

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ACTILYSE 50 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă conține alteplază (activator tisular de plasminogen recombinat) 50 mg (corespunzătoare la 29.000.000 UI).

Alteplaza este produsă prin tehnica de recombinare a ADN-ului (activator tisular recombinant al plasminogenului t-PA), folosind linii celulare de ovar de hamster chinezesc. Activitatea specifică a materialului de referință a alteplazei in-house este de 580.000 UI/mg. Acest lucru a fost confirmat prin comparare cu un al doilea standard internațional OMS pentru t-PA. Specificația pentru activitatea specifică a alteplazei este de la 522.000 până la 696.000 UI/mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Pulberea: masă compactă albă până la slab galbenă.

Preparatul reconstituit este o soluție limpede, incoloră până la galben deschis.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1. Indicații terapeutice

##### Tratamentul trombolitic în infarctul miocardic acut

- schema de tratament de 90 minute (accelerată) (vezi pct. 4.2): se folosește în cazul pacienților la care se poate începe tratamentul în primele 6 ore de la debutul simptomelor;
- schema de tratament de 3 ore (vezi pct. 4.2): se folosește în cazul pacienților care pot să beneficieze de tratament într-un interval de 6 până la 12 ore de la apariția simptomelor diagnosticului care a fost clar confirmat.

Actilyse 50 mg a dovedit că poate reduce mortalitatea la 30 zile la pacienții diagnosticați cu infarct miocardic acut.

## Tratamentul trombolitic în embolia pulmonară acută masivă cu instabilitate hemodinamică

Diagnosticul trebuie confirmat ori de câte ori este posibil prin mijloace obiective cum ar fi angiografia pulmonară sau procedee imagistice pulmonare neinvazive. Nu există studii clinice despre mortalitatea sau morbiditatea tardivă cauzată de embolia pulmonară.

## Tratamentul fibrinolic al accidentului vascular ischemic acut

Tratamentul trebuie început cât mai repede posibil în decurs de 4,5 ore de la instalarea simptomelor accidentului și după excluderea unei hemoragii cerebrale prin tehnici imagistice adecvate (de exemplu tomografie cerebrală computerizată sau alte metode imagistice specifice de diagnosticare a unei hemoragii). Efectul tratamentului este dependent de timp, de aceea inițierea cât mai rapidă a tratamentului crește probabilitatea unui răspuns favorabil.

### **4.2. Doze și mod de administrare**

Actilyse 50 mg trebuie administrat cât mai curând posibil după manifestarea primelor simptome. Se recomandă aplicarea următoarelor scheme de tratament privind dozajul.

#### Infarctul miocardic acut

##### *Doze*

a) Schema de tratament de 90 minute (accelerată) se folosește în cazul pacienților cu infarct miocardic acut, la care se poate începe tratamentul în termen de 6 ore de la instalarea simptomelor.

	Concentrație de alteplază	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	ml	ml
15 mg administrate în injecție intravenoasă <i>in bolus</i>	15	7,5
50 mg administrate în perfuzie intravenoasă timp de peste 30 minute	50	25
urmate de 35 mg administrate în perfuzie intravenoasă timp de peste 60 minute, până la atingerea dozei maxime de 100 mg alteplază	35	17,5

La pacienții a căror greutate corporală este sub 65 kg, doza va fi adaptată în funcție de aceasta, după cum este prezentat în tabel:

	Concentrație de alteplază	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	ml	ml
15 mg administrate în injecție intravenoasă <i>in bolus</i>	15	7,5
	ml/kg greutate corporală	ml/kg greutate corporală
și 0,75 mg/kg corp (greutate corporală), administrate în perfuzie intravenoasă timp de peste 30 minute (maximum 50 mg)	0,75	0,375
urmează 0,5 mg/kg corp (greutate corporală) administrate în perfuzie intravenoasă timp de peste 60 minute, (maximum 35 mg)	0,5	0,25

b) Schema de tratament de 3 ore se folosește în cazul pacienților ce urmează să beneficieze de tratament după 6 ore de la apariția simptomelor, dar nu mai târziu de 12 ore:

	Concentrație de alteplază	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	ml	ml
10 mg administrate în injecție intravenoasă <i>in bolus</i>	10	5
50 mg administrate în perfuzie intravenoasă într-un interval de timp mai mare decât prima oră	50	25
	ml/30 min	ml/ 30 min
urmează 10 mg timp de peste 30 minute, perfuzie intravenoasă, fără să depășească doza maximă de 100 mg în 3 ore	10	5

În cazul pacienților cu greutate sub 65 kg, doza totală nu va depăși 1,5 mg alteplază/kg.

Doza maximă admisă în infarctul miocardic acut este de 100 mg alteplază.

*Tratament adjuvant:*

Se recomandă tratament adjuvant antitrombotic, conform ghidurilor terapeutice internaționale pentru tratarea pacienților care au supradenivelare a segmentului ST în infarctul miocardic.

*Mod de administrare*

Soluția reconstituită trebuie apoi administrată intravenos.

Flacoanele de alteplază de 2 mg nu sunt indicate pentru a fi utilizate în această indicație. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Embolia pulmonară acută masivă cu instabilitate hemodinamică

*Doze*

Se recomandă o doză totală de 100 mg alteplază care trebuie administrată timp de 2 ore. Pe baza experienței acumulate se recomandă următoarea schemă de tratament:

	Concentrație de alteplază	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	ml	ml
10 mg administrate în injecție intravenoasă, <i>in bolus</i> , timp de 1 – 2 minute	10	5
urmează 90 mg, administrate în perfuzie intravenoasă timp de 2 ore	90	45

Doza totală nu trebuie să depășească 1,5 mg alteplază/kg la pacienții cu o greutate sub 65 kg.

*Tratament adjuvant:*

După tratamentul cu Actilyse 50 mg, trebuie inițiat (sau reluat) tratamentul cu heparină dacă valorile aPTT (timpul de tromboplastină parțial activată) se situează la valori mai mici decât dublul limitei maxime normale. Doza ce urmează a fi perfuzată se va adapta pentru a menține aPTT între 50 – 70 secunde (la valorile de 1,5 - 2,5 ori valoarea inițială).

*Mod de administrare*

Soluția reconstituită trebuie apoi administrată intravenos.

Flacoanele de alteplază de 2 mg nu sunt indicate pentru a fi utilizate în această indicație. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### Accident vascular ischemic acut

Tratamentul trebuie efectuat și urmărit numai de către un medic specialist neurolog, și cu experiență, vezi pct. 4.3 și 4.4.

### *Doze*

Doza recomandată este de 0,9 mg alteplază/kg (maximum 90 mg alteplază) administrată în perfuzie i.v. timp de 60 minute; 10% din doza totală se administrează intravenos, *in bolus*, la începutul perfuziei.

Terapia cu Actilyse va fi inițiată cât mai repede posibil, în decurs de 4,5 ore de la apariția simptomatologiei. După intervalul de 4,5 ore de la debutul simptomelor accidentului vascular cerebral există un raport beneficiu risc negativ asociat administrării Actilyse astfel încât nu ar trebui să fie administrat (vezi pct. 5.1).

### *Tratament adjuvant:*

Siguranța și eficacitatea acestei scheme terapeutice, prin administrare concomitentă de heparină și acid acetilsalicilic pe parcursul primelor 24 ore de la manifestarea simptomelor nu a fost investigată suficient. De aceea, administrarea acidului acetilsalicilic sau a heparinei intravenos va fi evitată în primele 24 ore după tratamentul cu Actilyse 50 mg. Dacă heparina este necesară pentru alte indicații (de exemplu prevenirea trombozei venoase profunde) doza nu va depăși 10.000 UI pe zi, administrată subcutanat.

### *Mod de administrare*

Soluția reconstituită trebuie apoi administrată intravenos.

Flacoanele de alteplază de 2 mg nu sunt indicate pentru a fi utilizate în această indicație. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Actilyse la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Actilyse este contraindicat la copii și adolescenți în indicația accident vascular ischemic acut (vezi pct. 4.3).

## **4.3. Contraindicații**

În general, în cazul tuturor indicațiilor, Actilyse nu trebuie administrat pacienților cu hipersensibilitate cunoscută la substanța activă alteplaza, gentamicină (urme reziduale din procesul de fabricație) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

În caz de infarct miocardic acut, embolie pulmonară acută și de accident vascular cerebral ischemic, adițional se fac referințe la următoarele contraindicații:

Actilyse este contraindicat în cazul în care există un risc crescut de hemoragie prin:

- sângerări semnificative în prezent sau în ultimele 6 luni
- diateză hemoragică cunoscută
- pacienți care beneficiază de tratament eficient cu anticoagulante orale, de exemplu warfarină sodică (vezi pct. 4.4)
- sângerări/hemoragii grave sau periculoase manifeste sau recente
- antecedente, prezență sau suspiciune de hemoragii intracraniene
- suspiciune de hemoragie subarahnoidiană sau stare după hemoragie subarahnoidiană, datorită unui anevrism
- antecedente de afecțiuni ale sistemului nervos central (de exemplu neoplasm, anevrism, intervenție chirurgicală intracraniană sau spinală)

- resuscitare cardiopulmonară externă prelungită sau traumatizantă recentă (în ultimele 10 zile), naștere, puncție recentă a unui vas de sânge necompresibil (de exemplu puncție venoasă subclaviculară sau jugulară)
- hipertensiune arterială severă necontrolată
- endocardită bacteriană, pericardită
- pancreatită acută
- boală ulceroasă gastro-intestinală diagnosticată în ultimele 3 luni, varice esofagiene, anevrism arterial, malformații arterio-venoase
- neoplasm cu risc crescut de sângerare
- afecțiune hepatică gravă, inclusiv insuficiență hepatică, ciroză hepatică, hipertensiune portală (varice esofagiene) și hepatită activă
- intervenție chirurgicală majoră sau traumatism semnificativ în ultimele 3 luni.

La indicațiile de infarct miocardic acut se aplică în plus următoarele contraindicații:

- orice antecedent de accident vascular hemoragic sau de accident vascular de origine necunoscută
- antecedente de accident vascular cerebral ischemic sau atac ischemic tranzitoriu (TIA/AIT) în ultimele 6 luni, cu excepția unui accident vascular ischemic acut în ultimele 4,5 ore.

La indicațiile de embolie pulmonară acută se aplică în plus următoarele contraindicații:

- orice antecedent de accident vascular hemoragic sau de accident vascular de origine necunoscută
- antecedente de accident vascular cerebral ischemic sau atac ischemic tranzitoriu (TIA/AIT) în ultimele 6 luni, cu excepția unui accident vascular ischemic acut în ultimele 4,5 ore.

În cazul accidentului vascular cerebral ischemic, adițional se fac referințe la următoarele contraindicații:

- atunci când simptomele accidentului vascular cerebral (AVC) ischemic au debutat cu mai mult de 4,5 ore înainte de începerea perfuziei sau când momentul debutului simptomatologiei nu este cunoscut și poate fi mai mare de 4,5 ore (vezi pct. 5.1)
- în cazul în care simptomele AVC ischemic acut fie s-au ameliorat rapid, fie au fost minore înainte de începerea perfuziei
- AVC sever, diagnosticat clinic ca atare (de exemplu NIHSS>25) și/sau prin tehnici imagistice corespunzătoare
- convulsii la debutul AVC
- evidențiere de hemoragie intracraniană (ICH) prin scanare cu CT,
- simptome sugestive de hemoragie subarahnoidiană, chiar și când CT este normală,
- administrare de heparină în ultimele 48 de ore precedând debutului AVC cu o valoare crescută a aPTT la prezentare
- antecedente de AVC asociat cu diabet zaharat
- antecedente de AVC în ultimele trei luni
- număr de trombocite sub 100.000/mm<sup>3</sup>
- tensiune arterială sistolică > 185 mm Hg sau tensiune arterială diastolică > 110 mm Hg sau terapie agresivă (farmacoterapie intravenoasă) necesară reducerii tensiunii arteriale între aceste limite
- glicemie <50 sau >400 mg/dl

Administrarea la copii și adolescenți

Actilyse 50 mg nu este indicat pentru terapia AVC acut la copii și adolescenți sub 18 ani.

Administrarea la vârstnici

Actilyse 50 mg nu este indicat pentru terapia AVC acut la adulți cu vârstă peste 80 ani.

#### 4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Modul de prezentare a produsului alteplază ar trebui să fie ales cu grijă și în conformitate cu utilizarea prevăzută. Produsul alteplază 2 mg nu este indicat pentru utilizare în infarct miocardic acut, embolie pulmonară acută sau accident vascular cerebral ischemic (din cauza unui risc crescut de subdozaj).

Pentru a fi utilizate în aceste indicații, sunt recomandate doar concentrațiile de 10, 20 sau 50 mg.

Tratamentul trombolitic/fibrinolic necesită o monitorizare adecvată. Actilyse 50 mg va fi administrat numai sub responsabilitatea și supravegherea unor medici specializați și cu experiență în administrarea tratamentelor trombolitice și dispunând de facilități de monitorizare a tratamentului. Se recomandă ca în cazul administrării Actilyse 50 mg să fie disponibile echipament standard de resuscitare și medicație, în toate circumstanțele.

##### Hipersensibilitate

Nu au fost observate dovezi privind apariția de anticorpi ai moleculelor de activator tisular recombinant al plasminogenului. Nu există date disponibile referitoare la experiența privind readministrarea de Actilyse. Reacțiile anafilactice asociate administrării de Actilyse sunt rare și pot fi produse de hipersensibilitatea la substanța activă alteplaza, gentamicină (urme reziduale din procesul de fabricație) sau la oricare dintre excipienți. Dopul flaconului de sticlă care conține pulberea de Actilyse conține cauciuc natural (derivat de latex) care poate produce reacții alergice.

Dacă apar reacții anafilactice, perfuzia trebuie oprită și trebuie început tratamentul adecvat.

##### Hemoragii

Dacă apare o hemoragie potențial periculoasă, în special hemoragie cerebrală, trebuie întreruptă terapia fibrinolică. Cu toate acestea, în general, nu este necesară înlocuirea factorilor de coagulare din cauza timpului de înjumătățire scurt și a efectului minim asupra factorilor de coagulare sistemici. Majoritatea pacienților care au sângerari pot fi tratați prin întreruperea terapiei trombolitice și a terapiei anticoagulante, înlocuirea volumului și presiune aplicată manual pe un vas sanguin incompetent/ care nu funcționează normal. În cazul în care a fost administrat heparină în decurs de 4 ore de la debutul sângerării, trebuie luată în considerare administrarea de protamină. Este posibil ca utilizarea judicioasă a produselor care se administrează prin transfuzie să fie indicată numărului redus de pacienți care nu răspunde la aceste măsuri conservatoare. Trebuie luate în considerare administrarea de transfuzii cu crioprecipitat, plasmă proaspătă congelată și masă trombocitară, cu reevaluare clinică și de laborator după fiecare administrare. La utilizarea perfuziei cu crioprecipitat sau fibrinogen se urmărește atingerea nivelului țintă de fibrinogen de 1 g/l. Ca o ultimă alternativă sunt disponibile medicamentele antifibrinolitice.

Deoarece riscul unei hemoragii intracerebrale crește la pacienții vârstnici, evaluarea raportului risc/beneficiu trebuie făcută cu atenție la acești pacienți.

Ca în cazul tuturor tromboliticilor, utilizarea terapiei cu Actilyse 50 mg va fi evaluată cu atenție pentru a pune în balanță potențialul risc de sângerare față de beneficiul așteptat, în special la pacienți care:

- au suferit traumatisme recente minore, cum ar fi biopsiile, puncția vaselor importante, injecții intramusculare recente, masajul cardiac în vederea resuscitării
- prezintă condiții cu risc crescut de hemoragie care nu sunt menționate la pct 4.3.

Trebuie evitată utilizarea cateterelor rigide.

Pacienți care beneficiază de tratament cu anticoagulante orale:

Poate fi luată în considerare utilizarea de Actilyse atunci când doza sau intervalul de timp de la administrarea ultimei doze de anticoagulant care nu permite confirmarea eficacității reziduale a activității anticoagulante a produsului (produselor) anticoagulant(e), nu prezintă o relevanță clinică a coagulării (de exemplu  $INR \leq 1,3$  pentru antagoniștii vitaminei K sau alt(e) test(e) relevant(e) pentru alte anticoagulante orale ce sunt la limita superioară normală).

#### Administrarea la copii și adolescenți

Până acum, există doar o experiență limitată privind utilizarea de Actilyse la copii și adolescenți.

#### Pentru tratamentul infarctului miocardic acut și emboliei pulmonare acute se aplică, suplimentar, următoarele atenționări și precauții:

Nu trebuie administrată o doză mai mare de 100 mg de alteplază, deoarece a fost asociată cu un risc crescut de sângerare intracraniană. De aceea, trebuie luate măsuri speciale pentru a asigura administrarea dozei de alteplază așa cum a fost descrisă la pct. 4.2.

Evaluarea beneficiului terapeutic în raport cu riscul probabil, trebuie făcută cu o atenție sporită, în special la pacienții care au tensiune arterială sistolică  $>160$  mm Hg

Antagoniști ai receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa:

Asocierea cu antagoniști ai receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa crește riscul de sângerare.

#### În tratamentul AVC ischemic acut se aplică suplimentar următoarele atenționări și precauții speciale:

Precauții speciale pentru administrare:

Tratamentul trebuie efectuat numai sub responsabilitatea unui medic specializat și cu experiență în domeniul terapiei neurologice. Pentru verificarea indicației tratamentului, pot fi luate în considerare măsuri de diagnostic la distanță, după caz (a se vedea secțiunea 4.1).

Atenționări/condiții speciale care scad raportul beneficiu/risc terapeutic:

În comparație cu alte indicații, pacienții cu AVC ischemic acut tratați cu Actilyse 50 mg prezintă un risc semnificativ crescut de hemoragie intracraniană, dat fiind faptul că sângerarea are loc în mod predominant în zonele cu infarct. Aceasta se aplică în special în următoarele cazuri:

- toate situațiile enumerate la pct. 4.3 și, în general, toate situațiile implicând un risc crescut de hemoragie
- aneurisme mici asimptomatice ale vaselor cerebrale
- cu cât se mărește intervalul de timp de la debutul simptomelor AVC până la începerea terapiei (inițierea tardivă a tratamentului), beneficiul net din punct de vedere clinic este mai redus și poate fi asociat cu un risc crescut de ICH și de deces, comparativ cu pacienți care au fost tratați mai repede. De aceea, administrarea de Actilyse nu trebuie amânată.
- pacienții tratați anterior cu acid acetilsalicilic (ASA) pot prezenta un risc crescut de hemoragie intracerebrală, în special dacă tratamentul cu Actilyse 50 mg este întârziat.

Este necesară monitorizarea tensiunii arteriale în timpul administrării tratamentului și în următoarele 24 ore; se recomandă terapie antihipertensivă intravenoasă dacă TA sistolică  $> 180$  mm Hg sau TA diastolică  $> 105$  mmHg.

Beneficiul terapeutic este redus la pacienții care au avut un AVC sau care au diabet zaharat necontrolat terapeutic și de aceea raportul beneficiu/risc este considerat mai puțin favorabil, deși el este încă pozitiv la acești pacienți.

La pacienții cu AVC minor, riscurile depășesc beneficiile așteptate (vezi pct. 4.3).

Pacienții cu accidente cerebrale foarte severe sunt expuși unui risc mai mare de hemoragie intracerebrală și de deces și nu vor fi tratați cu Actilyse 50 mg (vezi pct. 4.3).

Pacienții cu infarcte extensive prezintă un risc mai mare de evoluție nefavorabilă, inclusiv de hemoragie gravă și deces. La asemenea pacienți raportul beneficiu/risc va fi analizat cu atenție.

La pacienții cu AVC, posibilitatea unui rezultat favorabil al tratamentului scade cu vârsta, severitatea accidentului cerebral, nivelul crescut al glicemiei la internare, în timp ce posibilitatea handicapului sever și a decesului sau a sângerărilor relevante intracraniene crește, independent de tratament. Pacienții peste 80 de ani, pacienții cu AVC sever (diagnosticat clinic și /sau prin tehnici imagistice corespunzătoare) și pacienții cu glicemie < 50 mg/dl sau > 400 mg/dl nu trebuie tratați, cu Actilyse 50 mg (vezi pct. 4.3).

Datele disponibile din studiul ECASS III și analiza cumulată indică faptul că beneficiul net clinic se micșorează la pacienții vârstnici odată cu creșterea vârstei, comparativ cu pacienții mai tineri, astfel încât beneficiul rezultat prin tratamentul cu Actilyse pare să scadă, iar riscul de mortalitate pare să crească odată cu creșterea vârstei.

Alte atenționări speciale:

Reperuzarea zonei ischemice poate induce edem cerebral în zona de infarct.

Datorită unui risc hemoragic crescut, tratamentul cu antiagregante plachetare nu se va iniția în primele 24 de ore după tromboliza cu alteplază.

#### **4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu au fost efectuate studii specifice privind interacțiunea dintre administrarea Actilyse 50 mg cu alte produse medicamentoase administrate în mod obișnuit pacienților cu infarct miocardic acut.

Produsele medicamentoase precum derivații cumarinici, anticoagulante orale, antiagregante plachetare, heparină nefracționată sau LMWH sau substanțe active care inhibă coagulabilitatea pot mări riscul sângerării (înainte, în timpul sau în decurs de 24 ore după tratamentul cu Actilyse 50 mg) (vezi pct. 4.3).

Tratamentul concomitent cu inhibitori ECA poate mări riscul de apariție a unei reacții anafilactice deoarece în cazurile care descriu asemenea reacții, un număr relativ mare de pacienți primiseră concomitent inhibitori ECA.

Asocierea cu antagoniști ai receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa crește riscul de sângerare.

#### **4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Sarcina

Există o cantitate limitată de date cu privire la administrarea de Actilyse 50 mg la femei gravide. Studiile preclinice efectuate cu alteplaza în doze mai mari decât dozele administrate la om au prezentat imaturitate a fătului și/sau embriotoxicitate fetală, secundar acțiunii farmacologice cunoscute a medicamentului.

Alteplaza nu este considerată a avea efect teratogen.

În cazul tratamentului unei afecțiuni acute, care prezintă un risc vital pentru pacientă, se va evalua beneficiul aplicării tratamentului în raport cu riscul potențial.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă alteplaza este excretată în laptele matern.

Fertilitatea

Date clinice asupra fertilității nu sunt disponibile pentru Actilyse. Studiile preclinice efectuate cu alteplază nu au arătat nici un efect advers asupra fertilității (vezi pct. 5.3).



#### 4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu este relevant.

#### 4.8. Reacții adverse

Cea mai frecventă reacție adversă asociată cu administrarea produsului Actilyse este sângerarea, care are ca rezultat o scădere a valorilor hematocritului și/sau ale hemoglobinei.

Frecvența reacțiilor adverse enumerate mai jos este descrisă folosind convenția MedDRA. Grupele de frecvență sunt definite după următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  to  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Cu excepția hemoragiei intracraniene ca reacție adversă în indicația de tratament pentru AVC, precum și pentru aritmiile de reperfuzie pentru indicația de tratament pentru infarct miocardic, nu exista nici un fel de motiv medical pentru a considera că aspectele calitative și cantitative ale reacțiilor adverse ale Actilyse 50 mg în indicațiile de tratament pentru embolie pulmonară și AVC ischemic acut sunt diferite față de cele din indicația de tratament pentru infarct miocardic.

Tabelul 1 Reacții adverse în infarct miocardic, embolism pulmonar și accident vascular cerebral ischemic

Clasificare conform convenției MedDRA	Reacție adversă
<b>Hemoragie</b>	
foarte frecvente	Hemoragia intracerebrală reprezintă reacția adversă majoră în tratamentul atacului ischemic acut (până la 15% dintre pacienți fără o creștere a mortalității sau fără nici o creștere semnificativă a morbidității totale combinate cu un handicap grav, de exemplu mRS (modified Rankin Scale – scala modificată Rankin) de 5 și 6).  sângerări datorate afectării vaselor sanguine (cum ar fi hematom),
frecvente	hemoragie intracraniană (cum ar fi hemoragie cerebrală, hematom cerebral, accident vascular hemoragic, accident vascular cerebral transformat în accident hemoragic, hematom intracranian, hemoragie subarahnoidiană) în tratamentul infarctului miocardic și al emboliei pulmonare acute.  hemoragie faringiană  hemoragie gastro-intestinală (ca de exemplu hemoragie gastrică, ulcer gastric hemoragic, hemoragie rectală, hematemeză, melenă, hemoragie bucală, sângerări gingivale)  echimoze  hemoragie uro-genitală (ca de exemplu hematurie, hemoragia tractului urinar)  sângerări la locul de administrare (hemoragie cauzată de puncții, hematom la locul de inserare a cateterului, hemoragie la locul de inserare al cateterului.)
mai puțin frecvente	hemoragie pulmonară (ca de exemplu hemoptizie, hemotorax, hemoragie a tractului respirator)

	epistaxis hemoragie la nivelul urechii
rare	hemoragie oculară hemoragie pericardică hemoragie retroperitoneală (ca de exemplu hematom retroperitoneal)
cu frecvență necunoscută***	sângerări ale organelor parenchimatose (ca de exemplu hemoragie hepatică)
<b>Tulburări ale sistemului imunitar*</b>	
rare	hipersensibilitate / reacții anafilactoide (de exemplu reacții alergice care includ erupții cutanate, urticarie, bronhospasm, angioedem, hipotensiune, șoc sau orice alt simptom asociat cu reacțiile alergice)
foarte rare	reacții anafilactice grave
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
foarte rare	evenimente legate de sistemul nervos (de exemplu atacuri de epilepsie, convulsii, afazie, tulburări de vorbire, delir, sindrom cerebral acut, agitație, confuzie, depresie, psihoză) deseori asociate cu evenimente cerebrovasculare ischemice sau hemoragice
<b>Tulburări cardiace**</b>	
foarte frecvente	ischemie recurentă/angină, hipotensiune și insuficiență cardiacă/ edem pulmonar,
frecvente	șoc cardiogen, stop cardiac și infarct repetat
mai puțin frecvente	aritmii de reperfuzie (ca de exemplu aritmie, extrasistole, bloc atrio-ventricular de gradul I până la complet, fibrilație atrială /palpitații, bradicardie, tahicardie, aritmie ventriculară, tahicardie ventriculară / fibrilație, disocieri electromecanice (DEM)  regurgitare mitrală, embolie pulmonară, alte embolii sistemice / embolism cerebral, defect al septului ventricular
<b>Tulburări vasculare</b>	
rare	embolie ce poate duce la consecințe corespunzătoare în organele afectate
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
rare	greață,
cu frecvență necunoscută***	vărsături
<b>Investigații diagnostice</b>	
mai puțin frecvente	scăderea tensiunii arteriale
cu frecvență necunoscută***	creșterea temperaturii corporale
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>	
cu frecvență	embolie grasă (embolie cu cristale de colesterol), care poate induce consecințe

necunoscută***	corespunzătoare la organele afectate
<b>Proceduri medicale și chirurgicale</b>	
cu frecvență necunoscută***	transfuzie de sânge (necesitate)

\*Tulburări ale sistemului imunitar

Formarea anticorpilor tranzitorii de către Actilyse a fost observată în cazuri rare și cu titru scăzut, dar relevanța clinică a acestor observații nu a fost stabilită.

\*\*Tulburări cardiace

Ca și în cazul altor agenți trombolitici, evenimente descrise mai sus au fost raportate ca sechele ale infarctului miocardic și/sau administrării de trombolitice. Aceste evenimente cardiace pot periclita viața pacientului și pot fi cauzatoare de moarte.

\*\*\*Frecvență de calcul

Această reacție adversă a fost observată în cadrul experienței după punere a pe piață. Cu o certitudine de 95%, categoria de frecvență nu este mai mare decât "rare", dar ar putea fi mai mică. O estimare precisă a frecvenței nu este posibilă deoarece reacția adversă a medicamentului nu apare în baza de date a studiului clinic de 8.299 pacienți.

S-au raportat deces și invaliditate permanentă la pacienți care au suferit un accident vascular cerebral (inclusiv sângerare intracraniană) și alte episoade grave de sângerare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

#### 4.9. Supradozaj

În ciuda specificității relative a fibrinei, după supradozaj poate să apară o reducere semnificativă din punct de vedere clinic a concentrației fibrinogenului și a altor factori de coagulare ai sângelui. În majoritatea cazurilor, este suficient să se aștepte regenerarea fiziologică a acestor factori după terminarea tratamentului cu Actilyse 50 mg. Dacă apare totuși o hemoragie severă, se recomandă perfuzarea de plasmă proaspătă congelată și dacă este necesar, se pot administra și antifibrinolitice de sinteză.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1. Proprietăți farmacodinamice

*Grupa farmacoterapeutică:* produse antitrombotice, codul ATC: B01AD02.

Substanța activă care stă la baza produsului Actilyse este alteplaza, activator tisular de plasminogen recombinant, o glicoproteină care activează transformarea plasminogenului în plasmină. Atunci când este administrată intravenos, alteplaza rămâne relativ inactiv în sistemul circulator. Odată legată de fibrină, este activată, inducând transformarea plasminogenului în plasmină, ceea ce duce la dizolvarea cheagurilor de fibrină.

Datorită specificității relative pentru fibrină, alteplaza la o doză de 100 mg conduce la o scădere mică a concentrației plasmatice a fibrinogenului circulant, de aproximativ 60% la 4 ore; în general, concentrația

plasmatică a fibrinogenului revine la starea inițială la mai mult de 80% după 24 ore. Concentrațiile plasminogenului și alfa-2-antiplasminei scad la 20%, respectiv 35% după 4 ore și cresc din nou la mai mult de 80% la 24 ore. O scădere marcată și prelungită a concentrației plasmatice de fibrinogen circulant se observă numai la un număr redus de pacienți.

În cursul unui studiu în care a fost inclus un număr de peste 40.000 pacienți cu infarct acut de miocard, (GUSTO), administrarea a 100 mg de alteplază timp de 90 minute, concomitent cu perfuzarea i.v. de heparină, a condus la o rată a mortalității mai redusă după 30 zile (6,3%) în comparație cu cea constatată la administrarea de streptokinază, 1,5 milioane UI, timp de 60 minute, în asociație cu heparină administrată subcutan sau intravenos (7,3%). La pacienții care au beneficiat de tratament cu Actilyse 50 mg, s-au evidențiat rate superioare de repermeabilizare coronariană după infarct la 60 și 90 minute după tromboză, comparativ cu pacienții care au fost tratați cu streptokinază. Nu s-au semnalat diferențe, în ceea ce privește ratele de permeabilizare la un interval de 180 minute sau mai mare.

Mortalitatea la 30 zile este redusă comparativ cu pacienții cărora nu li s-a administrat un tratament trombolitic.

Eliberarea de alfa-hidroxitirrat-dehidrogenază (HBDH) este redusă. Contractilitatea ventriculară globală, ca și contractilitatea locală a peretelui din zonă de infarct este mai puțin deteriorată în comparație cu pacienții cărora nu li se administrează medicație trombolitică.

#### Pacienți cu infarct miocardic acut (IMA)

În cursul unui studiu placebo controlat (LATE), administrarea a 100 mg alteplază în decurs de 3 ore a determinat scăderea ratei mortalității la 30 zile pentru pacienții tratați primele 6 până la 12 ore după declanșarea simptomatologiei, comparativ cu placebo. La pacienții la care sunt prezente semne clare de infarct miocardic acut inițierea tratamentului în primele 24 ore de la declanșarea simptomatologiei mai poate fi încă benefică.

#### Pacienți cu embolism pulmonar

La pacienții cu embolie pulmonară acută masivă cu instabilitate hemodinamică, tratamentul trombolitic cu Actilyse determină reducerea rapidă a dimensiunilor trombusului și scăderea presiunii din artera pulmonară. Nu există date referitoare la rata mortalității.

#### Pacienți cu accident vascular cerebral ischemic acut

În două studii efectuate în Statele Unite ale Americii (NINDS A/B) un număr semnificativ mai mare de pacienți cu AVC ischemic tratați cu alteplază au avut o evoluție favorabilă (fără invaliditate sau cu invaliditate minimă), comparativ cu placebo. Aceste constatări au fost confirmate prin studiul clinic ECASS III (vezi paragraful de mai jos). după ce, în același timp, în informațiile actualizate în Uniunea Europeană privind produsul nu au fost în concordanță cu rezultatele din două studii europene și de un alt studiu american.

Studiul ECASS III a fost un studiu clinic controlat placebo, dublu orb la pacienți cu accident vascular cerebral acut la un interval de 3 până la 4,5 ore, desfășurat în Europa. Studiul ECASS III a evaluat schema de tratament a produsului Actilyse, administrat în indicația accident vascular cerebral, conform rezumatului caracteristicilor produsului European (SmPC), cu excepția intervalului maxim de timp de exemplu de 4,5 ore. Rezultatele primare au fost gradul de invaliditate la 90 zile, împărțiți corespunzător unei evoluții favorabile (modified Rankin scale [mRS] 0 până la 1) sau nefavorabile (mRS 2 până la 6). În total, au fost randomizați 821 pacienți (418 alteplază/403 placebo). Mai mulți pacienți au avut o evoluție favorabilă după administrarea de alteplază (52,4%), comparativ cu placebo (45,2%; rate suplimentare [OR], 1,34; 95% II 1,02 – 1,76; P=0,038). Incidența oricărei HIC/HICS (hemoragii intracraniene/hemoragii intracraniene simptomatice) a fost crescută la administrarea de alteplază comparativ cu placebo (orice HIC 27,0% vs 17,6%, p=0,0012; HICS conform defoniției ECASS III 2,4% versus 0,2 %, p = 0,008). Mortalitatea a fost scăzută și nu au fost diferențe semnificative între alteplază

(7,7%) și placebo (8,4%; P=0,681). Rezultatele din subgrupele studiului ECASS III au confirmat faptul că un OTT mai mare este asociat cu un risc crescut de mortalitate și hemoragie intracraniană simptomatică. Rezultatele studiului ECASS III au dovedit că un beneficiu net pozitiv pentru Actilyse administrat în decurs de 3 până la 4,5 ore de la debutul simptomelor, în timp ce datele coroborate au dovedit că beneficiul clinic net pentru alteplază nu mai este tot atât de favorabil când este administrat într-un interval de timp mai mare de 4,5 ore.

Siguranța și eficacitatea Actilyse administrat în decurs de 4,5 ore (stroke onset time to start of treatment (OTT) de la accidentul vascular cerebral acut a fost evaluat după un registru AIS în desfășurare (SITS-ISTR: The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke registry). În acest studiu observațional, datele de siguranță rezultate de la 21.566 pacienți tratați într-un interval de 0 până la 3 ore au fost comparate cu datele obținute de la 2.376 pacienți tratați într-un interval de 3 până la 4,5 ore de la debutul AIS/AVI acut. Incidența hemoragiei cerebrale simptomatice (în conformitate cu definiția SITS-MOST), s-a dovedit a fi mai mare în intervalul de la 3 până la 4,5 ore (2,2%), prin comparație cu intervalul de administrare de până la 3 ore (1,7%). Rata mortalității la 3 luni au fost similare, comparând intervalul de timp de 3 până la 4,5 ore (12%) cu intervalul de timp de la 0 până la 3 ore (12,3%), având o valoare OR brută de 0,97 (95% ÎI: 0,84-1,13, p= 0,70) și o valoare OR adaptată 1,26 (95% ÎI: 1,07-1,49, p= 0,005. Datele SIST observate în studiul clinic efectuat evidențiază faptul că *stroke onset time to start of treatment* (OTT) este un indicator important în predicția rezultatului administrării de alteplază după un accident cerebral acut.

## 5.2. Proprietăți farmacocinetice

Alteplaza este eliminată rapid din sânge și este metabolizată în principal de către ficat (clearance-ul plasmatic 550 – 680 ml/min). Timpul de înjumătățire plasmatică relevant  $T_{1/2}$ -alfa este de 4 –5 minute. Această înseamnă că după 20 de minute, mai puțin de 10% din valoarea inițială este prezentă în plasmă. Pentru procentul rezidual rămas în compartimentul profund a fost măsurat un timp de înjumătățire plasmatică  $T_{1/2}$ -beta de circa 40 minute.

## 5.3. Date preclinice de siguranță

În cadrul unor studii toxicologice efectuate la șobolani și marmote nu au fost observate alte reacții adverse neașteptate. În cadrul testelor de mutagenitate nu s-au evidențiat indicații asupra unui potențial mutagenic.

La animalele gestante, nu s-au observat efecte teratogene după perfuzia i.v. de doze farmacologice efective. Embriotoxicitatea la iepuri (embrioletalitatea, întârzierea creșterii) au fost induse cu doze mai mari de 3 mg/kg și zi. Nu s-au observat efecte privind dezvoltarea peri și postnatală sau asupra parametrilor de fertilitate la șobolani cu doze de până la 10 mg/kg și zi.

# 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

## 6.1. Lista excipienților

### Pulbere:

L-arginină  
Acid fosforic diluat  
Polisorbat 80

### Solvent:

Apă pentru preparate injectabile

## 6.2. Incompatibilități

Soluția reconstituită poate fi diluată în continuare cu soluție sterilă de ser fiziologic (0,9%) până la o concentrație minimă de 0,2 mg alteplază pe ml.

După diluție, nu se recomandă utilizarea apei pentru preparate injectabile sau, în general, utilizarea soluțiilor perfuzabile cu carbohidrați (de exemplu glucoză) datorită creșterii turbidității soluției.

Actilyse 50 mg nu trebuie să fie amestecat împreună cu alte medicamente în același flacon de perfuzie și nu trebuie folosită aceeași linie venoasă concomitent cu alte medicamente (nici măcar cu heparina).

### **6.3. Perioada de valabilitate**

#### Flacoane nedesfacute/nedesigilate

3 ani (pulbere și solvent)

#### Soluția reconstituită

A fost demonstrată că soluția reconstituită este stabilă pentru o perioadă de 24 ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C și de 8 ore la temperatura de 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după reconstituire. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare în timpul utilizării și condițiile de păstrare anterioare utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului constituie responsabilitatea utilizatorului și acestea în mod normal nu ar trebui să depășească 24 de ore la 2 până la 8°C.

### **6.4. Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea medicamentului vezi punctul 6.3.

### **6.5. Natura și conținutul ambalajului**

#### Pulbere pentru soluție

Flacoane din sticlă incoloră cu capacitatea de 50 ml, prevăzute cu dop siliconat gri tip butil, sigilat cu capse din aluminiu/plastic tip flip-off.

#### Solvent

Apa pentru preparate injectabile este distribuită în flacoane sterile din sticlă cu capacitate de 50 ml.

Flacoanele cu apă pentru preparate injectabile sunt sigilate cu dopuri de cauciuc și capace de protecție flip-off.

#### Canulă de transfer.

#### Dimensiunea ambalajelor:

1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

1 flacon cu 50 ml apă pentru preparate injectabile

1 canulă de transfer

### **6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Pentru reconstituirea unei soluții cu o concentrație finală de 1 mg alteplază pe ml, întreaga cantitate de solvent disponibilă trebuie transferată în flaconul care conține pulberea de Actilyse. În acest scop, ambalajul medicamentului conține o canulă de transfer cu ajutorul căreia se efectuează această operație.

Pentru reconstituirea unei soluții cu o concentrație finală de 2 mg alteplază pe ml, trebuie transferată în flaconul care conține pulberea de Actilyse jumătate din cantitate de solvent disponibilă (vezi tabelul de mai jos). În aceste situații se poate folosi o seringă pentru a transfera cantitatea necesară de solvent în flaconul cu pulberea de Actilyse.

Conținutul unui flacon injectabil de Actilyse (10 mg sau 20 mg sau 50 mg liofilizat) se dizolvă în condiții aseptice în apa distilată pentru preparate injectabile, conform următorului tabel, pentru a obține o concentrație finală de 1 mg alteplază/ml sau de 2 mg alteplază/ml:


Actilyse pulbere uscată de liofilizat	10 mg	20 mg	50 mg
(a) Volumul de apă distilată pentru preparate injectabile care trebuie adăugat pulberii	10 ml	20 ml	50 ml
Concentrația finală	1 mg alteplază/ml	1 mg alteplază/ml	1 mg alteplază/ml
(b) Volumul de apă distilată pentru preparate injectabile care trebuie adăugat pulberii	5 ml	10 ml	25 ml
Concentrația finală	2 mg alteplază/ml	2 mg alteplază/ml	2 mg alteplază/ml



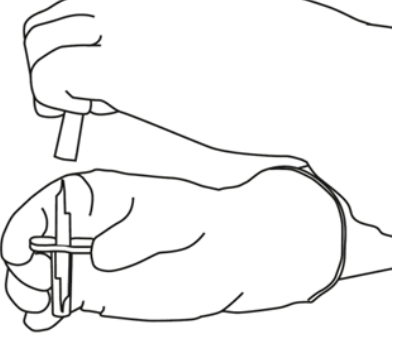
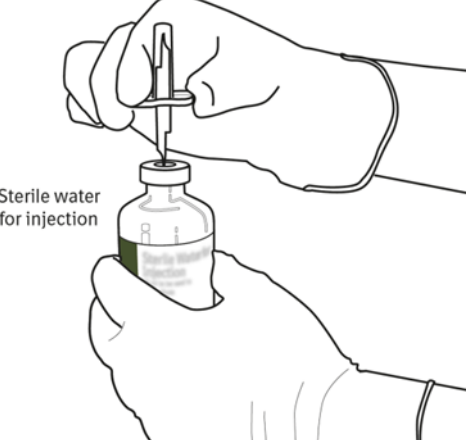
Soluția reconstituită trebuie apoi administrată intravenos. Soluția reconstituită de 1 mg alteplază/ml poate fi apoi diluată cu soluție sterilă injectabilă/perfuzabilă de ser fiziologic 9 mg/ml (0,9%) până la o concentrație minimă de 0,2 mg/ml. Nu se recomandă o diluție ulterioară a soluției reconstituite de 1 mg/ml cu apă distilată injectabilă/perfuzabilă sau, în general, utilizarea de soluții perfuzabile de carbohidrați, de exemplu dextroză/glucoză. Actilyse nu trebuie amestecat cu nici un alt medicament, nici în același flacon de perfuzie, nici prin același cateter (nici măcar cu heparină).

Pentru incompatibilități vezi punctul 6.2.

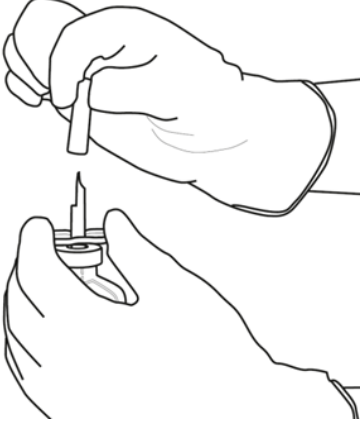

Soluția reconstituită este de unică folosință. Orice cantitate de soluție rămasă neutilizată trebuie eliminată.

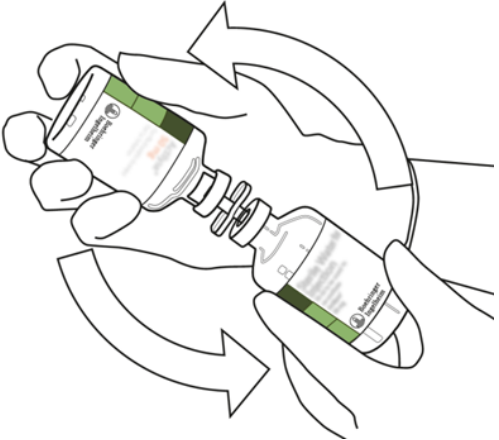
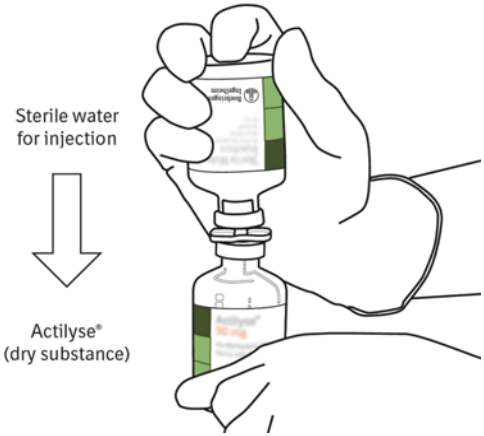
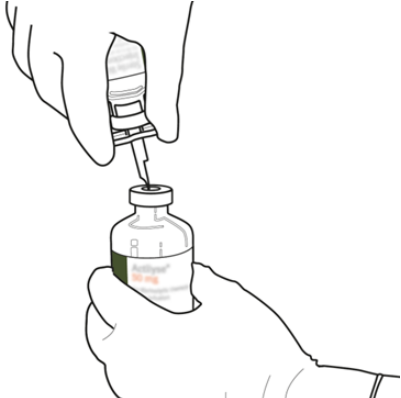
#### Instrucțiuni pentru reconstituirea soluției de Actilyse

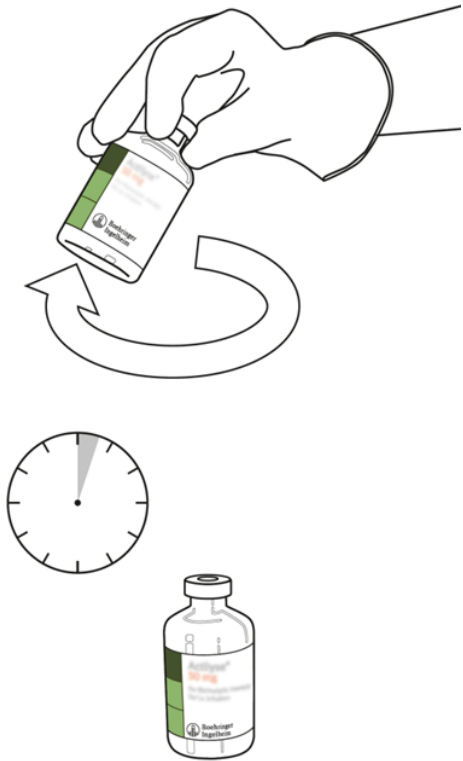
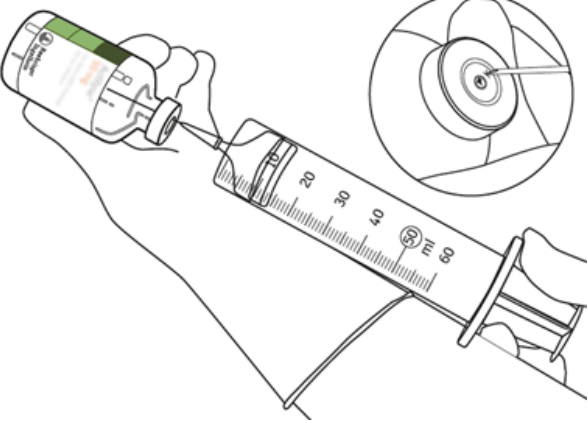
1	Reconstituți imediat înainte de administrare	
---	--	--

2	<p>Îndepărtați capacul de protecție de pe cele două flacoane care conțin apa sterilă pentru preparate injectabile și Actilyse pulbere prin ridicarea lor cu degetul mare.</p>	
3	<p>Ștergeți/dezinfectați dopul de cauciuc al fiecărui flacon cu un tampon cu alcool.</p>	
4	<p>Scoateți canula de transfer (se îndepărtează folia transparentă în care este învelită canula de transfer)* din ambalajul ei. Nu dezinfectați și nu sterilizați canula de transfer; aceasta este sterilă. Scoateți unul dintre cele două capace.</p>	
5	<p>Așezați flaconul cu apă sterilă pentru preparate injectabile în poziție verticală pe o suprafață stabilă. Direct de deasupra, perforați în direcție verticală dopul de cauciuc, în centrul acestuia, cu canula de transfer, apăsând ușor, dar ferm, fără a răsuci.</p> <p>[Apă sterilă pentru preparate injectabile]</p>	



<p>6</p>	<p>Țineți flaconul de apă sterilă pentru preparate injectabile și canula de transfer nemișcate/ferm cu o singură mână folosind cele două clapete laterale.</p> <p>Scoateți/Îndepărtați capacul rămas pe partea superioară (de sus) a canulei de transfer.</p>	
<p>7</p>	<p>Țineți flaconul de apă sterilă pentru preparate injectabile și canula de transfer nemișcate/ferm cu o singură mână folosind cele două clapete laterale.</p> <p>Țineți flaconul cu pulbere Actilyse deasupra canulei de transfer și poziționați vârful canulei de transfer chiar în centrul dopului de cauciuc.</p> <p>Împingeți în jos flaconul cu pulbere pe canula de transfer, direct de deasupra, perforând dopul de cauciuc ușor, dar ferm, în direcție verticală, fără să răsuciți.</p> <p>[Actilyse (pulbere)]</p> <p>[Apă sterilă pentru preparate injectabile]</p>	

<p>8</p> <p><b>Inversați cele două flacoane și lăsați apa sterilă pentru preparate injectabile să se scurgă complet în flaconul cu pulbere.</b></p> <p>[Apă sterilă pentru preparate injectabile]</p> <p>[Actilyse (pulbere)]</p>	 
<p>9</p>	<p>Îndepărtați flaconul gol de apă sterilă pentru preparate injectabile, împreună cu canula de transfer. Acestea pot fi aruncate.</p> 

<p>10</p>	<p>Luați flacoul cu soluția reconstituită de Actilyse și învârtiți-l ușor pentru a dizolva orice cantitate de pulbere rămasă nedizolvată, dar nu îl agitați, deoarece acest lucru va produce spumă.</p> <p>Dacă se formează bule de aer, lăsați soluția în repaus timp de câteva minute pentru a le permite acestora să dispară.</p>	
<p>11</p>	<p>Soluția reconstituită conține Actilyse 1mg/ml. Aceasta trebuie să fie limpede și incoloră sau puțin colorată până la galben pal și să nu conțină niciun fel de particule.</p>	
<p>12</p>	<p>Extrageți cantitatea necesară folosind un ac și o seringă. Pentru a evita scurgerile, nu utilizați punctul de perforare al canulei de transfer.</p>	
<p>13</p>	<p>A se utiliza imediat. Aruncați cantitatea de soluție neutilizată</p>	

(\*dacă în kit este inclusă o canulă de transfer. Reconstituirea soluției poate fi de asemenea efectuată folosind o seringă și un ac.)

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Straße 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein,  
Germania

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

2022/2009/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației- Octombrie 2009

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2017