

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Actilyse

Polvere e solvente per soluzione iniettabile e per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo:

1 flaconcino di polvere contiene:

20 mg di alteplase (corrispondenti a 11.600.000 UI) o

50 mg di alteplase (corrispondenti a 29.000.000 UI) rispettivamente.

Alteplase è prodotto con la tecnica DNA ricombinante utilizzando la linea cellulare dell'ovaio dell'hamster cinese. L'attività specifica di alteplase sostanza di riferimento 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.

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 purchè 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 da metodi oggettivi invasivi 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 entro 3 ore dall'insorgenza dei sintomi dell'ictus e dopo aver escluso la presenza di emorragia intracranica mediante appropriate metodiche di imaging.

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.

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:

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

La soluzione ricostituita deve quindi essere somministrata per via endovenosa. 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. Una diluizione della soluzione ricostituita con acqua sterile per preparazioni iniettabili o in generale, l'uso di soluzioni di carboidrati per infusioni ad es. destrosio non sono raccomandati. Actilyse non deve essere miscelato ad altri medicinali, né nello stesso flaconcino per infusione, né nella stessa via di infusione (neanche con eparina). Per ogni ulteriore istruzione circa la preparazione e la manipolazione vedere i paragrafi 6.2 e 6.6.

L'esperienza nei bambini e negli adolescenti è limitata. Actilyse è controindicato per il trattamento dell'ictus acuto in bambini ed adolescenti (vedere paragrafo 4.3).

Infarto miocardico

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

	Concentrazione di alteplase	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	ml	ml
15 mg come bolo endovenoso	15	7,5
50 mg come infusione nei primi 30 minuti	50	25
seguita da un'infusione di 35 mg nei successivi 60 minuti, fino ad una dose massima di 100 mg	35	17,5

Nei pazienti con peso corporeo inferiore a 65 kg la dose va aggiustata come segue:

	Concentrazione di alteplase	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	ml	ml
15 mg come bolo endovenoso	15	7,5
	ml/kg peso corporeo	ml/kg peso corporeo
e 0,75 mg/kg peso corporeo nei successivi 30 minuti (fino ad un massimo di 50 mg)	0,75	0,375
seguito da un'infusione di 0,5 mg/kg peso corporeo nei successivi 60 minuti (fino ad un massimo di 35 mg)	0,5	0,25

- b) Regime di somministrazione in 3 ore, per i pazienti da trattare nel periodo compreso tra 6 e 12 ore dall'insorgenza della sintomatologia:

	Concentrazione di alteplase	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	ml	ml
10 mg come bolo endovenoso	10	5
50 mg come infusione nella prima ora	50	25
	ml/30 min.	ml/30 min.
seguita da infusioni di 10 mg nei successivi 30 minuti, fino ad una dose massima di 100 mg in tre ore	10	5

Nei pazienti con peso corporeo inferiore a 65 kg la dose totale non deve superare 1,5 mg/kg.

La dose massima di alteplase è di 100 mg.

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; l'acido acetilsalicilico deve essere somministrato il prima possibile dopo l'insorgenza dei sintomi e continuato come trattamento cronico, se non controindicato.

Embolia polmonare

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:

	Concentrazione di alteplase	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	ml	ml
10 mg come bolo endovenoso nei primi 1-2 minuti	10	5
seguito da un'infusione endovenosa di 90 mg nelle successive due ore	90	45

Nei pazienti con un peso corporeo inferiore ai 65 kg la dose totale non deve superare 1,5 mg/kg.

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).

Ictus ischemico acuto

Il trattamento deve essere effettuato da un medico specializzato nella cura delle patologie neurologiche. (Vedere i paragrafi 4.3 e 4.4).

La dose raccomandata è di 0,9 mg di alteplase/kg peso corporeo (massimo di 90 mg) somministrata come infusione endovenosa della durata di 60 minuti con il 10 % della dose complessiva somministrata come bolo endovenoso iniziale.

Il trattamento con Actilyse deve essere iniziato entro 3 ore dall'insorgenza dei sintomi.

Terapia aggiuntiva:

La sicurezza e l'efficacia dello schema terapeutico che prevede la somministrazione contemporanea di eparina ed acido acetilsalicilico entro le prime 24 ore dall'insorgenza dei sintomi non sono state sufficientemente valutate. La somministrazione di acido acetilsalicilico o di eparina per via endovenosa deve essere evitata nelle prime 24 ore dopo il trattamento con Actilyse. 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.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

- significativo disturbo di sanguinamento in atto o negli ultimi 6 mesi
- diatesi emorragica nota
- pazienti in trattamento con anticoagulanti orali, ad esempio warfarin sodico
- 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 in seguito a trauma, 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 3 ore.

Ulteriori controindicazioni nell'embolia polmonare acuta:

- 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 3 ore.

Ulteriori controindicazioni nell'ictus ischemico acuto:

- insorgenza dei sintomi di attacco ischemico da più di 3 ore prima dell'inizio dell'infusione o quando il tempo di insorgenza della sintomatologia non è noto,
- rapido miglioramento di deficit minore o sintomi neurologici 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, nonostante l'immagine alla TAC risulti 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 e diabete concomitante
- ictus negli ultimi 3 mesi
- conta piastrinica inferiore a 100.000/mm³
- pressione sistolica > 185 o PA diastolica > 110 mm Hg, o terapia aggressiva (farmacoterapia per via endovenosa) necessaria per riportare la PA entro questi limiti
- glicemia <50 o >400 mg/dl.

Utilizzo nei bambini, adolescenti e nei pazienti anziani

Actilyse non è indicato nel trattamento dell'ictus acuto nei pazienti pediatrici di età inferiore a 18 anni o nei pazienti adulti di età maggiore a 80 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trattamento trombolitico/fibrinolitico richiede un adeguato monitoraggio. Actilyse deve essere utilizzato solamente da un medico addestrato ed esperto nei trattamenti trombolitici e dotato 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.

Il rischio di emorragie intracraniche può aumentare nei pazienti anziani, quindi in questi pazienti la valutazione del rapporto rischio-beneficio deve essere considerata attentamente.

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

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.

Evitare l'uso di cateteri rigidi.

Ulteriori avvertenze speciali e precauzioni nell'infarto miocardico acuto:

Non si deve somministrare una dose superiore a 100 mg di alteplase in quanto associata ad una aumentata incidenza di emorragia intracranica.

Si deve prestare attenzione allo scopo di accertarsi che venga somministrata la dose di alteplase raccomandata nel paragrafo 4.2.

L'esperienza di risomministrazione di Actilyse in soggetti trattati in precedenza è limitata. Non si ritiene che Actilyse possa causare reazioni anafilattiche. Qualora si sviluppasse una reazione anafilattoide, sospendere l'infusione ed adottare opportuna terapia.

Si devono valutare molto attentamente i benefici attesi verso i potenziali rischi, specialmente nei pazienti con pressione arteriosa sistolica >160 mm Hg.

Antagonisti della GPIIb/IIIa:

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

Ulteriori avvertenze speciali e precauzioni nell'embolia polmonare acuta:

Le stesse indicate per l'infarto miocardico acuto (vedere sopra)

Ulteriori avvertenze speciali e precauzioni nell'ictus ischemico acuto:

Speciali precauzioni d'impiego

Il trattamento deve essere effettuato solo da un medico addestrato ed esperto nella cura delle patologie neurologiche.

Speciali avvertenze/situazioni con un ridotto rapporto beneficio/rischio

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
- piccoli aneurismi asintomatici dei vasi sanguigni cerebrali
- pazienti pre-trattati con acido acetilsalicilico (ASA) possono presentare un maggior rischio di emorragie intracraniche, specialmente se il trattamento con Actilyse viene ritardato. Alteplase non deve essere somministrato ad un dosaggio superiore a 0,9 mg/kg di peso corporeo (max 90 mg) in previsione di un aumentato rischio di emorragia cerebrale.

Il trattamento non deve essere iniziato dopo 3 ore dall'esordio dei sintomi (vedere paragrafo 4.3) a causa di uno sfavorevole rapporto beneficio/rischio prevalentemente dovuto alle seguenti ragioni:

- gli effetti positivi del trattamento diminuiscono in funzione del ritardo
- in particolare, in pazienti con precedente trattamento con ASA aumenta il tasso di mortalità
- aumenta il rischio di emorragie sintomatiche

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 >105mm Hg.

Il beneficio terapeutico è ridotto nei pazienti con storia di ictus o in quelli con diabete non controllato; perciò il rapporto rischio/beneficio in questi pazienti è considerato meno favorevole, ma ancora positivo.

Nei pazienti con ictus molto lieve il rischio supera il beneficio atteso (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti con ictus molto grave sono a maggior rischio di emorragie intracraniche e di morte e non devono essere trattati (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti con infarto esteso presentano un maggior rischio di esito sfavorevole, potendo andare incontro ad emorragie gravi o morte. In tali pazienti, il rapporto rischio/beneficio deve essere accuratamente valutato.

Nei pazienti con ictus la probabilità di un esito favorevole si riduce con l'aumentare dell'età, della gravità dell'ictus e della glicemia iniziale, mentre la probabilità di disabilità grave e di morte o di emorragie intracraniche rilevanti aumenta indipendentemente dal trattamento. Pazienti di età superiore ad 80 anni, pazienti con ictus grave (valutato clinicamente e/o con adeguate tecniche di imaging) e pazienti con glicemia < 50 mg/dl o > 400 mg/dl al basale non devono essere trattati con Actilyse (vedere paragrafo 4.3).

Altre avvertenze speciali

La riperfusione 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.

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 agenti che inibiscono la coagulazione (prima, durante o entro le prime 24 ore dopo il trattamento con Actilyse) (vedere paragrafo 4.3).

Il trattamento concomitante con ACE inibitori può aumentare il rischio di reazioni anafilattoidi, poiché nei casi in cui sono state descritte tali reazioni un numero relativamente elevato di pazienti aveva ricevuto contemporaneamente ACE inibitori.

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

4.6 Gravidanza e allattamento

L'esperienza sull'impiego di alteplase durante la gravidanza e l'allattamento è molto limitata. Gli studi effettuati negli animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 4.3). Nei casi di malattia acuta e pericolosa per la vita i benefici attesi devono essere valutati verso i potenziali rischi. Non è noto se alteplase sia escreto nel latte materno.

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza degli effetti indesiderati è descritta utilizzando la convenzione MedDRA sulla frequenza*.

*Convenzione MedDRA sulla frequenza

molto comune	>1/10
comune	>1/100, ≤1/10
non comune	>1/1.000, ≤1/100
raro	>1/10.000, ≤1/1.000
molto raro	≤1/10.000) inclusi casi isolati

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

Emorragia

La reazione avversa più frequentemente associata ad Actilyse è il sanguinamento, risultante in una diminuzione dei valori di ematocrito e/o emoglobina:

molto comune:	sanguinamento da lesioni dei vasi sanguigni (come ematoma), 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);
comune:	emorragia intracranica (come emorragia cerebrale, ematoma cerebrale, ictus emorragico, trasformazione emorragica dell'ictus, ematoma intracranico, emorragia subaracnoidea) nel trattamento dell'ictus ischemico acuto. L'emorragia sintomatica intracerebrale rappresenta la reazione avversa maggiore nel trattamento dell'ictus ischemico acuto (fino al 10% di pazienti senza alcun aumento della morbilità o mortalità complessiva); emorragia del tratto respiratorio (come emorragia della faringe, epistassi, emottisi); emorragia gastrointestinale (come emorragia gastrica, ulcera gastrica emorragica, emorragia rettale, ematemesi, melena, emorragia del cavo orale, sanguinamento gengivale); ecchimosi; emorragia urogenitale (come ematuria, emorragia del tratto urinario); necessità di trasfusione di sangue;
non comune:	emorragia intracranica (come emorragia cerebrale, ematoma cerebrale, ictus emorragico, trasformazione emorragica dell'ictus, ematoma intracranico, emorragia subaracnoide) nel trattamento dell'infarto miocardico acuto e dell'embolia polmonare acuta; emopericardio; emorragia retroperitoneale (come ematoma retroperitoneale);
raro:	sanguinamento a carico di organi parenchimatosi (come emorragia epatica, emorragia polmonare)
molto raro:	emorragia oculare

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

Nel caso di evento emorragico potenzialmente pericoloso, in particolare emorragia cerebrale, la terapia fibrinolitica deve essere interrotta. 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

pressione 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 rivalutata 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.

Disturbi del sistema immunitario

non comune: reazioni di ipersensibilità / reazioni anafilattoidi (es. reazioni allergiche inclusi eruzione cutanea, orticaria, broncospasmo, angioedema, ipotensione, shock o qualsiasi altro sintomo associato a reazioni allergiche)

molto raro: anafilassi grave

In rari casi è stata osservata una transitoria formazione di anticorpi verso Actilyse e con bassi titoli, ma non è stata stabilita una rilevanza clinica di questi dati.

Patologie del sistema nervoso

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

Patologie cardiache

Come con altri agenti trombolitici, sono stati riportati i seguenti eventi come conseguenza dell'infarto miocardico e / o della somministrazione di trombolitici.

molto comune: ischemia ricorrente / angina, ipotensione e insufficienza cardiaca / edema polmonare
aritmia da riperfusione, (come aritmia, extrasistole, blocco AV dal grado I fino al completo, fibrillazione atriale / flutter, bradicardia, tachicardia, aritmia ventricolare, tachicardia ventricolare / fibrillazione, dissociazione elettromeccanica [EMD]),

comune: arresto cardiaco, shock cardiogeno e reinfarto

non comune: rigurgito della valvola mitralica, embolia polmonare, altre embolie sistemiche / embolia cerebrale, alterazione del setto ventricolare

Questi eventi cardiaci possono essere pericolosi per la vita e possono condurre alla morte.

Patologie vascolari

non comune: embolia (embolizzazione trombotica) che può portare conseguenze a livello degli organi interessati

Patologie gastrointestinali

comune: nausea, vomito

Esami diagnostici

molto comune: diminuzione della pressione sanguigna

comune: aumento della temperatura corporea

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

raro: embolia di grasso (embolizzazione di cristalli di colesterolo) che può portare conseguenze a livello degli organi interessati

4.9 Sovradosaggio

Nonostante la relativa fibrinospecificità, si può verificare a causa del sovradosaggio una riduzione clinicamente significativa del fibrinogeno e di altri componenti emocoagulativi. 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 o di sangue fresco e se necessario, possono essere somministrati antifibrinolitici sintetici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agente antitrombotico, codice ATC: B 01 A D 02

Il principio attivo di Actilyse è alteplase, un attivatore ricombinante del plasminogeno umano tissutale, 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.

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 nel loro complesso rispetto a pazienti che non ricevono trattamento trombolitico.

Infarto miocardico

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 ai pazienti trattati con placebo tra 6 e 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

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

Ictus acuto

In due studi condotti in USA (NINDS A/B) una proporzione significativamente superiore di pazienti, quando confrontata con placebo, ha avuto un esito favorevole (disabilità minima o nulla). Questi risultati non sono stati confermati da due studi Europei e da un ulteriore studio USA. Nell'ultimo

studio, tuttavia, la maggior parte dei pazienti non era stata trattata entro 3 ore dall'esordio dell'ictus. In una meta-analisi di tutti i pazienti trattati entro 3 ore dall'esordio dell'ictus è stato confermato l'effetto benefico di alteplase. La differenza verso placebo per un buon recupero era del 14,9% (IC 95 % da 8,1 % a 21,7 %) nonostante un aumentato rischio di emorragie intracraniche gravi o fatali. I dati non consentono di trarre conclusioni definitive dell'effetto del trattamento sulla morte. Tuttavia, complessivamente, il rapporto rischio/beneficio di alteplase, somministrato entro 3 ore dall'esordio dell'ictus tenendo in considerazione le precauzioni specificate in altre sezioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, è considerato favorevole.

Una meta-analisi di tutti i dati clinici mostra che il farmaco è meno efficace nei pazienti trattati oltre 3 ore dall'esordio (da 3 a 6 ore) facendo osservare rischi maggiori, rispetto ai pazienti trattati entro 3 ore dalla comparsa dei sintomi; ciò rende il rapporto rischio/beneficio di alteplase sfavorevole oltre l'intervallo 0-3 ore.

A causa della sua fibrinospecificità alteplase a una dose di 100 mg ad 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 ancora a oltre l'80 % a 24 ore. Una marcata e prolungata diminuzione del livello di fibrinogeno circolante è stata osservata solo in pochi pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Alteplase è rapidamente eliminato dal compartimento sanguigno ed è metabolizzato prevalentemente a livello epatico (clearance plasmatica 550-680 ml/min). L'emivita $t_{1/2}$ alfa plasmatica rilevante 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 marmoset non sono stati osservati effetti indesiderati inattesi.

Nei tests 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 (embrioletalità, 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 per soluzione:

Arginina

Acido fosforico, diluito

Polisorbato 80

Solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili

Il pH della soluzione ricostituita è $7,3 \pm 0,5$.

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

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

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo ricostituzione, si raccomanda l'utilizzo immediato. Tuttavia, la stabilità della soluzione ricostituita durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 2°C – 8°C e per 8 ore a 25°C

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperature superiori ai 25°C. Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere per soluzione:

Flaconcini di vetro sterile da 20ml e 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 e 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

Confezioni:

20 mg

1 flaconcino contenente 933 mg di polvere per soluzione per 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 infusione

1 flaconcino contenente 50 ml di acqua per preparazioni iniettabili

1 cannula di trasferimento

E' 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. In questi casi si deve sempre utilizzare una siringa per trasferire la quantità necessaria di solvente nel flaconcino contenente Actilyse polvere liofilizzata.

Nel paragrafo 4.2 “Posologia e modo di somministrazione” è riportata una tabella che indica i volumi di solvente necessari per la ricostituzione di ogni dosaggio alle concentrazioni finali.

La preparazione ricostituita è una soluzione trasparente, da incolore a giallo chiaro. Prima della somministrazione deve essere ispezionata visivamente per riscontrare l'assenza di particelle e colorazione.

La soluzione ricostituita è esclusivamente per uso singolo. La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Loc. Prulli, 103/c Reggello Firenze

8. NUMERI DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Confezione da 20 mg AIC n° 026533051
Confezione da 50 mg AIC n° 026533048

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

26.09.1988 / 26.04.2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

16 maggio 2007