungskanüle mit einer Hand an den beiden seitlichen Griffplatten fest. Nehmen Sie die zweite Schutzkappe von der Überleitungskanüle ab.	
7	Halten Sie die Durchstechflasche mit dem Wasser für Injektionszwecke und die Überleitungskanüle mit einer Hand an den beiden seitlichen Griffplatten fest. Halten Sie die Durchstechflasche mit der Actilyse-Trockensubstanz senkrecht über die Überleitungskanüle und platzieren Sie die Spitze der Kanüle direkt in der Mitte des Gummistopfens. Drücken Sie die Durchstechflasche mit der Trockensubstanz von oben auf die Überleitungskanüle 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 Überleitungskanüle ab und entsorgen Sie diese.	
10	Schwenken Sie die Durchstechflasche mit der gebrauchsfertig zubereiteten 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 gebrauchsfertig zubereitete Lösung enthält 1 mg/ml Alteplase. Sie sollte klar und farblos bis leicht gelblich sein und keine Partikel enthalten.	
12	Entnehmen Sie die benötigte Menge ausschließlich mit Nadel und Spritze. Um ein Auslaufen zu vermeiden, sollte nicht die Einstichstelle der Überleitungskanüle verwendet werden.	
13	Die Lösung ist für den sofortigen Gebrauch bestimmt. Nicht verbrauchte Lösung ist zu entsorgen.	

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Orifarm GmbH

Fixheider Str. 4

51381 Leverkusen

Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z. Nr: 1-24717-P1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23.08.2017

10. STAND DER INFORMATION

April 2026

VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

20 mg:

1 Durchstechflasche mit 933 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
1 Durchstechflasche mit 20 ml Lösungsmittel
1 Überleitungskanüle

50 mg:

1 Durchstechflasche mit 2.333 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
1 Durchstechflasche mit 50 ml Lösungsmittel
1 Überleitungskanüle