

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Actilyse 2 mg polvere per soluzione iniettabile e per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 flaconcino di polvere contiene:  
2 mg di alteplase (corrispondenti a 1.160.000 UI)

Alteplase è prodotto con la tecnica del DNA ricombinante utilizzando la linea cellulare dell'ovaio dell'hamster cinese. L'attività specifica della sostanza di riferimento interna di alteplase è di 580.000 UI/mg. Ciò è stato confermato dal confronto con il secondo standard internazionale dell'OMS per t-PA. L'attività specifica di alteplase ha un valore compreso tra 522.000 e 696.000 UI/mg. Ogni flaconcino ricostituito fornisce 2 mg di alteplase.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile e per infusione.

La polvere si presenta come un liofilizzato da incolore a giallo chiaro. La preparazione ricostituita è una soluzione trasparente, da incolore a giallo chiaro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento trombolitico di cateteri venosi centrali occlusi, inclusi quelli utilizzati per emodialisi  
Il flaconcino da 2 mg è la sola confezione di alteplase raccomandata per l'uso in questa indicazione.

#### 2 Posologia e modo di somministrazione

Actilyse deve essere somministrato il più precocemente possibile dopo l'occlusione. Seguire le seguenti linee guida per il dosaggio.

##### Posologia

Una dose di alteplase fino a 2 mg instillata in un catetere venoso centrale occluso fino a 2 volte per ogni occlusione può essere utilizzata per ripristinare la funzionalità di accessi, cateteri a lume singolo e multiplo inclusi quelli utilizzati per emodialisi, non funzionanti a causa di occlusione trombotica.

Per l'utilizzo in questa indicazione si raccomanda la ricostituzione fino ad una concentrazione finale di alteplase pari a 1 mg per ml. Nei pazienti con peso corporeo di 30 kg o più, deve essere instillata una dose totale fino a 2 mg di alteplase in 2 ml di soluzione ricostituita nel catetere venoso centrale occluso.

Nei pazienti di peso inferiore a 30 kg il volume di soluzione ricostituita da instillare nel catetere venoso centrale occluso deve corrispondere al 110% del volume del lume interno del catetere. La dose

totale di alteplase per ogni instillazione non deve superare i 2 mg. Cioè per un catetere con volume interno di 1,0 ml la dose totale di Actilyse deve essere di 1,1 mg in un volume di 1,1 ml.

#### *Ripetizione della somministrazione*

Se la funzionalità del catetere venoso centrale occluso non è ristabilita entro 120 minuti dopo la prima dose, si può instillare una seconda dose di pari quantità.

#### *Popolazione pediatrica*

La popolazione pediatrica rientra nello schema posologico generale descritto sopra.

#### Metodo di pulizia del catetere

La soluzione ricostituita deve essere instillata nel catetere venoso centrale occluso ed è intesa per uso immediato.

Solo i flaconcini da 2 mg di alteplase sono indicati per l'uso in questa indicazione. Per le istruzioni sulla ricostituzione del prodotto prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

1. Ricostituire il contenuto di un flaconcino per iniezione a concentrazione finale di 1 mg di alteplase per ml. Per i cateteri con un volume del lume superiore a 2 ml, la soluzione ricostituita può essere ulteriormente diluita con una soluzione iniettabile sterile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) fino al volume desiderato. Cioè per un catetere con volume interno di 2,5 ml la dose totale di Actilyse deve essere di 2,0 mg in un volume di 2,5 ml.
2. Instillare la dose appropriata di Actilyse nel catetere venoso centrale occluso.
3. Dopo 30 minuti di tempo di permanenza, valutare la funzionalità del catetere provando ad aspirare il sangue. Se il catetere è pervio, leggere lo step 6. Se il catetere è occluso, leggere lo step 4.
4. Dopo 120 minuti, valutare la funzionalità del catetere provando ad aspirare il sangue ed il contenuto del catetere. Se il catetere è pervio, leggere lo step 6. Se il catetere fosse occluso, leggere lo step 5.
5. Se la funzionalità del catetere non viene ristabilita dopo la prima dose, può essere instillata una seconda dose di pari quantità. Ripetere la procedura dallo step 1. Se dopo la seconda dose di alteplase la funzionalità del catetere non è stata ristabilita, prendere in considerazione la sostituzione del catetere.
6. Se la funzionalità del catetere è stata ristabilita, aspirare 4-5 ml di sangue nei pazienti che pesano 10 kg o più o 3 ml nei pazienti con peso corporeo inferiore a 10 kg per rimuovere Actilyse e il coagulo residuo e irrigare delicatamente il catetere con una soluzione iniettabile sterile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%).

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Si deve scegliere con attenzione la confezione appropriata di alteplase in accordo all'utilizzo previsto. Il flaconcino da 2 mg di alteplase non è indicato per l'uso nell'infarto miocardico acuto, nell'embolia polmonare acuta o nell'ictus ischemico acuto (a causa del rischio di sottodosaggio massivo). Solo i flaconcini da 20 o 50 mg sono indicati per l'uso in tali indicazioni.

### Instillazione concomitante di eparina

L'instillazione concomitante di eparina con alteplase non ha dimostrato di migliorare la velocità di ripresa della funzionalità del catetere e non è raccomandata. Se l'eparina è considerata necessaria per prevenire la riocclusione, deve essere instillata separatamente dopo che la funzionalità del catetere sia stata ristabilita.

### Danno alle pareti vascolari e collasso dei cateteri

Il cattivo funzionamento del catetere può essere causato da una varietà di condizioni diverse dalla formazione di trombi, come il mal posizionamento del catetere, deterioramento meccanico, costrizione da parte di una sutura, deposito di lipidi o di precipitato di medicinali all'interno del lume del catetere. A causa del rischio di danno alle pareti vascolari o di collasso dei cateteri a parete morbida, non si deve effettuare un'aspirazione vigorosa durante i tentativi di risolvere l'occlusione del catetere. Quando alteplase viene instillato nel catetere, deve essere evitata un'eccessiva pressione, poiché può causare la rottura del catetere o l'espulsione del coagulo nella circolazione.

È necessaria particolare cautela se per l'applicazione sono utilizzate siringhe di piccolo volume ( $\leq 1$  ml), specialmente se sono utilizzati cateteri di piccolo volume, come avviene tipicamente nella popolazione pediatrica.

### Sanguinamento

Il sanguinamento è la reazione avversa più frequente associata a tutti i trombolitici in tutte le indicazioni approvate. Alteplase non è stato studiato in pazienti con cateteri occlusi noti per essere a rischio di eventi di sanguinamento che possono essere associati all'uso di trombolitici. È necessaria cautela nei pazienti con sanguinamento interno in corso o che abbiano affrontato una qualsiasi delle seguenti condizioni nelle 48 ore prima dell'inizio dell'installazione: intervento chirurgico, parto, biopsia percutanea di un organo o dei tessuti profondi o iniezione in vasi non comprimibili. Inoltre è necessaria cautela nei pazienti con trombocitopenia, altri disturbi emostatici (inclusi quelli conseguenti a grave malattia epatica o renale) o qualsiasi condizione per cui il sanguinamento costituisca un rischio significativo o possa essere particolarmente difficoltoso da gestire a causa della sua localizzazione, o nei pazienti ad elevato rischio di complicazioni emboliche (ad es. trombosi venosa nella regione del catetere). Morte e disabilità permanente sono state riportate in pazienti in cui si sia verificato ictus ed altri episodi di grave sanguinamento durante il trattamento con dosi farmacologiche di trombolitico. Qualora il sanguinamento grave si verifichi in una regione critica (ad es. intracranica, gastrointestinale, retroperitoneale, pericardica) il trattamento con alteplase deve essere interrotto ed il medicinale rimosso dal catetere.

### Infezione

L'utilizzo di alteplase in pazienti i cui cateteri siano occlusi da trombi infetti può determinare il rilascio di microorganismi nella circolazione sistemica e portare a sepsi. Come in tutte le procedure di cateterizzazione, si deve prestare attenzione per mantenere le condizioni asettiche ed instaurare un trattamento antibiotico appropriato come necessario.

### Ipersensibilità:

La formazione di anticorpi in pazienti che ricevono una o più dosi di alteplase per il ripristino di cateteri venosi centrali occlusi non è stata studiata. Le reazioni di ipersensibilità associate all'instillazione di alteplase possono essere causate dal principio attivo alteplase o da uno qualsiasi degli eccipienti.

Qualora si sviluppi una reazione di ipersensibilità severa, sospendere l'instillazione ed adottare immediatamente opportuna terapia.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi formali di interazione con Actilyse.

#### Medicinali che influenzano la coagulazione / funzione piastrinica

Il rischio di emorragie aumenta se vengono somministrati derivati cumarinici, anticoagulanti orali, inibitori dell'aggregazione piastrinica, eparina non frazionata o eparina a basso peso molecolare (LMWH) o altri farmaci che inibiscono la coagulazione (prima, durante o entro le prime 24 ore dopo il trattamento con Actilyse).

#### ACE inibitori

Il trattamento concomitante con ACE inibitori può aumentare il rischio di reazioni di ipersensibilità.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

I dati sull'impiego di alteplase in donne in gravidanza sono limitati. Gli studi preclinici effettuati con alteplase a dosi superiori a quelle umane hanno mostrato immaturità fetale e/o embriotossicità, secondarie all'attività farmacologica nota del medicinale. Alteplase non è considerato teratogeno (vedere paragrafo 5.3).

Nei casi di malattia acuta e pericolosa per la vita i benefici attesi devono essere valutati rispetto ai potenziali rischi.

#### Allattamento

Non è noto se alteplase sia escreto nel latte materno ed esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di alteplase nel latte di animali.

Quando Actilyse è utilizzato in donne che stanno allattando bisogna esercitare cautela e decidere se l'allattamento debba essere sospeso per le prime 24 ore successive all'uso di Actilyse.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sulla fertilità associati all'uso di Actilyse. Gli studi preclinici effettuati con alteplase non hanno mostrato effetti avversi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

### **7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non pertinente.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse di seguito elencate sono classificate per frequenza e classe di organi e sistemi. La frequenza è definita in accordo alla seguente convenzione: Molto comune ( $\geq 1/10$ ), Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Molto raro ( $< 1/10.000$ ), Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Negli studi clinici sul trattamento dei cateteri occlusi con Actilyse sono state osservate le seguenti reazioni avverse:

Classe	Reazione avversa
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
non comune	sepsi
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
non comune	complicazioni correlate al catetere
raro	piressia

Con la somministrazione sistemica di alteplase (cioè ad alte dosi nelle indicazioni tromboemboliche), sono state riportate le seguenti reazioni avverse dose-indipendenti:

<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
raro	reazioni di ipersensibilità (es. eruzione cutanea, orticaria, broncospasmo, angioedema, ipotensione, shock)*
molto raro	anafilassi grave

\* Vedere paragrafi 4.4 e 4.5.

In linea di massima, tutti gli effetti indesiderati riscontrati con l'uso sistemico di Actilyse (utilizzando i flaconcini da 20 o 50 mg di alteplase, vedere i rispettivi RCP) possono verificarsi anche durante il trattamento dei cateteri occlusi nei casi in cui Actilyse (2 mg di alteplase) raggiunga la circolazione sistemica (ad es. emorragia, embolia, reazioni di ipersensibilità, diminuzione della pressione sanguigna, nausea, vomito, aumento della temperatura corporea). Tuttavia i dati farmacocinetici indicano che non si raggiungono concentrazioni plasmatiche fisiologicamente rilevanti utilizzando questo dosaggio.

Invece i disturbi del sistema immunitario possono essere considerati dose-indipendenti e pertanto sono stati tratti dalla somministrazione sistemica; tuttavia non sono stati osservati disturbi del sistema immunitario negli studi clinici con Actilyse da 2 mg.

#### Popolazione pediatrica

Sulla base dei dati degli studi clinici, il profilo di sicurezza per l'uso nei bambini è paragonabile a quello osservato negli adulti.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite i sistemi nazionali di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 9 **Sovradosaggio**

### Sintomi

Nonostante la relativa fibrino-specificità, si può verificare in caso di sovradosaggio una riduzione clinicamente significativa del fibrinogeno e di altri componenti emocoagulativi.

### Terapia

Nella maggior parte dei casi è sufficiente attendere la rigenerazione fisiologica di questi fattori una volta terminata la terapia con Actilyse. Tuttavia qualora si verifichi una grave emorragia, si raccomanda l'infusione di plasma congelato fresco e, se necessario, possono essere somministrati antifibrinolitici sintetici.

## 5. **PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### 5.1 **Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agente antitrombotico, codice ATC: B01AD02

### Meccanismo d'azione

Alteplase è un attivatore tissutale umano ricombinante del plasminogeno, una glicoproteina che attiva il plasminogeno direttamente in plasmina. Quando viene somministrato per via endovenosa, alteplase rimane relativamente inattivo nel sistema circolatorio. Una volta legato alla fibrina, è attivato, inducendo la conversione di plasminogeno in plasmina che porta alla dissoluzione del coagulo di fibrina.

#### Effetti farmacodinamici

A causa della sua fibrinospecificità relativa, alteplase a una dose di 100 mg provoca una riduzione modesta dei livelli di fibrinogeno circolante a circa il 60 % a 4 ore, che ritornano generalmente a oltre l'80 % dopo 24 ore. Plasminogeno e alfa-2-antiplasmina diminuiscono rispettivamente a circa il 20 % e 35 % dopo 4 ore e aumentano di nuovo a oltre l'80 % a 24 ore. Una marcata e prolungata diminuzione del livello di fibrinogeno circolante è stata osservata solo in pochi pazienti.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### *Cateteri venosi centrali occlusi, inclusi quelli utilizzati per emodialisi*

In due studi clinici più di 1.100 pazienti principalmente adulti con cateteri venosi centrali funzionanti in modo improprio sono stati trattati con alteplase. La percentuale di ripristino della funzionalità del catetere era compresa tra 74% e 77% dopo una dose e tra 87% e 90% dopo due dosi di alteplase. In studi effettuati con cateteri per emodialisi utilizzando il tempo di permanenza compreso tra  $\geq 2$  ore e la dialisi successiva sono state riportate percentuali di recupero confrontabili.

##### Popolazione pediatrica

In uno studio effettuato su 310 bambini la percentuale totale di recupero della funzionalità del catetere era pari all'83% dopo fino a due dosi di alteplase ed era simile a quella osservata negli adulti. Un totale di 432 pazienti di età inferiore a 17 anni ha ricevuto una dose fino a 2 mg di alteplase per un massimo di due somministrazioni in studi pivotal di clearance del catetere. I risultati complessivi di sicurezza ed efficacia erano simili nei pazienti pediatrici e in quelli adulti.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Alteplase è rapidamente eliminato dal compartimento sanguigno ed è metabolizzato prevalentemente a livello epatico (clearance plasmatica 550-680 ml/min). In condizioni fisiologiche, la maggior parte di alteplase in circolo è legata a inibitori. La clearance epatica di alteplase non è ostacolata dalla presenza di altre proteine, inclusi inibitori di alteplase. I complessi di alteplase e dei suoi inibitori sono eliminati come alteplase libero. La rilevante emivita plasmatica  $t_{1/2}$  alfa è di 4-5 minuti: dopo 20 minuti è presente nel plasma meno del 10% della quantità iniziale. Per quanto riguarda la quantità rimanente in un compartimento profondo, è stata misurata una emivita  $t_{1/2}$  beta di circa 40 minuti.

Quando alteplase è instillato per ristabilire la funzionalità di cateteri venosi centrali occlusi nel rispetto delle istruzioni, non è atteso che i livelli di alteplase circolanti nel plasma raggiungano concentrazioni farmacologiche. In seguito a somministrazione di una dose di 2 mg di alteplase in bolo direttamente nella circolazione sistemica (piuttosto che nel catetere), si prevede che la concentrazione di alteplase in circolo torni a livelli non rilevabili entro 30-60 minuti.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi di tossicità subcronica effettuati su ratto e scimmie marmoset non sono stati osservati effetti indesiderati inattesi. Nei test di mutagenesi non è stato osservato potenziale mutageno.

Negli animali in gravidanza non sono stati osservati effetti teratogeni dopo infusione endovenosa di dosi farmacologicamente efficaci. Nei conigli l'embriotossicità (embriofetale, ritardo della crescita) è stata indotta da dosi superiori a 3 mg/kg/giorno. Nei ratti trattati con dosi fino a 10 mg/kg/giorno non sono stati osservati effetti sullo sviluppo peri-postnatale o sui parametri di fertilità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **1 Elenco degli eccipienti**

#### Polvere:

Arginina

Acido fosforico (per aggiustamento del pH)

Polisorbato 80

### **6.2 Incompatibilità**

La soluzione ricostituita può essere diluita con soluzione iniettabile sterile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) fino a una concentrazione minima di 0,2 mg di alteplase per ml dato che non si può escludere il presentarsi di torbidità nella soluzione ricostituita.

Un' ulteriore diluizione, l'uso di acqua per preparazioni iniettabili per la diluizione o in generale, l'uso di soluzioni di carboidrati per infusione, ad es. destrosio, non sono raccomandati per l'aumentata formazione di torbidità nella soluzione ricostituita.

Actilyse non deve essere miscelato con altri medicinali (neanche con eparina).

### **6.3 Periodo di validità**

#### Flaconcini non aperti

3 anni

#### Soluzione ricostituita

È stato dimostrato che la soluzione ricostituita è stabile per 24 ore a 2°C – 8°C e per 8 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a 2°C – 8°C.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

#### Polvere:

Flaconcini di vetro sterile da 2 ml, con tappo in gomma butile grigia siliconata sterile, sigillati con capsula di alluminio/plastica flip-off.

#### Confezioni:




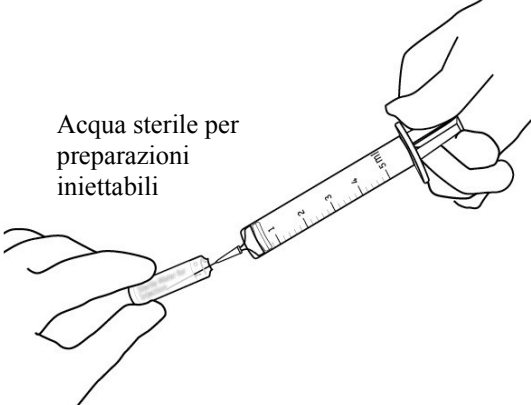
5 flaconcini contenenti 93 mg di polvere per soluzione iniettabile e per infusione

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

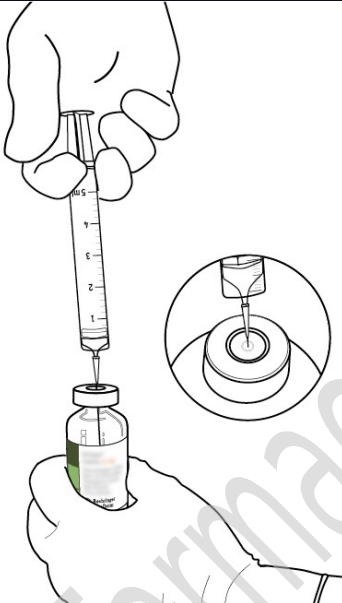
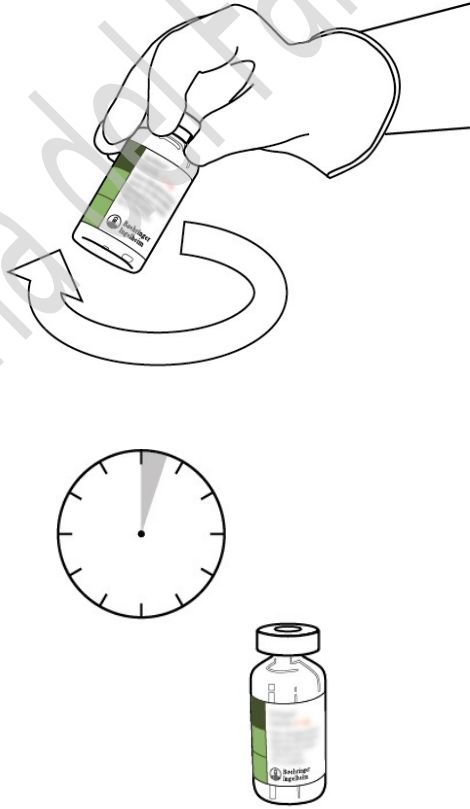
Il flaconcino da 2 mg di alteplase non è indicato per l'uso nell'infarto miocardico, nell'embolia polmonare acuta o nell'ictus ischemico acuto (a causa del rischio di sottodosaggio massivo). Solo i flaconcini da 20 o 50 mg sono indicati per l'uso in tali indicazioni.

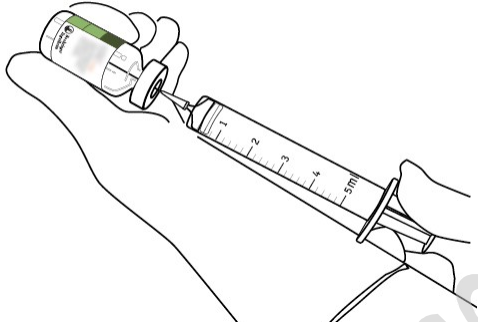
Il flaconcino da 2 mg (fornito con una eccedenza ) viene disciolto con 2,2 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili per ottenere una concentrazione finale di 1 mg di alteplase per ml.

Istruzioni per la ricostituzione di Actilyse

1	Ricostituire subito prima della somministrazione.	
2	Rimuovere il tappo protettivo del flaconcino contenente Actilyse sostanza secca sollevandolo con il pollice.	
3	Strofinare la parte superiore in gomma del flaconcino con una salviettina imbevuta d'alcool.	
4	Aspirare 2,2 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili mediante una siringa con un'adeguata precisione di misura in condizioni asettiche.	<p data-bbox="837 1653 1024 1742">Acqua sterile per preparazioni iniettabili</p> 



5	<p>Trasferire i 2,2 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili nel flaconcino di Actilyse introducendo l'ago verticalmente nel centro del tappo in gomma e dirigendo il flusso del diluente nella polvere.</p>	
6	<p>Prendere il flaconcino contenente Actilyse ricostituito e ruotarlo delicatamente per sciogliere l'eventuale polvere rimanente, ma non agitarlo in quanto può formarsi della schiuma.</p> <p>Se sono presenti bolle, lasciare la soluzione riposare per alcuni minuti per permettere loro di scomparire.</p>	
7	<p>La soluzione ricostituita contiene 1 mg/ml di alteplase. Deve essere trasparente e da incolore a giallo chiaro e non deve contenere particelle.</p>	

8	Prelevare la quantità necessaria usando un ago e una siringa.	
9	Usare immediatamente. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.	

La soluzione ricostituita deve quindi essere instillata nel catetere venoso centrale occluso. Può essere ulteriormente diluita con una soluzione sterile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per preparazioni iniettabili fino ad una concentrazione minima di 0,2 mg/ml dato che non si può escludere il presentarsi di torbidità nella soluzione ricostituita. Una ulteriore diluizione della soluzione ricostituita da 1 mg/ml con acqua sterile per preparazioni iniettabili o in generale, l'uso di soluzioni di carboidrati per infusione, ad es. destrosio, non è raccomandato per l'aumentata formazione di torbidità nella soluzione ricostituita. Actilyse non deve essere miscelato ad altri medicinali nello stesso catetere (neanche con eparina).

Per le incompatibilità vedere paragrafo 6.2.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Via Vezza d'Oglio, 3  
20139 Milano

## 8. NUMERI DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n°026533099 “2 mg polvere per soluzione iniettabile e per infusione” 5 flaconcini in vetro da 2 mg polvere.

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

17.07.2019 / 01.10.2015

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Actilyse 20 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile e per infusione  
Actilyse 50 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile e per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 flaconcino di polvere contiene rispettivamente:  
20 mg di alteplase (corrispondenti a 11.600.000 UI) o  
50 mg di alteplase (corrispondenti a 29.000.000 UI)

Alteplase è prodotto con la tecnica del DNA ricombinante utilizzando la linea cellulare dell'ovaio dell'hamster cinese. L'attività specifica della sostanza di riferimento interna di alteplase è di 580.000 UI/mg. Ciò è stato confermato dal confronto con il secondo standard internazionale dell'OMS per t-PA. L'attività specifica di alteplase ha un valore compreso tra 522.000 e 696.000 UI/mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile e per infusione.

La polvere si presenta come un liofilizzato da incolore a giallo chiaro. La preparazione ricostituita è una soluzione trasparente, da incolore a giallo chiaro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### Trattamento trombolitico nell'infarto miocardico acuto

- regime di somministrazione in 90 minuti (accelerato) (vedere paragrafo 4.2): nei pazienti in cui il trattamento può essere iniziato entro 6 ore dall'insorgenza della sintomatologia.
- regime di somministrazione in 3 ore (vedere paragrafo 4.2): nei pazienti in cui il trattamento può essere iniziato tra 6 e 12 ore dall'insorgenza della sintomatologia purché la diagnosi sia stata confermata.

Actilyse ha dimostrato di ridurre la mortalità a 30 giorni nei pazienti con infarto miocardico acuto.

##### Trattamento trombolitico nell'embolia polmonare massiva acuta con compromissione emodinamica

Ove possibile, la diagnosi deve essere confermata con metodi oggettivi quali angiografia polmonare o non invasivi come la scintigrafia polmonare. Non è evidenziata riduzione della mortalità e della morbilità tardiva associata ad embolia polmonare.

##### Trattamento fibrinolitico dell'ictus ischemico acuto

Il trattamento deve essere iniziato il prima possibile entro 4,5 ore dall'insorgenza dei sintomi dell'ictus e dopo aver escluso la presenza di emorragia intracranica mediante appropriate metodiche di imaging (ad es. tomografia computerizzata del cranio o altra metodica di imaging che evidenzia la presenza di

un'emorragia). L'effetto del trattamento è tempo-dipendente; pertanto un trattamento precoce aumenta la probabilità di un esito favorevole.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Actilyse deve essere somministrato il più precocemente possibile dall'insorgenza dei sintomi. Seguire le seguenti linee guida per il dosaggio.

##### Infarto miocardico acuto

###### *Posologia*

a) Regime di somministrazione in 90 minuti (accelerato) nei pazienti con infarto miocardico acuto, nei quali il trattamento può essere iniziato entro 6 ore dall'insorgenza della sintomatologia.

Nei pazienti con peso corporeo  $\geq 65$  kg:

	Volume da somministrare in base alla concentrazione di alteplase	
	1 mg/ml	2 mg/ml
15 mg come bolo endovenoso, immediatamente seguito da	15 ml	7,5 ml
50 mg come infusione endovenosa a velocità costante nei primi 30 minuti, immediatamente seguita da	50 ml	25 ml
35 mg come infusione endovenosa a velocità costante nei successivi 60 minuti, fino alla dose massima totale di 100 mg	35 ml	17,5 ml

Nei pazienti con peso corporeo  $<65$  kg la dose totale va aggiustata come segue:

	Volume da somministrare in base alla concentrazione di alteplase	
	1 mg/ml	2 mg/ml
15 mg come bolo endovenoso, immediatamente seguito da	15 ml	7,5 ml
0,75 mg/kg peso corporeo come infusione endovenosa a velocità costante nei primi 30 minuti, immediatamente seguita da	0,75 ml/kg peso corporeo	0,375 ml/kg peso corporeo
0,5 mg/kg peso corporeo come infusione endovenosa a velocità costante nei successivi 60 minuti	0,5 ml/kg peso corporeo	0,25 ml/kg peso corporeo

b) Regime di somministrazione in 3 ore, per i pazienti con infarto miocardico acuto, nei quali il trattamento può essere iniziato nel periodo compreso tra 6 e 12 ore dopo l'insorgenza della sintomatologia.

Nei pazienti con peso corporeo  $\geq 65$  kg:

	Volume da somministrare in base alla concentrazione di alteplase	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg come bolo endovenoso, immediatamente seguito da	10 ml	5 ml
50 mg come infusione endovenosa a velocità costante nella prima ora, immediatamente seguita da	50 ml	25 ml
40 mg come infusione endovenosa a velocità costante nelle successive 2 ore, fino ad una dose massima totale di 100 mg	40 ml	20 ml

Nei pazienti con peso corporeo  $<65$  kg:

	Volume da somministrare in base alla concentrazione di alteplase	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg come bolo endovenoso, immediatamente seguito da	10 ml	5 ml
un'infusione endovenosa a velocità costante nelle successive 3 ore fino ad una dose massima totale di 1,5 mg/kg di peso corporeo	1,5 ml/kg peso corporeo	0,75 ml/kg peso corporeo

*Terapia aggiuntiva:* La terapia antitrombotica aggiuntiva è raccomandata in accordo alle attuali linee guida internazionali di trattamento relative alla gestione dei pazienti con infarto miocardico con elevazione del tratto ST.

#### *Modo di somministrazione*

La soluzione ricostituita deve essere somministrata per via endovenosa ed è per uso immediato. I flaconcini di alteplase da 2 mg non sono autorizzati per questa indicazione. Per le istruzioni prima della ricostituzione/somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

#### Embolia polmonare acuta massiva

#### *Posologia*

Nei pazienti con peso corporeo  $\geq 65$  kg:

Una dose totale di 100 mg di alteplase deve essere somministrata in 2 ore. La maggior parte dell'esperienza di impiego del farmaco si riferisce al seguente regime di somministrazione:

	Volume da somministrare in base alla concentrazione di alteplase	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg come bolo endovenoso nei primi 1-2 minuti, immediatamente seguito da	10 ml	5 ml
90 mg come infusione endovenosa a velocità costante nelle successive due ore fino alla dose massima totale di 100 mg	90 ml	45 ml

Nei pazienti con peso corporeo <65 kg:

	Volume da somministrare in base alla concentrazione di alteplase	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg come bolo endovenoso nei primi 1-2 minuti, immediatamente seguito da	10 ml	5 ml
un'infusione endovenosa a velocità costante nelle successive 2 ore fino ad una dose massima totale di 1,5 mg/kg di peso corporeo	1,5 ml/kg peso corporeo	0,75 ml/kg peso corporeo

*Terapia aggiuntiva:* Dopo trattamento con Actilyse, la terapia con eparina deve essere iniziata (o ripresa) quando i valori dell'aPTT sono inferiori al doppio del limite superiore normale. L'infusione deve essere regolata per mantenere l'aPTT fra 50 – 70 secondi (da 1,5 a 2,5 volte il valore di riferimento).

#### *Modo di somministrazione*

La soluzione ricostituita deve essere somministrata per via endovenosa ed è per uso immediato. I flaconcini di alteplase da 2 mg non sono autorizzati per questa indicazione. Per le istruzioni prima della ricostituzione/somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

#### Ictus ischemico acuto

Il trattamento deve essere effettuato esclusivamente sotto la responsabilità ed il controllo di un medico addestrato ed esperto nella cura delle patologie neurovascolari, vedere i paragrafi 4.3 e 4.4.

Il trattamento con Actilyse deve essere iniziato il prima possibile entro 4,5 ore dall'insorgenza dei sintomi (vedere paragrafo 4.4). Oltre le 4,5 ore dall'insorgenza dei sintomi dell'ictus, il rapporto beneficio/rischio associato alla somministrazione di Actilyse è negativo e pertanto non deve essere somministrato (vedere paragrafo 5.1).

#### *Posologia*

La dose raccomandata totale è di 0,9 mg di alteplase/kg peso corporeo (massimo di 90 mg), iniziando con il 10% della dose totale come bolo endovenoso iniziale, immediatamente seguito dal resto della dose somministrata come infusione endovenosa per 60 minuti.

TABELLA POSOLOGICA PER L'ICTUS ISCHEMICO ACUTO

Utilizzando la concentrazione standard raccomandata di 1 mg/ml, il volume (ml) da somministrare è uguale al dosaggio raccomandato (mg)

Peso (kg)	Dose totale (mg)	Dose in bolo (mg)	Dose di infusione*
40	36,0	3,6	32,4
42	37,8	3,8	34,0
44	39,6	4,0	35,6
46	41,4	4,1	37,3
48	43,2	4,3	38,9
50	45,0	4,5	40,5
52	46,8	4,7	42,1
54	48,6	4,9	43,7
56	50,4	5,0	45,4
58	52,2	5,2	47,0
60	54,0	5,4	48,6
62	55,8	5,6	50,2
64	57,6	5,8	51,8
66	59,4	5,9	53,5
68	61,2	6,1	55,1
70	63,0	6,3	56,7
72	64,8	6,5	58,3
74	66,6	6,7	59,9
76	68,4	6,8	61,6
78	70,2	7,0	63,2
80	72,0	7,2	64,8
82	73,8	7,4	66,4
84	75,6	7,6	68,0
86	77,4	7,7	69,7
88	79,2	7,9	71,3
90	81,0	8,1	72,9
92	82,8	8,3	74,5
94	84,6	8,5	76,1
96	86,4	8,6	77,8
98	88,2	8,8	79,4
100+	90,0	9,0	81,0

\*somministrata nella concentrazione di 1 mg/ml per 60 min come infusione a velocità costante.

*Terapia aggiuntiva:* La sicurezza e l'efficacia di questo schema terapeutico con la somministrazione contemporanea di eparina o di inibitori dell'aggregazione delle piastrine come l'acido acetilsalicilico entro le prime 24 ore dall'insorgenza dei sintomi non sono state sufficientemente valutate. Pertanto, la somministrazione di eparina per via endovenosa o di inibitori dell'aggregazione delle piastrine come l'acido acetilsalicilico deve essere evitata nelle prime 24 ore dopo il trattamento con Actilyse per il maggior rischio di emorragia. Se l'eparina è richiesta per altre indicazioni (per esempio prevenzione della trombosi venosa profonda), la dose non deve eccedere le 10.000 UI al giorno, e deve essere somministrata per via sottocutanea.

*Modo di somministrazione*

La soluzione ricostituita deve essere somministrata per via endovenosa ed è per uso immediato. I flaconcini di alteplase da 2 mg non sono autorizzati per questa indicazione.

Per le istruzioni prima della ricostituzione/somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### Popolazione pediatrica

Vi è esperienza limitata sull'utilizzo di Actilyse nei bambini e negli adolescenti. Actilyse è controindicato per il trattamento dell'ictus ischemico acuto nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 16 anni (vedere paragrafo 4.3). La dose per adolescenti di età compresa tra 16 e 17 anni è uguale a quella utilizzata per gli adulti (vedere paragrafo 4.4 per le raccomandazioni relative alle tecniche di imaging da utilizzare in precedenza).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### Controindicazioni nell'infarto miocardico acuto, nell'embolia polmonare acuta massiva e nell'ictus ischemico acuto:

Actilyse è controindicato nei pazienti ad alto rischio di emorragia, ad esempio nei casi di:

- significativo disturbo della coagulazione in atto o negli ultimi 6 mesi
- diatesi emorragica nota
- pazienti che ricevono un trattamento efficace con un anticoagulante orale (ad esempio warfarin sodico con INR > 1,3) (vedere paragrafo 4.4)
- sanguinamento recente o in atto, grave o pericoloso
- storia di emorragia intracranica nota o sospetta
- emorragia subaracnoidea sospetta o condizioni cliniche successive ad emorragia subaracnoidea da aneurisma
- qualsiasi storia di danni al sistema nervoso centrale (come neoplasia, aneurisma, intervento chirurgico cerebrale o spinale)
- recente (meno di 10 giorni) massaggio cardiaco esterno traumatico, parto, puntura recente di un vaso sanguigno non comprimibile (ad esempio vena succlavia o giugulare)
- ipertensione arteriosa grave non controllata
- endocardite batterica, pericardite
- pancreatite acuta
- malattia ulcerosa del tratto gastroenterico documentata negli ultimi 3 mesi, varici esofagee, aneurisma arterioso, malformazioni venose o arteriose
- neoplasia con aumentato rischio di emorragie
- grave epatopatia, compresa insufficienza epatica, cirrosi, ipertensione portale (varici esofagee) ed epatite attiva
- intervento chirurgico maggiore o trauma grave negli ultimi 3 mesi.

#### Ulteriori controindicazioni nell'infarto miocardico acuto:

- qualsiasi storia nota di ictus emorragico o ictus di origine sconosciuta
- storia nota di ictus ischemico o di attacco ischemico transitorio (TIA) nei 6 mesi precedenti, eccetto ictus ischemico acuto corrente entro 4,5 ore.

#### Ulteriori controindicazioni nell'embolia polmonare acuta massiva:

- qualsiasi storia nota di ictus emorragico o ictus di origine sconosciuta
- storia nota di ictus ischemico o di attacco ischemico transitorio (TIA) nei 6 mesi precedenti eccetto ictus ischemico acuto corrente entro 4,5 ore.

#### Ulteriori controindicazioni nell'ictus ischemico acuto:



- insorgenza dei sintomi di attacco ischemico da più di 4,5 ore prima dell'inizio dell'infusione o sintomi il cui tempo di insorgenza non è noto e potenzialmente anteriore alle 4,5 ore precedenti (vedere paragrafo 5.1)
- deficit neurologico minore o sintomi in rapido miglioramento prima dell'inizio dell'infusione
- ictus di grave entità sulla base di valutazioni cliniche (es. NIHSS>25) e/o di adeguate tecniche di imaging
- convulsioni all'insorgenza dell'ictus
- evidenza di emorragia intracranica (ICH) all'esame TAC
- sintomi indicativi di emorragia subaracnoidea, anche se l'immagine alla TAC risulta negativa
- somministrazione di eparina entro le precedenti 48 ore ed un tempo di tromboplastina eccedente il normale limite superiore per il laboratorio
- pazienti con qualsiasi storia di ictus precedente e di diabete concomitante
- ictus negli ultimi 3 mesi
- conta piastrinica inferiore a 100.000/mm<sup>3</sup>
- pressione sistolica > 185 mm Hg o PA diastolica > 110 mm Hg, o terapia aggressiva (farmacoterapia per via endovenosa) necessaria per riportare la PA entro questi limiti
- glicemia <50 mg/dl o >400 mg/dl (<2,8 mM o >22,2 mM).

#### Utilizzo nei bambini e negli adolescenti

Actilyse non è indicato nel trattamento dell'ictus ischemico acuto nei bambini di età inferiore a 16 anni (per gli adolescenti di età ≥16 anni vedere il paragrafo 4.4).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### Tracciabilità

Per migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, devono essere chiaramente registrati il nome ed il numero di lotto del prodotto somministrato.

Si deve scegliere con attenzione la confezione adatta del medicinale, secondo l'utilizzo previsto. Il flaconcino di alteplase da 2 mg non è indicato per l'uso nell'infarto miocardico acuto, nella embolia polmonare acuta massiva o nell'ictus ischemico acuto (a causa del rischio di sotto dosaggio massivo). Solo i flaconcini da 20 e 50 mg sono autorizzati per queste indicazioni.

Il trattamento trombolitico/fibrinolitico richiede un adeguato monitoraggio. Actilyse deve essere utilizzato solamente sotto la responsabilità ed il controllo di medici addestrati ed esperti nei trattamenti trombolitici e dotati dei mezzi adatti al monitoraggio. Quando si somministra Actilyse si raccomanda di avere a disposizione in tutte le circostanze attrezzature e farmacoterapie standard di rianimazione.

##### Ipersensibilità

Le reazioni di ipersensibilità immunomediata associate alla somministrazione di Actilyse possono essere causate dal principio attivo alteplase o da uno qualsiasi degli eccipienti. Dopo il trattamento non è stata osservata la formazione prolungata di anticorpi verso la molecola dell'attivatore ricombinante del plasminogeno umano tissutale. Non vi è un'esperienza sistematica con la risomministrazione di Actilyse.

Vi è anche il rischio di reazioni di ipersensibilità mediate, attraverso un meccanismo non immunologico.

L'angioedema è la reazione di ipersensibilità più comune segnalata con Actilyse. Tale rischio può essere aumentato nell'indicazione per l'ictus ischemico acuto e/o dal trattamento concomitante con ACE inibitori (vedere paragrafo 4.5). I pazienti trattati per qualsiasi indicazione autorizzata devono essere monitorati per la comparsa di angioedema durante l'infusione e fino a 24 ore dopo di essa.

Qualora si manifesti una reazione di ipersensibilità severa (ad es. angioedema), sospendere l'infusione ed adottare immediatamente opportuna terapia, che può includere l'intubazione.

### Emorragie

La complicanza più comune riscontrata durante la terapia con Actilyse è il sanguinamento. L'uso concomitante di altre sostanze attive che influenzano la coagulazione o la funzione piastrinica può contribuire al sanguinamento. A seguito della lisi della fibrina durante la terapia con Actilyse, può verificarsi sanguinamento dai recenti siti di iniezione. Pertanto, la terapia trombolitica richiede particolare attenzione a tutti i possibili siti di sanguinamento (inclusi quelli derivanti da inserimento di catetere, taglio da puntura arteriosa e venosa, puntura da ago).

L'uso di cateteri rigidi, le iniezioni intramuscolari e la manipolazione non essenziale del paziente devono essere evitati durante il trattamento con Actilyse.

Nel caso di evento emorragico potenzialmente pericoloso, in particolare emorragia cerebrale, la terapia fibrinolitica deve essere interrotta e la somministrazione concomitante di eparina deve essere sospesa immediatamente. In generale, tuttavia, data la breve emivita di Actilyse e il minimo effetto sui fattori sistemici della coagulazione, non è necessario reintegrare i fattori di coagulazione. La maggior parte dei casi di emorragia possono essere controllati interrompendo la terapia trombolitica e anticoagulante, ripristinando il volume plasmatico, e applicando manualmente una compressione al vaso responsabile dell'emorragia. Se nelle 4 ore precedenti il fenomeno emorragico è stata somministrata eparina, si deve prendere in considerazione la somministrazione di protamina.

Nei rari casi che non rispondono a queste misure conservative, può essere opportuna una trasfusione, da effettuare con estrema cautela. La trasfusione di crioprecipitati, plasma fresco congelato e piastrine, deve essere considerata, effettuando una rivalutazione mediante esami clinici e di laboratorio dopo ogni somministrazione. Il livello di fibrinogeno da ottenere mediante infusione di crioprecipitati è di 1 g/l. Come ultima alternativa sono disponibili gli agenti antifibrinolitici.

Il rischio di emorragie intracraniche è aumentato nei pazienti anziani, quindi in questi pazienti la valutazione del rapporto beneficio/rischio deve essere considerata attentamente.

Come per tutti i trombolitici, si devono valutare molto attentamente i benefici terapeutici attesi verso i potenziali rischi, specialmente nei casi di:

- piccoli traumi recenti, quali biopsie, puntura di grosso vaso sanguigno, iniezioni intramuscolari, massaggio cardiaco per la rianimazione
- condizioni associate ad aumentato rischio emorragico non menzionate al paragrafo 4.3.

### Pazienti in trattamento con anticoagulanti orali

L'uso di Actilyse può essere preso in considerazione qualora il dosaggio o il tempo intercorso dall'ultima assunzione di un trattamento anticoagulante renda improbabile la conferma dell'efficacia residua di quest'ultimo con appropriato/i test dell'attività anticoagulante per il/i prodotto/i interessato/i, non mostrando attività clinica rilevante sul sistema della coagulazione (ad es.  $INR \leq 1,3$  per gli antagonisti della vitamina K o altro/i test rilevante/i per altri anticoagulanti orali entro il rispettivo limite superiore di normalità).

### Popolazione pediatrica

Al momento l'esperienza di impiego di Actilyse nei bambini e negli adolescenti è limitata.

Quando Actilyse è considerato per il trattamento dell'ictus ischemico acuto in adolescenti accuratamente selezionati di età  $\geq 16$  anni, il beneficio deve essere valutato attentamente rispetto ai rischi su base individuale e discusso appropriatamente con il paziente e genitore/tutore. Gli adolescenti di età  $\geq 16$  anni devono essere trattati secondo le istruzioni previste per la popolazione adulta dopo esecuzione di imaging mediante tecniche appropriate per escludere altre patologie che possono mimare l'ictus e per confermare l'occlusione arteriosa relativa al deficit neurologico (vedere paragrafo 5.1).

### Ulteriori avvertenze speciali e precauzioni nell'infarto miocardico acuto e nell'embolia polmonare acuta massiva:

Non si deve somministrare una dose superiore a 100 mg di alteplase in quanto associata ad una aumentata incidenza di emorragia intracranica. Pertanto si deve prestare attenzione allo scopo di accertarsi che venga somministrata la dose di alteplase raccomandata nel paragrafo 4.2.

Si devono valutare molto attentamente i benefici terapeutici attesi verso i potenziali rischi, specialmente nei pazienti con pressione arteriosa sistolica >160 mm Hg (vedere paragrafo 4.3) e in età avanzata, nei quali può aumentare il rischio di emorragia intracerebrale. Dal momento che il beneficio terapeutico è positivo anche nei pazienti anziani, la valutazione rischio/beneficio deve essere condotta attentamente.

Antagonisti della GPIIb/IIIa:

L'uso concomitante di antagonisti della GPIIb/IIIa aumenta il rischio di sanguinamento.

### Ulteriori avvertenze speciali e precauzioni nell'infarto miocardico acuto

Aritmie:

La trombolisi coronarica può causare aritmia da riperfusione.

L'aritmia da riperfusione può portare ad arresto cardiaco, può essere rischiosa per la vita e richiedere l'uso di terapie antiaritmiche convenzionali.

Tromboembolismo:

L'uso di trombolitici può aumentare il rischio di eventi tromboembolici in pazienti con trombo del cuore sinistro, es. stenosi mitralica o fibrillazione atriale.

### Ulteriori avvertenze speciali e precauzioni nell'ictus ischemico acuto:

Speciali precauzioni d'impiego:

Il trattamento deve essere effettuato esclusivamente sotto la responsabilità ed il controllo di un medico addestrato ed esperto nella cura delle patologie neurovascolari. Per la verifica dell'indicazione al trattamento possono essere prese in considerazione misure diagnostiche in remoto, a seconda dei casi (vedere paragrafo 4.1).

Speciali avvertenze/situazioni con un ridotto rapporto beneficio/rischio:

L'emorragia intracerebrale rappresenta la reazione avversa maggiore nel trattamento dell'ictus ischemico acuto (fino al 15% dei pazienti senza alcun aumento della mortalità complessiva e senza alcun aumento rilevante della combinazione mortalità complessiva e disabilità grave, cioè Scala di Rankin modificata [mRS] punteggio di 5 e 6).

Rispetto alle altre indicazioni i pazienti con ictus ischemico acuto trattati con Actilyse presentano un aumento marcato del rischio di emorragie intracraniche dato che il sanguinamento insorge prevalentemente all'interno dell'area infartuata. Ciò riguarda in particolare i seguenti casi:

- Tutte le condizioni elencate nel paragrafo 4.3 e in generale tutte le situazioni che implicano un alto rischio di emorragia.
- Il beneficio clinico netto diminuisce man mano che aumenta il tempo di trattamento dall'insorgenza dei sintomi dell'ictus. Pertanto la somministrazione di Actilyse non deve essere ritardata.
- Pazienti pre-trattati con acido acetilsalicilico (ASA) possono presentare un maggior rischio di emorragie intracraniche, specialmente se il trattamento con Actilyse viene ritardato.
- Rispetto ai pazienti più giovani, i pazienti di età avanzata (oltre 80 anni) possono presentare un esito piuttosto sfavorevole indipendentemente dal trattamento. Sono anche più propensi ad avere ictus più severi che sono associati ad un rischio assoluto più elevato di emorragia intracerebrale quando trombolizzati rispetto a ictus più lievi quando trombolizzati o rispetto a pazienti non trombolizzati. Sebbene i dati disponibili indichino che il beneficio netto di Actilyse

in pazienti di età superiore a 80 anni sia inferiore rispetto a quello in pazienti più giovani, Actilyse può essere utilizzato in pazienti di età superiore a 80 anni sulla base di un rapporto – beneficio-rischio individuale (vedere paragrafo 5.1). I pazienti di età avanzata devono essere selezionati con molta attenzione tenendo in considerazione sia lo stato di salute generale che lo stato neurologico.

- Il beneficio terapeutico è ridotto nei pazienti che hanno avuto un precedente ictus (vedere anche paragrafo 4.3) o in quelli con diabete noto non controllato, pertanto il rapporto beneficio/rischio in questi pazienti è considerato meno favorevole, ma comunque positivo.
- Nei pazienti con ictus molto lieve, i rischi superano i benefici attesi (vedere paragrafo 4.3).
- I pazienti con ictus molto severo sono a maggior rischio di emorragia intracerebrale e morte e non devono essere trattati (vedere paragrafo 4.3).
- I pazienti con infarti estesi sono a maggior rischio di esito sfavorevole, tra cui emorragia severa e morte. In tali pazienti, il rapporto beneficio/rischio deve essere attentamente considerato.
- Nei pazienti con ictus la probabilità di esiti positivi si riduce con l'aumentare del tempo tra l'inizio dei sintomi e il trattamento l'aumentare dell'età, della severità dell'ictus e dell'aumento dei livelli di glucosio nel sangue al momento del ricovero, mentre aumenta la probabilità di severa disabilità e morte o emorragie intracraniche sintomatiche, indipendentemente dal trattamento.

Il trattamento non deve essere iniziato oltre le 4,5 ore dalla comparsa dei sintomi per il rapporto beneficio/rischio sfavorevole, principalmente sulla base di quanto segue:

- gli effetti positivi del trattamento diminuiscono nel tempo
- il tasso di mortalità aumenta in particolare nei pazienti precedentemente trattati con ASA
- il rischio aumentato di emorragia sintomatica

#### Monitoraggio della pressione arteriosa

Durante la somministrazione e fino a 24 ore sembra giustificato un monitoraggio della pressione arteriosa (PA); è inoltre raccomandato un trattamento antipertensivo per via endovenosa se la PA sistolica è > 180 mm Hg o la PA diastolica è >105 mm Hg.

#### Altre avvertenze speciali:

La ri-perfusione dell'area ischemica può indurre, nella zona infartuata, edema cerebrale.

A causa dell'aumentato rischio emorragico, il trattamento con antiaggreganti piastrinici non deve essere iniziato nelle prime 24 ore successive al trattamento trombolitico con alteplase.

### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi formali di interazione con Actilyse e medicinali comunemente somministrati a pazienti con infarto miocardico acuto.

#### Farmaci che influiscono sulla coagulazione/funzione piastrinica

Il rischio di emorragie aumenta se vengono somministrati derivati cumarinici, anticoagulanti orali, inibitori dell'aggregazione piastrinica, eparina non frazionata o eparina a basso peso molecolare (LMWH) o sostanze attive che interferiscono con la coagulazione (prima, durante o entro le prime 24 ore dopo il trattamento con Actilyse) (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

#### ACE inibitori

Il trattamento concomitante con ACE inibitori può aumentare il rischio di reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di antagonisti della GPIIb/IIIa aumenta il rischio di sanguinamento.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di alteplase in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi non clinici condotti con alteplase con dosi superiori a quelle utilizzate nell'uomo hanno mostrato immaturità fetale e/o embriotossicità, secondarie all'attività farmacologica nota del medicinale. Alteplase non è considerato teratogeno (vedere paragrafo 5.3).

Nei casi di malattia acuta e pericolosa per la vita i benefici attesi devono essere valutati rispetto ai potenziali rischi.

### Allattamento

Non è noto se alteplase sia escreto nel latte materno. Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di alteplase nel latte di animali.

Si deve usare cautela quando Actilyse è usato in una donna che allatta e deve essere deciso se l'allattamento al seno debba essere interrotto nelle prime 24 ore successive all'uso di Actilyse.

### Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sulla fertilità per Actilyse. Gli studi non clinici condotti con alteplase non hanno mostrato effetti negativi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

## 4.8 Effetti indesiderati

La reazione avversa più frequente associata ad Actilyse è il sanguinamento in diverse forme con conseguente diminuzione dei valori di ematocrito e/o emoglobina.

Le reazioni avverse elencate di seguito sono classificate in accordo alla frequenza e alla classificazione per sistemi e organi. La frequenza è definita in accordo alla seguente convenzione: Molto comune ( $\geq 1/10$ ), Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Molto raro ( $< 1/10.000$ ), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Ad eccezione dell'emorragia cerebrale/intracranica come reazione avversa nell'indicazione ictus e dell'aritmia da riperfusione nell'indicazione infarto miocardico acuto, non ci sono ragioni mediche per supporre che il profilo qualitativo e quantitativo delle reazioni avverse di Actilyse nelle indicazioni embolia polmonare acuta massiva e ictus ischemico acuto sia diverso dal profilo nell'indicazione infarto miocardico acuto.

Tabella 1 Reazioni avverse nell'infarto miocardico acuto, nell'embolia polmonare acuta massiva e nell'ictus ischemico acuto

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa
<b>Emorragia</b>	
molto comune	l'emorragia intracerebrale rappresenta la reazione avversa maggiore nel trattamento dell'ictus ischemico acuto  tutte le emorragie incluse quelle in questa tabella, es. ICH e non-ICH
comune	emorragia intracerebrale (come emorragia cerebrale, ematoma cerebrale, ictus

	<p>emorragico, trasformazione emorragica dell'ictus, ematoma intracranico, emorragia subaracnoidea) nel trattamento dell'infarto miocardico acuto e dell'embolia polmonare acuta massiva</p> <p>emorragia faringea</p> <p>emorragia gastrointestinale (come emorragia gastrica, ulcera gastrica emorragica, emorragia rettale, ematemesi, melena, emorragia del cavo orale, sanguinamento gengivale)</p> <p>ecchimosi</p> <p>emorragia urogenitale (come ematuria, emorragia del tratto urinario)</p> <p>emorragia a livello del sito di iniezione (emorragia provocata da iniezione, ematoma nella zona di inserzione del catetere, emorragia a livello del sito di inserzione del catetere)</p>
non comune	<p>emorragia polmonare (come emottisi, emotorace, emorragia del tratto respiratorio)</p> <p>epistassi</p> <p>emorragia a livello dell'orecchio</p>
raro	<p>emorragia oculare</p> <p>emopericardio</p> <p>emorragia retroperitoneale (come ematoma retroperitoneale)</p>
non nota***	sanguinamento a carico di organi parenchimatosi (come emorragia epatica)
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
raro	reazioni di ipersensibilità (es. eruzione cutanea, orticaria, broncospasmo, angioedema, ipotensione, shock)*
molto raro	anafilassi grave
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
molto raro	eventi correlati al sistema nervoso (es. crisi epilettica, convulsioni, afasia, disturbi del linguaggio, delirio, sindrome cerebrale acuta, agitazione, stato confusionale, depressione, psicosi) spesso associati a concomitanti eventi cerebrovascolari ischemici o emorragici
<b>Patologie cardiache**</b>	
molto comune	ischemia ricorrente / angina pectoris, ipotensione e insufficienza cardiaca / edema polmonare
comune	shock cardiogeno, arresto cardiaco e reinfarto
non comune	aritmia da ripercussione (come aritmia, extrasistoli, blocco AV dal primo grado fino

	al blocco atrioventricolare completo, fibrillazione atriale / flutter, bradicardia, tachicardia, aritmia ventricolare, tachicardia ventricolare / fibrillazione, dissociazione elettromeccanica [EMD])  rigurgito della valvola mitralica, embolia polmonare, altre embolie sistemiche / embolia cerebrale, alterazione del setto ventricolare
<b>Patologie vascolari</b>	
raro	embolia che può portare conseguenze a livello degli organi interessati
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
raro	nausea
non nota***	vomito
<b>Esami diagnostici</b>	
non comune	diminuzione della pressione sanguigna
non nota***	aumento della temperatura corporea
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>	
non nota***	embolia di grasso (embolizzazione di cristalli di colesterolo) che può portare conseguenze a livello degli organi interessati
<b>Procedure mediche e chirurgiche</b>	
non nota***	necessità di trasfusione di sangue

\*Vedere paragrafi 4.4 e 4.5.

**\*\*Patologie cardiache**

Come con altri agenti trombolitici, gli eventi descritti in precedenza nella sezione pertinente sono stati riportati come conseguenza dell'infarto miocardico e/o della somministrazione di trombolitici. Questi eventi cardiaci possono essere pericolosi per la vita e possono condurre alla morte.

**\*\*\*Calcolo della frequenza**

Questa reazione avversa è stata osservata durante l'esperienza post-marketing. Con un'affidabilità del 95%, la categoria di frequenza non è superiore a "raro", ma potrebbe essere inferiore. Non è possibile una stima precisa della frequenza poiché la reazione avversa al medicinale non è stata riscontrata in una banca dati di studi clinici di 8299 pazienti.

Morte ed invalidità permanente sono riportate nei pazienti che hanno avuto un ictus (compresa emorragia intracranica) e altri episodi gravi di emorragie.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi

Se si supera la dose massima raccomandata, aumenta il rischio di emorragia intracranica. Nonostante la relativa fibrino-specificità, si può verificare a causa del sovradosaggio una riduzione clinicamente significativa del fibrinogeno e di altri componenti emocoagulativi.

### Terapia

Nella maggior parte dei casi è sufficiente attendere la rigenerazione fisiologica di questi fattori una volta terminata la terapia con Actilyse. Tuttavia qualora si verifichi una grave emorragia, si raccomanda l'infusione di plasma congelato fresco e se necessario, possono essere somministrati antifibrinolitici sintetici.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antitrombotici, codice ATC: B01AD02

#### Meccanismo d'azione

Il principio attivo di Actilyse è alteplase, un attivatore tissutale umano ricombinante del plasminogeno, una glicoproteina, che attiva il plasminogeno direttamente in plasmina. Quando viene somministrato per via endovenosa, alteplase rimane relativamente inattivo nel sistema circolatorio. Una volta legato alla fibrina, è attivato, inducendo la conversione di plasminogeno in plasmina che porta alla dissoluzione del coagulo di fibrina.

#### Effetti farmacodinamici

A causa della sua fibrinospecificità relativa, alteplase a una dose di 100 mg provoca una riduzione modesta dei livelli di fibrinogeno circolante a circa il 60 % a 4 ore, che ritornano generalmente a oltre l'80 % dopo 24 ore. Plasminogeno e alfa-2-antiplasmina diminuiscono rispettivamente a circa il 20 % e 35 % dopo 4 ore e aumentano di nuovo a oltre l'80 % a 24 ore. Una marcata e prolungata diminuzione del livello di fibrinogeno circolante è stata osservata solo in pochi pazienti.

#### Efficacia e sicurezza clinica

In uno studio clinico condotto in oltre 40.000 pazienti con infarto miocardico acuto (GUSTO), la somministrazione di 100 mg di alteplase in 90 minuti, concomitante all'infusione endovenosa di eparina, ha portato ad una mortalità a 30 giorni inferiore (6,3 %) rispetto alla somministrazione di streptochinasi, 1.500.000 U in 60 minuti con eparina per via sottocutanea o endovenosa (7,3 %). I pazienti trattati con Actilyse hanno dimostrato un maggiore tasso di pervietà del vaso infartuato a 60 e 90 minuti dopo la trombolisi rispetto ai pazienti trattati con streptochinasi. Non sono state riportate differenze dei tassi di pervietà dopo 180 minuti o più dalla somministrazione.

La mortalità a 30 giorni è ridotta rispetto ai pazienti non sottoposti alla terapia trombolitica.



Il rilascio di alfa-idrossibutirrato-deidrogenasi (HBDH), è ridotto. La funzione ventricolare globale così come la motilità parietale locale risultano meno compromesse rispetto a pazienti che non ricevono trattamento trombolitico.

#### Infarto miocardico acuto

Uno studio clinico controllato verso placebo con 100 mg di alteplase in 3 ore (LATE), ha dimostrato una riduzione della mortalità a 30 giorni, rispetto al placebo nei pazienti trattati entro 6 -12 ore dall'inizio della sintomatologia. Nei casi in cui sono presenti chiari sintomi dell'infarto miocardico, il trattamento iniziato entro le 24 ore dall'inizio della sintomatologia può ancora essere di beneficio.

#### Embolia polmonare acuta massiva

Nei pazienti con embolia polmonare massiva acuta con instabilità emodinamica, il trattamento trombolitico con Actilyse porta ad una rapida riduzione della dimensione del trombo e della pressione dell'arteria polmonare. Non sono disponibili dati sulla mortalità.

#### Pazienti con ictus ischemico acuto

In due studi condotti in USA (NINDS A/B) una proporzione significativamente superiore di pazienti ha avuto un esito favorevole con alteplase, rispetto al placebo (disabilità minima o nulla). Questi risultati sono stati confermati nello studio ECASS III (vedere paragrafo seguente), dopo che nel frattempo due studi europei e un ulteriore studio in USA non avevano fornito le rispettive evidenze, in condizioni essenzialmente non in linea con le informazioni sul prodotto autorizzate al tempo in Europa.

Lo studio ECASS III era uno studio controllato con placebo, in doppio cieco, condotto in pazienti con ictus acuto in un intervallo temporale da 3 a 4,5 ore in Europa. La somministrazione del trattamento nello studio ECASS III era in linea con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto europeo per Actilyse nell'indicazione per l'ictus, ad eccezione del limite superiore dell'intervallo di tempo per il trattamento, cioè 4,5 ore.

L'end point primario era la disabilità a 90 giorni, dicotomizzata tra esito favorevole (scala Rankin modificata [mRS] da 0 a 1) o sfavorevole (mRS da 2 a 6). Sono stati randomizzati 821 pazienti in totale (418 alteplase/403 placebo). Un maggior numero di pazienti ha avuto un esito favorevole con alteplase (52,4%) rispetto al placebo (45,2%; odds ratio [OR] 1,34; 95% CI 1,02 – 1,76; P=0,038). L'incidenza di qualsiasi emorragia intracranica/emorragia intracranica sintomatica è stata maggiore con alteplase rispetto al placebo (qualsiasi emorragia intracranica 27,0% rispetto a 17,6%, p=0,0012; emorragia intracranica sintomatica come da definizione di ECASS III 2,4% rispetto a 0,2%, p=0,008). La mortalità era bassa e non significativamente differente tra alteplase (7,7%) e il placebo (8,4%; P=0,681). I risultati per sottogruppi di ECASS III confermano che un OTT più lungo è associato ad un aumento del rischio di mortalità ed emorragia intracranica sintomatica. I risultati di ECASS III mostrano un beneficio clinico netto positivo per Actilyse nell'intervallo temporale da 3 a 4,5 ore, mentre i dati combinati dimostrano che l'effetto clinico netto non è più favorevole per alteplase nell'intervallo temporale oltre le 4,5 ore.

La sicurezza e l'efficacia di Actilyse per il trattamento dell'ictus ischemico acuto fino a 4,5 ore di tempo tra l'insorgenza dell'ictus e l'inizio del trattamento (*stroke onset time to start of treatment*, OTT), sono state valutate attraverso un registro in corso (SITS-ISTR: The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Registry). In questo studio osservazionale sono stati confrontati i risultati dei dati di sicurezza di 21 566 pazienti trattati nell'intervallo temporale da 0 a 3 ore con i dati di 2 376 pazienti trattati tra 3 e 4,5 ore dopo l'insorgenza dell'ictus ischemico acuto. L'incidenza dell'emorragia intracranica sintomatica (secondo la definizione del SITS-MOST) è risultata più alta nell'intervallo temporale da 3 a 4,5 ore (2,2%) rispetto all'intervallo temporale fino alle 3 ore (1,7%). I tassi di mortalità a 3 mesi sono risultati simili confrontando l'intervallo temporale da 3 a 4,5 ore (12,0%) con l'intervallo temporale da 0 a 3,0 ore (12,3%) con un OR non corretto di 0,97 (95% CI: 0,84-1,13, p=0,70) ed un OR corretto di 1,26 (95% CI: 1,07-1,49, p=0,005). I dati osservazionali del SITS supportano l'evidenza dello studio clinico, ovvero che l'intervallo di tempo tra l'insorgenza

dell'ictus e l'inizio del trattamento (*stroke onset time to start of treatment*, OTT) è un importante fattore predittivo dell'esito in seguito al trattamento dell'ictus acuto con alteplase.

#### *Pazienti anziani (> 80 anni)*

Per valutare il beneficio-rischio di Alteplase in pazienti di età > 80 anni, sono state utilizzate meta-analisi dei dati individuali dei pazienti da 6.756 pazienti, inclusi quelli di età superiore a 80 anni, in nove studi randomizzati che hanno confrontato alteplase verso placebo o in aperto. La probabilità di un buon esito dell'ictus (mRS 0 - 1 al giorno 90/180) era aumentata ed associata a un maggiore beneficio quando trattato più rapidamente per tutte le fasce di età (valore p d'interazione di 0,0203) ed era indipendente dall'età.

L'effetto del trattamento con alteplase era simile per i pazienti di 80 anni o più giovani [ritardo medio del trattamento 4,1 ore: 990/2512 (39%) trattati con alteplase rispetto a 853/2515 (34%) nei gruppi di controllo hanno raggiunto un buon esito dell'ictus al giorno 90/180; OR 1,25, 95% CI 1,10-1,42] e per quelli di età superiore a 80 anni [ritardo medio del trattamento 3,7 ore: 155/879 (18%) trattati con alteplase rispetto a 112/850 (13%) nei gruppi di controllo hanno raggiunto un buon esito dell'ictus; OR 1,56, 95% CI 1,17-2,08].

In pazienti di età superiore a 80 anni trattati con alteplase in un tempo uguale o minore di tre ore, è stato raggiunto un buon esito dell'ictus in 55/302 (18,2%) rispetto a 30/264 (11,4%) nei gruppi di controllo (OR 1,86, 95% CI 1,11-3,13) e in quelli trattati con alteplase tra le 3 ore e le 4,5 ore in 58/342 (17,0%) si è raggiunto un buon esito dell'ictus rispetto a 50/364 (13,7%) nei gruppi di controllo (OR 1,36, 95% CI 0,87-2,14).

Si è verificata emorragia parenchimale di tipo 2 entro 7 giorni in 231 (6,8%) dei 3.391 pazienti assegnati ad alteplase rispetto a 44 (1,3%) dei 3.365 assegnati al gruppo di controllo (OR 5,55, 95% CI 4,01-7,70).

Si è verificata emorragia parenchimale fatale di tipo 2 entro 7 giorni in 91 (2,7%) pazienti assegnati ad alteplase rispetto ai 13 (0,4%) assegnati al gruppo di controllo (OR 7,14, 95% CI 3,98-12,79).

In pazienti di età superiore a 80 anni trattati con alteplase si è verificata un'emorragia intracranica fatale entro 7 giorni, in 32/879 (3,6%) rispetto a 4/850 (0,5%) nei gruppi di controllo (OR 7,95, 95% CI 2,79-22,60).

Su un totale di 8.658 pazienti > 80 anni trattati a <4,5 ore dall'esordio dell'ictus nel SITS-ISTR, i dati dei 2.157 pazienti trattati da 3 a 4,5 ore dall'insorgenza dell'ictus sono stati confrontati con quelli dei 6.501 pazienti trattati a <3 ore.

L'indipendenza funzionale a tre mesi (punteggio mRS 0 - 2) era 36 rispetto a 37% (OR corretto di 0,79, 95% CI 0,68-0,92), la mortalità era 29,0% rispetto a 29,6% (OR corretto di 1,10, 95% CI 0,95 -1,28) e sICH (secondo la definizione SITS-MOST) era 2,7% rispetto a 1,6% (OR corretto di 1,62, 95% CI 1,12-2,34).

#### *Popolazione pediatrica*

Sono stati ottenuti dati osservazionali non randomizzati e non comparativi su pazienti con ictus di età compresa tra 16 e 17 anni in trattamento confermato con alteplase dal SITS-ISTR (Safe Implementation of Treatments in Stroke - International Stroke Thrombolysis Register, un registro internazionale indipendente). Tra il 2003 e la fine del 2017, nel registro SITS sono stati raccolti un totale di 25 pazienti pediatriche di età compresa tra 16 e 17 anni in trattamento confermato con alteplase. La dose media di alteplase utilizzata in questa fascia di età era di 0,9 mg/kg (intervallo: 0,83 - 0,99 mg/kg). 23 dei 25 pazienti hanno iniziato il trattamento entro 4,5 ore dall'insorgenza dei sintomi dell'ictus (19 entro 3 ore, 4 entro 3 - 4,5 ore, 1 entro 5 - 5,5 ore, 1 caso non riportato). Il peso variava da 56 a 90 kg. La maggior parte dei pazienti presentava un ictus moderato o da moderato a severo con un NIHSS mediano di 9,0 (intervallo 1 - 30) al basale.

I punteggi mRS al giorno 90 erano disponibili in 21/25 pazienti. Al giorno 90, 14/21 pazienti avevano un punteggio mRS di 0 - 1 (nessun sintomo o nessuna disabilità significativa) e 5 ulteriori pazienti

avevano mRS = 2 (lieve disabilità). Ciò significa che 19/21 (oltre il 90%) dei pazienti ha avuto un esito favorevole al giorno 90 in accordo alla mRS. I restanti 2 pazienti hanno riportato o un esito di disabilità moderata severa (mRS = 4; n = 1) o morte (mRS = 6) entro 7 giorni (n = 1).

Quattro pazienti non hanno riportato un punteggio mRS al giorno 90. Le ultime informazioni disponibili hanno mostrato che 2/4 pazienti avevano mRS di 2 al giorno 7 e 2/4 pazienti hanno riportato un chiaro miglioramento globale al giorno 7.

I dati di sicurezza sugli eventi avversi per emorragie ed edema erano disponibili anche nel registro.

Dei 25 pazienti di età compresa tra 16 e 17 anni, nessuno presentava emorragia intracerebrale sintomatica (sICH, emorragia da ICH di tipo PH2). 5 casi hanno sviluppato edema cerebrale dopo il trattamento con alteplase. 4/5 pazienti con edema cerebrale o hanno riportato al giorno 90 mRS tra 0 e 2 o hanno mostrato un miglioramento globale al giorno 7 dopo il trattamento. Un paziente ha riportato mRS = 4 (moderata disabilità severa) al giorno 90. Nessun caso ha avuto esito fatale.

In sintesi, ci sono stati 25 report dal registro SITS di pazienti di età compresa tra 16 e 17 anni con ictus ischemico acuto che sono stati trattati con alteplase secondo le raccomandazioni previste per gli adulti. Sebbene la piccola dimensione del campione precluda un'analisi statistica, i risultati complessivi mostrano una tendenza positiva con la rispettiva dose utilizzata per gli adulti in questi pazienti. I dati non sembrano mostrare un aumento del rischio di emorragia intracerebrale sintomatica o edema rispetto agli adulti.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Alteplase è rapidamente eliminato dal compartimento sanguigno ed è metabolizzato prevalentemente a livello epatico (clearance plasmatica 550-680 ml/min). In condizioni fisiologiche, la quota maggiore di alteplase nella circolazione sanguigna è in forma legata ad inibitori. La clearance epatica di alteplase non è influenzata dalla presenza di altre proteine, inclusi gli inibitori di alteplase. I complessi formati da alteplase ed il suo inibitore sono eliminati come alteplase libero. La rilevante emivita plasmatica  $t_{1/2}$  alfa è di 4-5 minuti: dopo 20 minuti è presente nel plasma meno del 10% della quantità iniziale. Per quanto riguarda la quantità rimanente nel compartimento sanguigno, è stata misurata una emivita  $t_{1/2}$  beta di circa 40 minuti.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità subcronica effettuati su ratto e scimmie marmoset non sono stati osservati effetti indesiderati inattesi.

Nei test di mutagenesi non è stato osservato potenziale mutageno.

Negli animali in gravidanza non sono stati osservati effetti teratogeni dopo infusione endovenosa di dosi farmacologicamente efficaci. Nei conigli l'embriotossicità (embriofetale, ritardo della crescita) è stata indotta da dosi superiori a 3 mg/kg/giorno. Nei ratti trattati con dosi fino a 10 mg/kg/giorno non sono stati osservati effetti sullo sviluppo peri-postnatale o sui parametri di fertilità.

# 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

## 6.1 Elenco degli eccipienti

### Polvere:

Arginina

Acido fosforico (per l'aggiustamento del pH)

Polisorbato 80

### Solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili

## 6.2 Incompatibilità

La soluzione ricostituita può essere diluita con soluzione iniettabile sterile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) fino a una concentrazione minima di 0,2 mg di alteplase per ml.

Una ulteriore diluizione, l'uso di acqua per preparazioni iniettabili per la diluizione o in generale, l'uso di soluzioni di carboidrati per infusione, ad es. destrosio, non sono raccomandati per l'aumentata formazione di torbidità della soluzione ricostituita.

Actilyse non deve essere miscelato con altri medicinali, né nello stesso flaconcino né nella stessa via di infusione (neanche con eparina).

## 6.3 Periodo di validità

### Flaconcini non aperti

3 anni

### Soluzione ricostituita

La stabilità della soluzione ricostituita è stata dimostrata per 24 ore a 2°C – 8°C e per 8 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2°C – 8°C.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

### Polvere:

Flaconcini di vetro sterile da 20 ml o 50 ml, con tappo in gomma butile grigia siliconata sterile, sigillati con capsula di alluminio/plastica flip-off.

### Solvente:

L'acqua per preparazioni iniettabili è contenuta in flaconcini da 20 ml o 50 ml, a seconda del volume del flaconcino contenente la polvere. I flaconcini contenenti acqua per preparazioni iniettabili sono chiusi con tappo in gomma e capsula di alluminio/plastica flip-off.

Cannula di trasferimento (inclusa nelle confezioni da 20 mg e da 50 mg)

### Confezioni:

20 mg:

1 flaconcino contenente 933 mg di polvere per soluzione per iniezione ed infusione

1 flaconcino contenente 20 ml di acqua per preparazioni iniettabili

1 cannula di trasferimento

50 mg:

1 flaconcino contenente 2.333 mg di polvere per soluzione per iniezione ed infusione

1 flaconcino contenente 50 ml di acqua per preparazioni iniettabili

1 cannula di trasferimento

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per la ricostituzione alla concentrazione finale di 1 mg di alteplase/ml tutto il solvente fornito deve essere trasferito nel flaconcino contenente Actilyse polvere liofilizzata. A questo scopo è fornita nella confezione una cannula di trasferimento.

Per la ricostituzione alla concentrazione finale di 2 mg di alteplase/ml deve essere utilizzata solo la metà del solvente fornito (come da tabella seguente). In questi casi si deve sempre utilizzare una siringa per trasferire la quantità necessaria di solvente nel flaconcino contenente Actilyse polvere liofilizzata.

Il contenuto di un flaconcino per uso iniettabile di Actilyse liofilizzato (20 mg o 50 mg) va disciolto, in condizioni asettiche, con acqua per preparazioni iniettabili secondo una delle seguenti modalità per ottenere una concentrazione finale di alteplase 1 mg/ml o alteplase 2 mg/ml:




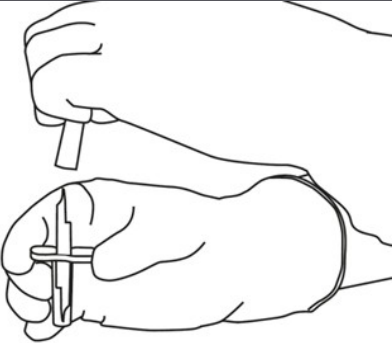
Actilyse liofilizzato	20 mg	50 mg
(a) Volume di acqua sterile per preparazioni iniettabili da aggiungere al liofilizzato	20 ml	50 ml
Concentrazione finale:	1 mg/ml alteplase	1 mg/ml alteplase
(b) Volume di acqua sterile per preparazioni iniettabili da aggiungere al liofilizzato	10 ml	25 ml
Concentrazione finale:	2 mg/ml alteplase	2 mg/ml alteplase

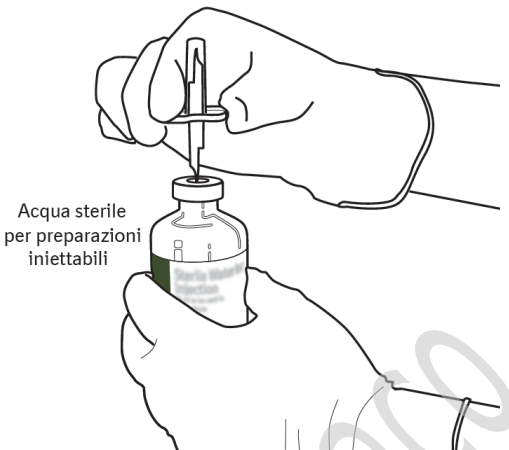

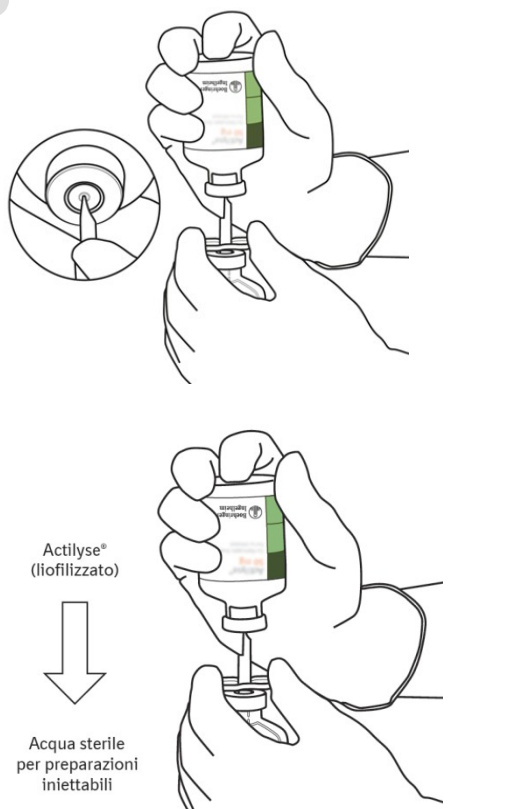
La soluzione ricostituita deve quindi essere somministrata per via endovenosa. La soluzione ricostituita da 1 mg/ml può essere ulteriormente diluita con una soluzione sterile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) iniettabile fino ad una concentrazione minima di 0,2 mg/ml dal momento che non è possibile escludere la comparsa di torbidità nella soluzione ricostituita. Una ulteriore diluizione della soluzione ricostituita da 1 mg/ml con acqua sterile per preparazioni iniettabili o in generale, l'uso di soluzioni di carboidrati per infusione, ad es. destrosio, non sono raccomandati a causa dell'aumento della formazione di torbidità nella soluzione ricostituita. Actilyse non deve essere miscelato con altri medicinali nello stesso flaconcino per infusione (neanche con eparina).

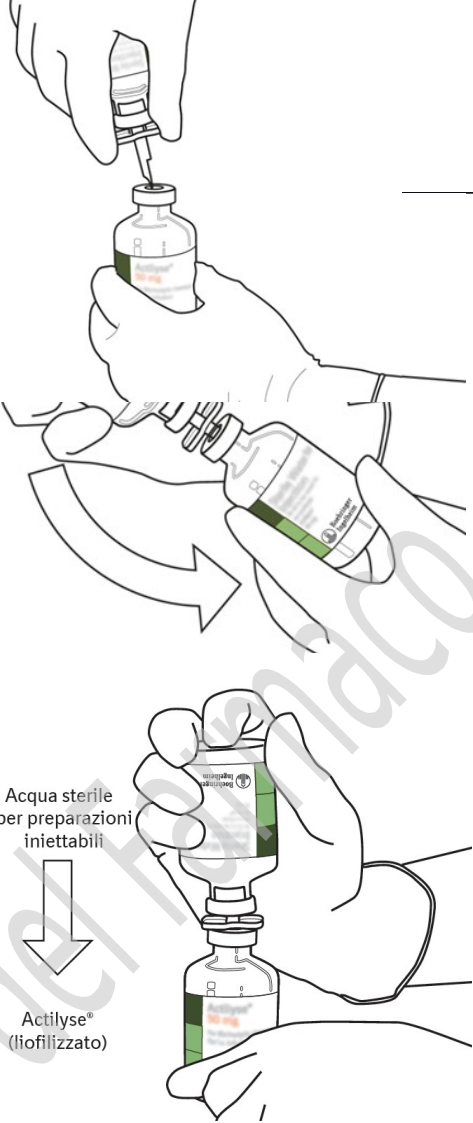

Per le incompatibilità vedere paragrafo 6.2.

La soluzione ricostituita è esclusivamente per uso singolo. La soluzione non utilizzata e i rifiuti derivati da tale soluzione devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

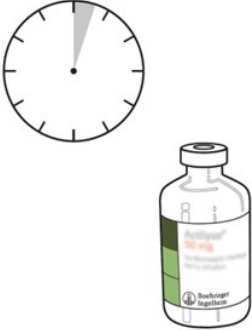
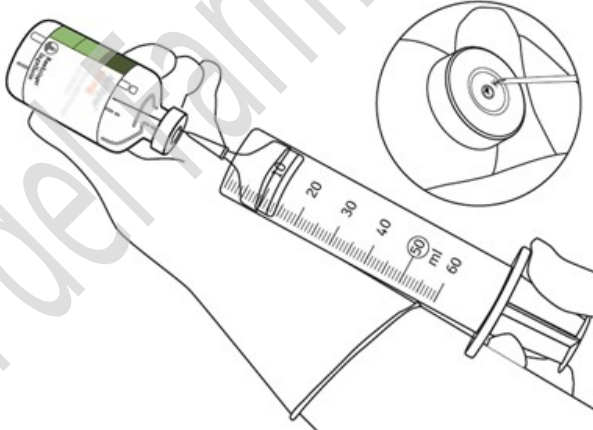
## Istruzioni per la ricostituzione di Actilyse

1	Ricostituire immediatamente prima della somministrazione.	 Illustration showing two vials (one with a green cap, one with a blue cap) and a transfer cannula in its packaging.
2	Rimuovere la capsula di protezione presente sui due flaconcini contenenti acqua sterile e Actilyse liofilizzato, sollevandola con il pollice.	 Illustration showing hands removing the protective caps from the vials.
3	Tamponare la parte superiore in gomma di ciascun flaconcino con un batuffolo imbevuto di alcool.	 Illustration showing hands using cotton swabs to tampon the rubber stoppers of the vials.
4	Estrarre la cannula di trasferimento dalla confezione. Non disinfettare né sterilizzare la cannula di trasferimento in quanto è sterile. Rimuovere uno dei cappucci.	 Illustration showing hands removing one of the caps from the transfer cannula.

5	<p>Posizionare il flaconcino di acqua sterile in posizione verticale su una superficie stabile. Posizionandosi subito sopra, forare il tappo di gomma verticalmente al centro con la cannula di trasferimento, premendo delicatamente ma con decisione, senza ruotare.</p>	 <p>Acqua sterile per preparazioni iniettabili</p>
6	<p>Tenere saldamente il flaconcino di acqua sterile e la cannula di trasferimento con una mano, utilizzando le due alette laterali.</p> <p>Rimuovere il secondo cappuccio in cima alla cannula di trasferimento.</p>	
7	<p>Tenere saldamente il flaconcino di acqua sterile e la cannula di trasferimento con una mano, utilizzando le due alette laterali.</p> <p>Tenere il flaconcino di Actilyse liofilizzato in posizione verticale sopra la cannula di trasferimento e posizionare la punta della cannula di trasferimento precisamente nel centro del tappo.</p> <p>Direttamente dalla posizione precedente spingere il flaconcino con il liofilizzato verso il basso sulla cannula di trasferimento, perforando verticalmente il tappo di gomma, delicatamente ma con decisione, senza ruotare.</p>	 <p>Actilyse® (liofilizzato)</p> <p>Acqua sterile per preparazioni iniettabili</p>

8	<p>Invertire i due flaconcini e permettere all'acqua di defluire completamente nel liofilizzato.</p>	 <p>Acqua sterile per preparazioni iniettabili</p> <p>Actilyse® (liofilizzato)</p>
9	<p>Rimuovere il flaconcino dell'acqua vuoto insieme alla cannula di trasferimento. Questi possono essere eliminati.</p>	
10	<p>Prendere il flaconcino con Actilyse ricostituito e ruotarlo delicatamente per sciogliere eventuali residui di liofilizzato, senza agitare perché si avrebbe la formazione di schiuma.</p>	



	<p>Se sono presenti bolle, lasciare riposare la soluzione per alcuni minuti per farle scomparire.</p>	
11	<p>La soluzione ricostituita consiste di alteplase 1 mg/ml. Deve essere trasparente e da incolore a giallo chiaro e non deve contenere particelle.</p>	
12	<p>Prelevare la quantità necessaria utilizzando esclusivamente un ago e una siringa. Per evitare perdite, non utilizzare il punto forato con la cannula di trasferimento.</p>	
13	<p>Utilizzare immediatamente. Eliminare la soluzione non utilizzata.</p>	

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Via Vezza d'Oglio, 3  
20139 Milano

## 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n° 026533051 “20 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile e per infusione” 1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente da 20 ml.

AIC n° 026533048 “50 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile e per infusione” 1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente da 50 ml.

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

26.09.1988 / 01.10.2015

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco