REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Actilyse 50 mg pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Un flacon cu pulbere pentru soluţie injectabilă conţine alteplază 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 liniile celulare ale ovarului hamsterului chinezesc. Activitatea specifică a materialului de referinţă a alteplazei in-house este de 580.000 UI/mg. Acest lucru a fost confirmat prin comparare cu un al doilea standard international OMS pentru t-PA. Specificaţia pentru activitatea specifică a alteplazei este de la 522.000 până la 696.000 UI/mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă/perfuzabilă.

Pulberea se prezintă sub forma unei mase compacte incolore până la slab galbenă. Preparatul reconstituit este o soluţie limpede, incoloră până la galben deschis.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicaţii terapeutice

Tratamentul trombolitic în infarctul miocardic acut

- schema de tratament de 90 minute (accelerată) (vezi pct. 4.2): se foloseşte în cazul pacienţilor 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 foloseşte în cazul pacienţilor care pot să beneficieze de tratament într-un interval de 6 până la 12 ore de la apariţia simptomelor diagnosticului care a fost clar confirmat.

Actilyse a dovedit că poate reduce mortalitatea la 30 zile la pacienţii diagnosticaţi 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 fibrinolitic al accidentului vascular ischemic acut
Tratamentul trebuie început cât mai repede posibil în decurs de 4,5 ore de la instalarea simptomelor accidentului vascular cerebral şi după excluderea unei hemoragii intracraniane prin tehnici imagistice adecvate (de exemplu tomografie computerizată sau alte metode imagistice specifice de diagnosticare a unei hemoragii). Efectul tratamentului este dependent de timp, de aceea iniţierea cât mai rapidă a tratamentului creşte probabilitatea unui răspuns favorabil.

4.2. Doze şi mod de administrare

Actilyse 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 foloseşte în cazul pacienţilor cu infarct miocardic acut, la care se poate începe tratamentul în termen de 6 ore de la instalarea simptomelor.
La pacienții a căror greutate corporală este ≥ 65 kg:

	Volumul care trebuie administrat în funcție de concentraţia de alteplază	
	1 mg/ml	2 mg/ml
15 mg administrate în injecţie intravenoasă în bolus, imediat urmate de	15 ml	7,5 ml
50 mg administrate constant în perfuzie intravenoasă pe durata primelor 30 minute, imediat urmate de	50 ml	25 ml
35 mg administrate constant în perfuzie intravenoasă într-un interval de timp de 60 minute, până la atingerea dozei maxime totale de 100 mg	35 ml	17,5 ml

La pacienţii a căror greutate corporală este < 65 kg, doza totală va fi adaptată în funcţie de aceasta, după cum este prezentat în tabel:

	Volumul care trebuie administrat în funcție de concentraţia de alteplază	
	1 mg/ml	2 mg/ml
15 mg administrate în injecţie intravenoasă în bolus, imediat urmate de	15 ml	7,5 ml
0,75 mg/kg corp (greutate corporală), administrate constant în perfuzie intravenoasă pe durata primelor 30 minute, imediat urmate de	0,75 ml/kg corp	0,375 ml/kg corp
0,5 mg/kg corp (greutate corporală) administrate constant în perfuzie intravenoasă într-un interval de timp de 60 minute	0,5 ml/kg corp	0,25 ml/kg corp

b) Schema de tratament de 3 ore se foloseşte în cazul pacienţilor cu infarct miocardic acut, ce urmează să beneficieze de tratament după 6 ore de la apariţia simptomelor, dar nu mai târziu de 12 ore.

În cazul pacienților a căror greutate corporală este ≥ 65 kg:

	Volumul care trebuie administrat în funcție de concentraţia de alteplază	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg administrate în injecţie intravenoasă în bolus, imediat urmate de	10 ml	5 ml
50 mg administrate constant în perfuzie intravenoasă pe durata primei ore, imediat urmate de	50 ml	25 ml
40 mg administrate constant în perfuzie intravenoasă într-un interval de timp de 2 ore, fără să depăşească doza maximă totală de 100 mg	40 ml	20 ml

În cazul pacienţilor cu greutatea corporală ≤ 65 kg:

	Volumul care trebuie administrat în funcție de concentraţia de alteplază	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg administrate în injecţie intravenoasă în bolus, imediat urmate de	10 ml	5 ml
O perfuzie intravenoasă administrată constant pe durata a 3 ore, până la atingerea dozei maxime totale de 1,5 mg/kg corp	1,5 mg/kg corp	0,75 mg/kg corp

Tratament adjuvant: Se recomandă tratament adjuvant antitrombotic, conform ghidurilor terapeutice internaţionale pentru tratarea pacienţilor care au supradenivelare a segmentului ST în infarctul miocardic.

Mod de administrare

Soluţia reconstituită trebuie administrată intravenos și este pentru utilizare imediată.

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

Embolia pulmonară acută masivă

Doze

La pacienții a căror greutate corporală este ≥ 65 kg:

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

	Volumul care trebuie administrat în funcție de concentraţia de alteplază	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg administrate în injecţie intravenoasă în bolus, timp de 1 – 2 minute, imediat urmate de	10 ml	5 ml
90 mg administrate constant în perfuzie intravenoasă într-un interval de timp de 2 ore, fără să depășească doza maximă totală de 100 mg	90 ml	45 ml

În cazul pacienților a căror greutate corporală este < 65 kg:

	Volumul care trebuie administrat în funcție de concentrația de alteplază	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg administrate în injecţie intravenoasă în bolus timp de 1 – 2 minute, imediat urmate de	10 ml	5 ml
O perfuzie intravenoasă administrată constant pe durata a 2 ore, până la atingerea dozei maxime totale de 1,5 mg/kg corp	1,5 mg/kg corp	0,75 mg/kg corp

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

Mod de administrare
Soluţia reconstituită trebuie administrată intravenos și este pentru utilizare imediată.
Flacoanele de alteplază de 2 mg nu sunt recomandate pentru a fi utilizate în această indicaţie. Pentru instrucţiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Accident vascular ischemic acut
Tratamentul trebuie efectuat şi urmărit numai de către un medic specialist neurolog şi cu experienţă, vezi pct. 4.3 şi 4.4.

Tratamentul cu Actilyse va fi iniţiat cât mai repede posibil, în decurs de 4,5 ore de la apariţia simptomatologiei (vezi pct. 4.4). 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).

Doze
Doza totală recomandată este de 0,9 mg/kg alteplază (maximum 90 mg), începând cu administrarea intravenoasă în bolus a unei cantități de 10% din doza totală inițială, urmată imediat de administrarea cantității rămase sub formă de perfuzie intravenoasă timp de 60 de minute.

TABELUL DOZELOR PENTRU ACCIDENTUL VASCULAR ISCHEMIC ACUT			
Prin utilizarea concentrației standard recomandată de 1 mg/ml, volumul (ml) care trebuie administrat este egal cu valoarea dozei de administrare (mg)			
Greutate corporală (kg)	Doza totală (mg)	Doza administrată în bolus (mg)	Doza administrată în perfuzie intravenoasă* (mg)
40	36.0	3.6	32.4
42	37.8	3.8	34.0
44	39.6	4.0	35.6
46	41.4	4.1	37.3
48	43.2	4.3	38.9
50	45.0	4.5	40.5
52	46.8	4.7	42.1
54	48.6	4.9	43.7
56	50.4	5.0	45.4

58	52.2	5.2	47.0
60	54.0	5.4	48.6
62	55.8	5.6	50.2
64	57.6	5.8	51.8
66	59.4	5.9	53.5
68	61.2	6.1	55.1
70	63.0	6.3	56.7
72	64.8	6.5	58.3
74	66.6	6.7	59.9
76	68.4	6.8	61.6
78	70.2	7.0	63.2
80	72.0	7.2	64.8
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

*administrat constant într-o concentrație de 1 mg/ml pe durata a 60 de minute sub formă de perfuzie intravenoasă

Tratament adjuvant: Siguranţa şi eficacitatea acestei scheme terapeutice, prin administrare concomitentă de heparină sau inhibitori ai agregării plachetare, cum ar fi acidul acetilsalicilic, pe parcursul primelor 24 ore de la manifestarea simptomelor nu a fost investigată suficient. De aceea, administrarea intravenoasă a heparinei sau a inhibitorilor ai agregării plachetare, cum ar fi acidul acetilsalicilic, va fi evitată în primele 24 ore după tratamentul cu Actilyse din cauza unui risc crescut de hemoragie. Dacă heparina este necesară pentru alte indicaţii (de exemplu prevenirea trombozei venoase profunde), doza nu va depaşi 10.000 UI pe zi, administrată subcutanat.

Mod de administrare
Soluţia reconstituită trebuie imediat administrată intravenos și este pentru utilizare imediată.
Flacoanele de alteplază de 2 mg nu sunt recomandate pentru a fi utilizate în această indicaţie.
Pentru instrucţiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Copii şi adolescenţi

Există o experiență limitată a utilizării Actilyse la copii şi adolescenţi. Actilyse este contraindicat în tratamentul accidentului vascular ischemic acut la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 16 ani (vezi pct. 4.3). Doza pentru adolescenții de 16-17 ani este aceeași cu doza pentru adulți (vezi pct. 4.4 pentru recomandări privind tehnicile imagistice ce trebuie utilizate).

4.3. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Contraindicații în caz de infarct miocardic acut, embolie pulmonară acută masivă și accident vascular cerebral ischemic:

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
- pacienţi care beneficiază de tratament eficient cu anticoagulante orale, de exemplu warfarină sodică cu INR > 1,3) (vezi pct. 4.4)
- hemoragii grave sau periculoase manifeste sau recente
- antecedente, prezenţă sau suspiciune de hemoragii intracraniene
- suspiciune de hemoragie subarahnoidiană sau stare după hemoragie subarahnoidiană, datorită unui anevrism
- antecedente de afecţiuni ale sistemului nervos central (de exemplu neoplasm, anevrism, intervenţie chirurgicală intracraniană sau spinală)
- resuscitare cardiopulmonară externă prelungită sau traumatizantă recentă (în ultimele 10 zile), naştere, puncţie recentă a unui vas de sânge necompresibil (de exemplu puncţie 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, malformaţii arterio-venoase
- neoplasm cu risc crescut de sângerare
- afecţiune hepatică gravă, inclusiv insuficienţă hepatică, ciroză hepatică, hipertensiune portală (varice esofagiene) şi hepatită activă
- intervenţie chirurgicală majoră sau traumatism semnificativ în ultimele 3 luni.

<u>Contraindicaţii suplimentare în cazul infarctului miocardic acut:</u>

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

<u>Contraindicaţii suplimentare în cazul emboliei pulmonare acute masive:</u>

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

<u>Contraindicaţii suplimentare în cazul acccidentului vascular ischemic acut:</u>

- 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 şi 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) şi/sau prin tehnici imagistice corespunzătoare
- convulsii la debutul AVC
- evidenţiere de hemoragie intracraniană (ICH) prin scanare CT
- simptome sugestive de hemoragie subarahnoidiană, chiar şi 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^3

- 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 mg/dl sau >400 mg/dl (<2,8 mM sau > 22,2 mM)

Administrarea la copii şi adolescenţi
Actilyse nu este indicat pentru tratamentul accidentului vascular ischemic acut la copii cu vârsta sub 16 ani (pentru adolescenţi ≥ 16 ani vezi pct. 4.4).

4.4. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Trasabilitate
Pentru a îmbunătăţii trasabilitatea medicamentelor biologice, denumirea comercială și numărul lotului produsului administrat trebuie să fie clar înregistrate.

Concentrația de alteplază ar trebui să fie aleasă cu grijă și în conformitate cu utilizarea prevăzută. Flaconul de alteplază 2 mg nu este indicat pentru utilizare în infarct miocardic acut, embolie pulmonară acută masivă sau accident vascular cerebral ischemic (din cauza unui risc crescut de subdozaj). Pentru a fi utilizate în aceste indicații, sunt recomandate doar flacoanele de 10 mg, 20 mg sau 50 mg.

Tratamentul trombolitic/fibrinolitic necesită o monitorizare adecvată. Actilyse va fi administrat numai sub responsabilitatea şi supravegherea unor medici specializaţi şi cu experienţă în administrarea tratamentelor trombolitice şi dispunând de facilităţi de monitorizare a tratamentului. Se recomandă ca în cazul administrării Actilyse să fie disponibile echipament standard de resuscitare şi medicaţie, în toate circumstanţele.

Hipersensibilitate
Reacţiile de hipersensibilitate mediate imunitar asociate administrării de Actilyse pot fi produse de substanţa activă alteplază sau oricare dintre excipienţi. După tratament nu a fost observată formarea susținută de anticorpi ai moleculelor de activator tisular de tip uman recombinant al plasminogenului. Nu există experiență sistematică privind readministrarea Actilyse.
Există, de asemenea, un risc de reacții de hipersensibilitate mediate printr-un mecanism non-imunologic.

Angioedemul reprezintă cea mai frecventă reacție de hipersensibilitate raportată pentru Actilyse. Este posibil ca acest risc să fie mai mare în indicația accident vascular ischemic acut și/sau în cazul tratamentului concomitent cu inhibitori ECA (vezi pct. 4.5). Pacienții tratați pentru orice indicație autorizată trebuie să fie monitorizați pentru depistarea angioedemului pe durata perfuziei și timp de până la 24 de ore după perfuzie.
Dacă apar reacții de hipersensibilitate severă (de exemplu, angioedem), perfuzia trebuie oprită şi trebuie început cu promptitudine tratamentul adecvat. Acesta poate include intubarea.

Hemoragii
Cea mai frecventă reacție întâlnită pe parcursul tratamentului cu Actilyse este hemoragia. Utilizarea concomitentă a altor substanțe active care afectează coagularea sau funcția trombocitelor poate contribui la hemoragie. Pe măsură ce fibrina este lizată în timpul terapiei cu Actilyse, hemoragia poate apărea din locurile recente de puncție. Prin urmare, terapia trombolitică necesită atenție deosebită pentru toate locurile de sângerare posibile (inclusiv cele care urmează inserției cateterului, tăieturii arteriale și venoase și punctiei acului). Utilizarea cateterelor rigide, injecțiilor intramusculare și manipularea neesențială a pacientului trebuie evitate pe durata tratamentului cu Actilyse.
Dacă apare o hemoragie potențial periculoasă, în special hemoragie cerebrală, trebuie întreruptă terapia fibrinolitică și concomitent terapia cu heparină trebuie să înceteze imediat. 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 saguin incompetent/care nu funcţionează 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 pacienţi care nu răspund la aceste măsuri conservatoare. Trebuie luate în considerare administrarea de transfuzii cu crioprecipitat, plasmă proaspătă congelată şi masă trombocitară, cu reevaluare clinică şi de laborator după fiecare administrare. La utilizarea perfuziei cu crioprecipitat sau fibrinogen se urmăreşte atingerea nivelului ţintă de fibrinogen de 1 g/l. Ca o ultimă alternativă sunt disponibile medicamentele antifibrinolotice.

Deoarece riscul unei hemoragii intracraniane este crescut la pacienţii vârstnici, evaluarea raportului risc/beneficiu trebuie făcută cu atenţie la aceşti pacienţi.

Ca în cazul tuturor tromboliticelor, utilizarea terapiei va fi evaluată cu atenţie pentru a pune în balanţă potenţialul risc de sângerare faţă de beneficiul aşteptat, în special la pacienţi care:

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

Pacienţi 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 eficacităţii reziduale a activităţii anticoagulante a produsului (produselor) anticoagulant(e), nu prezintă o relevanţă clinică a coagulării (de exemplu INR ≤ 1,3 pentru antagoniştii vitaminei K sau alt(e) test(e) relevant(e) pentru alte anticoagulante orale ce sunt la limita superioară normală).

<u>Administrarea la copii şi adolescenţi</u>
Până acum, există doar o experienţă limitată privind utilizarea de Actilyse la copii şi adolescenţi.
Atunci când Actilyse este luat în considerare pentru tratamentul accidentului vascular ischemic acut la adolescenți cu vârsta ≥ 16 ani atent selecționați, beneficiul terapeutic trebuie evaluat împotriva riscurilor cu atenție, în mod individual, și trebuie discutat cu pacientul și părintele/tutorele, după caz. Adolescenții cu vârsta ≥ 16 ani trebuie tratați conform instrucțiunilor din prospect aplicabile pentru populația adultă, utilizând tehnici de imagistică adecvate pentru a exclude imitarea accidentului vascular cerebral și pentru a confirma ocluzia arterială corespunzătoare deficitului neurologic (vezi pct. 5.1).

<u>Pentru tratamentul infarctului miocardic acut şi emboliei pulmonare acute se aplică, suplimentar, următoarele atenţionări şi precauţii:</u>
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 aşa cum a fost descrisă la pct. 4.2.

Evaluarea beneficiului terapeutic în raport cu riscul probabil, trebuie făcută cu o atenţie sporită, în special la pacienţii care au tensiune arterială sistolică >160 mm Hg (vezi pct. 4.3) și vârstă înaintată, factori care pot mări riscul de sângerări intracerebrale. De asemenea, beneficiul terapeutic este pozitiv pentru pacienții vârstnici, fiind necesară o evaluarea atentă a raportului risc/beneficiu.

Antagonişti ai receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa:
Asocierea cu antagonişti ai receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa creşte riscul de sângerare.

<u>Atenționări și precauții suplimentare în cazul infarctului miocardic acut</u>

Aritmii:
Tromboliza coronariană poate rezulta în urma asocierii dintre aritmie și reperfuzie.

Aritmiile de reperfuzie pot conduce la stop cardiac, pot pune viața în pericol și pot necesita utilizarea de terapii antiaritmice convenționale.

Tromboembolism:
Utilizarea tromboliticelor pot crește riscul apariției evenimentelor tromboembolice la pacienții care au trombi pe partea stângă a inimii, de exemplu stenoză mitrală sau fibrilație atrială.

<u>În tratamentul AVC ischemic acut se aplică suplimentar următoarele atenţionări şi precauţii speciale:</u>

Precauţii speciale pentru administrare:
Tratamentul trebuie efectuat numai sub responsabilitatea unui medic specializat şi cu experienţă în domeniul terapiei neurologice. Pentru verificarea indicaţiei tratamentului, pot fi luate în considerare măsuri de diagnostic la distanţă, după caz (a se vedea secțiunea 4.1).

Atenţionări/condiţii speciale care scad raportul beneficiu/risc terapeutic:
Hemoragia intracerebrală reprezintă reacția adversă majoră întâlnită pe durata tratamentului AVC ischemic acut (până la 15% dintre pacienții fără nicio creștere a mortalității și fără o creștere semnificativă a mortalității și a dizabilității severe combinate, de exemplu modificarea valorilor scalei Rankin [mRS] la 5 și 6).
În comparaţie cu alte indicaţii, pacienţii cu AVC ischemic acut trataţi cu Actilyse prezintă un risc semnificativ crescut de hemoragie intracraniană, dat fiind faptul că sângerarea are loc în mod predominant în zonele de infarct. Aceasta se aplică în special în următoarele cazuri:

- toate situaţiile enumerate la pct. 4.3 şi, în general, toate situaţiile care implică un risc crescut de hemoragie
- cu cât timpul de tratament de la debutul simptomelor de accident vascular cerebral crește, cu atât beneficiul clinic net scade. De aceea, administrarea de Actilyse nu trebuie amânată.
- pacienţii trataţi anterior cu acid acetilsalicilic (AAS) pot prezenta un risc crescut de hemoragie intracerebrală, în special dacă tratamentul cu Actilyse este administrat cu întârziere.
- În comparație cu pacienții mai tineri, pacienții de vârstă înaintată (peste 80 de ani) pot avea o evoluție oarecum mai puțin favorabilă, independent de tratament. De asemenea, aceștia sunt mai susceptibili de a avea accidente vasculare mai severe care sunt asociate cu un risc absolut mai mare de hemoragie intracerebrală atunci când sunt trombolizate, în comparație cu accidentele vasculare mai ușoare trombolizate, sau cu pacienții care nu sunt trombolizați. Deși datele disponibile indică faptul că beneficiul net al Actilyse la pacienții cu vârsta peste 80 de ani este mai mic în comparație cu pacienții mai tineri, Actilyse poate fi utilizat la pacienții cu vârsta peste 80 de ani, pe bază individuală de beneficiu-risc (vezi pct. 5.1). Pacienții de vârstă avansată trebuie selectați foarte atent, luând în considerare atât starea generală de sănătate, cât și starea neurologică.
- Beneficiul terapeutic este redus la pacienții care au prezentat anterior un accident vascular cerebral (vezi și pct. 4.3) sau la cei cu diabet zaharat necontrolat, de aceea raportul beneficiu/risc este considerat mai puțin favorabil, dar totuși pozitiv la acești pacienți.
- La pacienții cu accident vascular cerebral foarte ușor, riscurile depășesc beneficiul așteptat (vezi pct. 4.3).
- Pacienții cu accident vascular cerebral foarte sever prezintă un risc mai mare de hemoragie intracerebrală și deces și nu trebuie tratați (vezi pct. 4.3).
- Pacienții cu infarct extins prezintă un risc mai mare de evoluție nefavorabilă, inclusiv hemoragie severă și deces. La acești pacienți, raportul beneficiu/risc va fi analizat cu atenție.
- La pacienții cu accident vascular cerebral, probabilitatea de a obține rezultate favorabile scade odată cu întârzierea administrării Actilyse de la debutul simptomelor, cu creșterea vârstei, cu creșterea severității accidentului vascular cerebral și cu nivelul crescut al glucozei la internare, în timp ce probabilitatea de dizabilitate severă și deces sau hemoragii intracraniene simptomatice crește, independent de tratament.

Tratamentul nu trebuie inițiat mai târziu de 4,5 ore după apariția simptomelor, deoarece raportul nefavorabil beneficiu/risc este bazat în principal pe următoarele aspecte:

- efectele positive ale tratamentului scad în timp
- creșterea ratei mortalității în rândul pacienților tratați anterior cu AAS
- creșterea riscului de hemoragie simptomatică

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

Alte atenţionări speciale:
Reperfuzarea zonei ischemice poate induce edem cerebral în zona de infarct.
Datorită unui risc hemoragic crescut, tratamentul cu antiagregante plachetare nu se va iniţia în primele 24 de ore după tromboliza cu alteplază.

4.5. Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Nu au fost efectuate studii specifice privind interacţiunea dintre administrarea Actilyse cu alte produse medicamentoase administrate în mod obişnuit pacienţilor cu infarct miocardic acut.

Medicamente care afectează coagularea/funcția trombocitelor
Produsele medicamentoase precum derivaţii cumarinici, anticoagulante orale, antiagregante plachetare, heparină nefracţionată sau LMWH sau substanţe active care inhibă coagulabilitatea pot mări riscul sângerării (înainte, în timpul sau în decurs de 24 ore după tratamentul cu Actilyse) (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Inhibitorii ECA
Tratamentul concomitent cu inhibitori ECA poate determina creșterea riscului de apariţie a unei reacţii de hipersensibilitate (vezi pct. 4.4).

Asocierea cu antagonişti ai receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa creşte riscul de sângerare.

4.6. Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina
Există o serie limitată de date cu privire la administrarea de alteplază la femei gravide. Studiile preclinice efectuate cu alteplaza în doze mai mari decât dozele administrate la om au prezentat imaturitate a fătului şi/sau embriotoxicitate fetală, secundar acţiunii farmacologice cunoscute a medicamentului. Alteplaza nu este considerată a avea efect teratogen (vezi pct. 5.3).
În cazul tratamentului unei afecţiuni acute, care prezintă un risc vital pentru pacientă, se va evalua beneficiul aplicării tratamentului în raport cu riscul potenţial.

Alăptarea
Nu se cunoaşte dacă alteplaza este excretată în laptele matern și nu există suficiente informații asupra excreției alteplazei în laptele animalelor.
Actilyse se va utiliza cu atenție la pacientele care alăptează și se va decide dacă alăptarea se va întrerupe în primele 24 de ore după administrarea Actilyse.

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

4.7. Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Nu este relevant.

4.8. Reacţii adverse

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

Frecvenţa reacţiilor adverse enumerate mai jos este descrisă folosind convenţia MedDRA. Grupele de frecvenţă sunt definite după următoarea convenţie: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 la <1/10), mai puţin frecvente (≥1/1 000 la <1/100), rare (≥1/10 000 la <1/1 000), foarte rare (<1/10 000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Cu excepţia hemoragiei intracerebrale ca reacţie adversă în indicaţia de tratament pentru AVC, precum şi pentru aritmiile de reperfuzie pentru indicaţia de tratament pentru infarct miocardic acut, nu există nici un fel de motiv medical pentru a considera că aspectele calitative şi cantitative ale reacţiilor adverse ale Actilyse în indicaţiile de tratament pentru embolie pulmonară acută masivă şi accident vascular ischemic acut sunt diferite faţă de cele din indicaţia de tratament pentru infarct miocardic acut.

Tabelul 1 Reacţii adverse în infarct miocardic acut, embolie pulmonară acută masivă şi accident vascular ischemic acut

Clasificare conform convenţiei MedDRA	**Reacţie adversă**
Hemoragie	
foarte frecvente	hemoragia intracerebrală reprezintă reacţia adversă majoră în tratamentul accidentului vascular ischemic acut toate hemoragiile inclusiv cele din acest tabel, de exemplu ICH şi non-ICH
frecvente	hemoragie intracerebrală (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 acut şi al emboliei pulmonare acute masive hemoragie faringiană hemoragie gastro-intestinală (de exemplu hemoragie gastrică, ulcer gastric hemoragic, hemoragie rectală, hematemeză, melenă, hemoragie bucală, sângerări gingivale) echimoze hemoragie uro-genitală (de exemplu hematurie, hemoragia tractului urinar) sângerări la locul de administrare (hemoragie cauzată de puncţii, hematom la locul de inserare a cateterului, hemoragie la locul de inserare al cateterului)
mai puţin frecvente	hemoragie pulmonară (de exemplu hemoptizie, hemotorax, hemoragie a tractului respirator) epistaxis hemoragie la nivelul urechii

rare	hemoragie oculară hemoragie pericardică hemoragie retroperitoneală (de exemplu hematom retroperitoneal)
cu frecvenţă necunoscută***	sângerări ale organelor parenchimatoase (de exemplu hemoragie hepatică)
Tulburări ale sistemului imunitar	
rare	reacții de hipersensibilitate (de exemplu erupţii tranzitorii cutanate, urticarie, bronhospasm, angioedem, hipotensiune, şoc)*
foarte rare	reacţii anafilactice grave
Tulburări ale sistemului nervos	
foarte rare	evenimente legate de sistemul nervos (de exemplu atacuri de epilepsie, convulsii, afazie, tulburări de vorbire, delir, sidrom cerebral acut, agitaţie, confuzie, depresie, psihoză), deseori asociate cu evenimente cerebrovasculare ischemice sau hemoragice
Tulburări cardiace**	
foarte frecvente	ischemie recurentă/angină pectorală, hipotensiune şi insuficienţă cardiacă/edem pulmonar
frecvente	şoc cardiogen, stop cardiac şi infarct repetat
mai puţin frecvente	aritmii de reperfuzie (de exemplu aritmie, extrasistole, bloc atrio-ventricular de gradul I până la complet, fibrilaţie atrială/palpitaţii, bradicardie, tahicardie, aritmie ventriculară, tahicardie ventriculară/fibrilaţie, disocieri electromecanice [DEM]) regurgitare mitrală, embolie pulmonară, alte embolii sistemice/embolism cerebral, defect al septului ventricular
Tulburări vasculare	
rare	embolie ce poate conduce la consecinţe corespunzătoare în organele afectate
Tulburări gastro-intestinale	
rare	greaţă
cu frecvenţă necunoscută***	vărsături
Investigaţii diagnostice	
mai puţin frecvente	scăderea tensiunii arteriale
cu frecvenţă necunoscută***	creşterea temperaturii corporale
Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate	
cu frecvenţă necunoscută***	embolie grasă (embolie cu cristale de colesterol), care poate conduce la consecinţe corespunzătoare în organele afectate
Proceduri medicale şi chirurgicale	
cu frecvenţă necunoscută***	transfuzie de sânge (necesitate)

* Vezi pct. 4.4 și 4.5

**Tulburări cardiace
Ca şi în cazul altor agenţi trombolitici, evenimente descrise mai sus au fost raportate ca sechele ale infarctului miocardic și/sau administrării de trombolitice. Aceste evenimente cardiace pot pune în pericol viaţa pacientului și pot cauza moartea.

***Frecvenţă de calcul
Această reacţie adversă a fost observată în cadrul experienţei după punerea pe piaţă. Cu o certitudine de 95%, categoria de frecvenţă nu este mai mare decât "rare", dar ar putea fi mai mică. O estimare precisă a frecvenţei nu este posibilă deoarece reacţia adversă a medicamentului nu apare în baza de date a studiului clinic de 8299 pacienţi.

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

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9. Supradozaj

Simptome
În cazul în care doza maximă recomandată este depășită, riscul de hemoragie intracraniană crește.
În ciuda specificităţii relative a fibrinei, după supradozaj poate să apară o reducere semnificativă din punct de vedere clinic a concentraţiei fibrinogenului şi a altor factori de coagulare ai sângelui.

Tratament
În majoritatea cazurilor, este suficient să se aştepte regenerarea fiziologică a acestor factori după terminarea tratamentului cu Actilyse. Dacă apare totuşi o hemoragie severă, se recomandă perfuzarea de plasmă proaspătă congelată şi dacă este necesar, se pot administra şi antifibrinolitice de sinteză.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: produse antitrombotice, codul ATC: B01AD02

Mecanism de acţiune
Substanţa 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 inactivă în sistemul circulator. Odată legată de fibrină, este activată, inducând transformarea plasminogenului în plasmină, ceea ce conduce la dizolvarea cheagurilor de fibrină.

Efecte farmacodinamice
Datorită specificităţii relative pentru fibrină, alteplaza la o doză de 100 mg conduce la o scădere mică a concentraţiei plasmatice a fibrinogenului circulant, de aproximativ 60% la 4 ore; în general, concentraţia plasmatică a fibrinogenului revine la starea iniţială la mai mult de 80% după 24 ore. Concentraţiile plasminogenului şi alfa-2-antiplasminei scad la 20%, respectiv 35% după 4 ore şi cresc din nou la mai mult de 80% la 24 ore. O scădere marcată şi prelungită a concentraţiei plasmatice de fibrinogen circulant se observă numai la un număr redus de pacienţi.

Eficacitate și siguranță clinică
În cursul unui studiu în care a fost inclus un număr de peste 40000 pacienţi cu infarct miocardic acut (GUSTO), administrarea a 100 mg de alteplază timp de 90 minute concomitent cu perfuzarea intravenoasă de heparină, a condus la o rată a mortalităţii mai redusă după 30 zile (6,3%) în comparaţie cu cea constatată la administrarea de streptokinază, 1,5 milioane UI, timp de 60 minute, în asociaţie cu heparină administrată subcutanat sau intravenos (7,3%). La pacienţii care au beneficiat de tratament cu Actilyse, s-au evidenţiat rate superioare de repermeabilizare coronariană după infarct la 60 şi 90 minute după tromboză, comparativ cu pacienţii care au fost trataţi cu streptokinază. Nu s-au semnalat diferenţe în ceea ce priveşte ratele de permeabilizare la un interval de 180 minute sau mai mare.

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

Eliberarea de alfa-hidroxibutirat-dehidrogenază (HBDH) este redusă. Contractilitatea ventriculară globală, ca și contractilitatea locală a peretelui din zona de infarct este mai puţin deteriorată în comparaţie cu pacienţii cărora nu li se administrează tratament trombolitic.

Pacienţi 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 mortalităţii la 30 zile pentru pacienţii trataţi în primele 6 până la 12 ore după declanşarea simptomatologiei, comparativ cu placebo. La pacienţii la care sunt prezente semne clare de infarct miocardic acut iniţierea tratamentului în primele 24 ore de la declanşarea simptomatologiei mai poate fi încă benefică.

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

Pacienţi cu accident vascular ischemic acut
În două studii efectuate în Statele Unite ale Americii (NINDS A/B) un număr semnificativ mai mare de pacienţi cu AVC ischemic trataţi cu alteplază au avut o evoluţie 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, simultan, 2 studii europene și un alt studiu american nu au furnizat dovezile necesare, și care, în esență nu sunt conforme cu Rezumatul caracteristicilor produsului aprobat în Uniunea Europeană.

Studiul ECASS III a fost un studiu clinic controlat placebo, dublu orb la pacienţi 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 indicaţia accident vascular cerebral, conform rezumatului caracteristicilor produsului European (RCP), cu excepţia intervalului maxim de timp de exemplu de 4,5 ore. Rezultatele primare au fost gradul de invaliditate la 90 zile, împărţit corespunzător unei evoluţii favorabile (scala Rankin modificată [mRS] 0 până la 1) sau nefavorabile (mRS 2 până la 6). În total, au fost randomizaţi 821 pacienţi (418 alteplază/403 placebo). Mai mulţi pacienţi au avut o evoluţie favorabilă după administrarea de alteplază (52,4%), comparativ cu placebo (45,2%; rate

suplimentare [OR], 1,34; IÎ 95% 1,02–1,76; P=0,038). Incidenţa 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 definiţiei ECASS III 2,4% vs 0,2 %, p = 0,008). Mortalitatea a fost scăzută şi nu au fost diferenţe semnificative între alteplază (7,7%) şi 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 şi hemoragie intracraniană simptomatică. Rezultatele studiului ECASS III au dovedit 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.

Siguranţa şi eficacitatea Actilyse administrat în decurs de 4,5 ore de la accidentul vascular ischemic acut (OTT- *stroke onset time to start of treatment*) a fost evaluat după un registru AIS în desfăşurare (SITS-ISTR: The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke registry). În acest studiu observaţional, datele de siguranţă rezultate de la 21566 pacienţi trataţi într-un interval de 0 până la 3 ore au fost comparate cu datele obţinute de la 2376 pacienţi trataţi într-un interval de 3 până la 4,5 ore de la debutul AIS/AVI acut. Incidenţa hemoragiei intracraniane simptomatice (în conformitate cu definiţia SITS-MOST), s-a dovedit a fi mai mare în intervalul de la 3 până la 4,5 ore (2,2%), prin comparaţie cu intervalul de administrare de până la 3 ore (1,7%). Rata mortalităţii la 3 luni a fost similară, 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 (IÎ 95% 0,84-1,13, p= 0,70) şi o valoare OR adaptată 1,26 (IÎ 95% 1,07-1,49, p= 0,005. Datele SIST observate în studiul clinic efectuat evidenţiază faptul că *stroke onset time to start of treatment* (OTT) este un indicator important în predicţia rezultatului administrării de alteplază după un accident vascular ischemic acut.

Vârstnici (> 80 ani)
Au fost utilizate metaanalize individuale ajustate de la 6756 de pacienți, inclusiv cei cu vârsta > 80 de ani, în nouă studii randomizate care au comparat alteplaza cu placebo sau cu control deschis, pentru evaluarea raportului beneficiu-risc al alteplazei la pacienții > 80 de ani. Probabilitatea unei evoluții favorabile a accidentului vascular cerebral (mRS 0-1 în ziua 90/180) a fost crescută și a fost asociată cu un beneficiu mai mare atunci când a fost tratat mai devreme pentru toate grupele de vârstă (valoarea p pentru interacțiune 0,0203) și a fost independentă de vârstă.

Efectul tratamentului cu alteplază a fost similar pentru pacienții cu vârsta de 80 de ani sau mai tineri [întârziere medie a tratamentului de 4,1 ore: la 990/2512 (39%) pacienții tratați cu alteplază comparativ cu 853/2515 (34%) s-a obținut o evoluție bună a accidentului vascular cerebral în ziua 90/180; OR 1,25, IÎ 95% 1,10-1,42] și pentru cei peste 80 de ani [întârziere medie a tratamentului de 3,7 ore: la 155/879 (18%) pacienții tratați cu alteplază față de 112/850 (13%) s-a obținut o evoluție bună a accidentului vascular cerebral; OR 1,56, IÎ 95% 1,17-2,08].

La pacienții cu vârsta mai mare de 80 de ani tratați cu alteplază într-un interval de timp mai puțin sau egal cu 3 ore, a fost obținută o evoluție favorabilă a accidentului vascular cerebral la 55/302 (18,2%) față de 30/264 (11,4%) la martori (OR 1,86, IÎ 95% 1,11-3,13), iar la pacienții tratați cu alteplază 3-4,5 ore, la 58/342 (17,0%) s-a obținut o evoluție favorabilă a accidentului vascular cerebral față de 50/364 (13,7%) la martori (OR 1,36, IÎ 95% 0,87-2,14).

În decurs de 7 zile au apărut hemoragii parenchimale de tip 2 la 231 (6,8%) dintre cei 3391 de pacienți cărora li s-a administrat alteplază comparativ cu 44 (1,3%) dintre cei 3 365 pacienți din grupul martor (OR 5.55, IÎ 95% 4,01-7,70).
La 91 pacienți (2,7%) cărora li s-a administrat alteplază comparativ cu 13 pacienți (0,4%) din grupul martor (OR 7,14, IÎ 95% 3,98-12,79) au apărut hemoragii hepatice parenchimatoase fatale de tip 2 în decurs de 7 zile.

În decurs de 7 zile a apărut o hemoragie intracraniană fatală la 32/879 (3,6%) dintre pacienții cu vârsta mai mare de 80 de ani tratați cu alteplază, comparativ cu 4/850 (0,5%) la martori (OR 7,95, IÎ 95% 2,79-22,60).

Din totalul de 8658 pacienți cu vârsta > 80 de ani tratați < 4,5 ore de la debutul accidentui vascular cerebral în SITS-ISTR, datele celor 2157 de pacienți tratați > 3 până la 4,5 ore de la debutul accidentului vascular cerebral au fost comparate cu cele ale celor 6501 pacienți tratați < 3 ore.
Independența funcțională de trei luni (scor mRS 0-2) a fost de 36% față de 37% (OR ajustată 0,79, IÎ 95% 0,68-0,92), mortalitatea a fost 29,0% față de 29,6% (OR ajustată 1.10, IÎ 95% 0,95-1,28) și sICH (per definiție SITS-MOST) a fost de 2,7% față de 1,6% (OR ajustată 1,62, IÎ 95% 1,12-2,34).

Copii și adolescenți
Datele non-randomizate și non-comparative cu privire la pacienții cu accident vascular cerebral cu vârsta cuprinsă între 16 și 17 ani cu tratament confirmat cu alteplază au fost obținute de la SITS-ISTR (Safe Implementation of Treatments in Stroke - International Stroke Thrombolysis Register, an independent, international registry). Între 2003 și sfârșitul anului 2017, în registrul SITS au fost colectate în total datele a 25 de copii și adolescenți cu utilizare confirmată a alteplazei în cadrul grupului de vârstă de 16-17 ani. Doza medie de alteplază utilizată la această grupă de vârstă a fost de 0,9 mg/kg (interval: 0,83-0,99 mg/kg). 23 din 25 de pacienți au început tratamentul în decurs de 4,5 ore după debutul simptomelor AVC (19 pacienți la 3 ore; 4 pacienți la 3-4,5 ore; 1 pacient la 5-5,5 ore; 1 caz nu a fost raportat). Greutatea pacienților a fost între 56 și 90 kg. Majoritatea pacienților au prezentat un accident vascular cerebral moderat sau moderat până la sever, cu un NIHSS median de 9,0 (interval 1-30) la momentul inițial.
S-au găsit scoruri de 90 mRS la 21/25 pacienți. La 90 de zile, 14/21 pacienți au avut un scor mRS de 0-1 (fără simptome sau fără dizabilități semnificative), iar 5 pacienți au avut mRS=2 (ușoară invaliditate). Acest lucru înseamnă că 19/21 (peste 90%) dintre pacienți au avut un rezultat favorabil la 90 de zile, în conformitate cu mRS. Ceilalți 2 pacienți au avut fie un rezultat raportat de dizabilitate severă moderată (mRS=4; n=1), fie deces (mRS=6) în decurs de 7 zile (n=1).
Patru pacienți nu au prezentat un scor de 90 mRS pe zi. Ultimele informații disponibile au arătat că 2/4 pacienți au avut o mRS de 2 în ziua 7, iar 2/4 pacienți au raportat o îmbunătățire globală clară în ziua a 7-a.
Datele de siguranță privind evenimentele adverse pentru hemoragii și edem au fost, de asemenea, disponibile în registru. Dintre cei 25 de pacienți din categoria de vârstă 16-17 ani, nici unul nu a prezentat hemoragie intracerebrală simptomatică (sICH, hemoragie ICH tip PH2). 5 pacienți au dezvoltat edem cerebral după tratamentul cu alteplază. 4/5 pacienți cu edem cerebral au avut fie o zi raportată de 90 mRS între 0 și 2, fie au prezentat o îmbunătățire globală în ziua 7 după tratament. Un pacient a prezentat o mRS=4 (invaliditate severă moderată) la 90 de zile. Nici unul dintre cazuri nu a avut un rezultat fatal.
În rezumat, au existat 25 de rapoarte din Registrul SITS al pacienților cu vârsta cuprinsă între 16 și 17 ani cu accident vascular ischemic acut care au fost tratați conform recomandărilor pentru adulți cu alteplază. Deși mărimea micului eșantion exclude o analiză statistică, rezultatele globale arată o tendință pozitivă cu doza respectivă pentru adulți utilizată la acești pacienți. Datele nu par să prezinte un risc crescut de hemoragie intracerebrală simptomatică sau edem, comparativ cu adulții.

5.2. Proprietăţi farmacocinetice

Alteplaza este eliminată rapid din sânge şi este metabolizată în principal de către ficat (clearance-ul plasmatic 550 – 680 ml/minut). În condiţii fiziologice, cea mai mare parte a alteplazei din sânge este legată de inhibitor. Clearance-ul hepatic al alteplazei nu este împiedicat de prezența altor proteine, inclusiv a inhibitorilor alteplazei. Complexul de alteplază și inhibitorul acesteia este eliminat sub formă de alteplază liberă. Timpul de înjumătăţire plasmatică relevant $T_{1/2}$-alfa este de 4 –5 minute. Acest lucru înseamnă că după 20 de minute, mai puţin de 10% din valoarea iniţială este prezentă în plasmă. Pentru procentul rezidual rămas în compartimentul profund a fost măsurat un timp de înjumătăţire plasmatică $T_{1/2}$-beta de circa 40 minute.

5.3. Date preclinice de siguranţă

În cadrul unor studii toxicologice efectuate la şobolani şi marmote nu au fost observate alte reacţii adverse neaşteptate. În cadrul testelor de mutagenitate nu s-au evidenţiat indicaţii asupra unui potenţial mutagenic.

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

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienţilor

Pulbere:
Arginină
Acid fosforic (pentru ajustarea pH-ului)
Polisorbat 80

Solvent:
Apă pentru preparate injectabile

6.2. Incompatibilităţi

Soluţia reconstituită poate fi diluată cu soluţie sterilă de ser fiziologic 9 mg/ml (0,9%) până la o concentraţie minimă de 0,2 mg/ml alteplază.

După diluţie nu se recomandată utilizarea apei pentru preparate injectabile sau, în general, utilizarea soluţiilor perfuzabile cu carbohidraţi (de exemplu glucoză) datorită creşterii turbidităţii soluţiei.

Actilyse nu trebuie să fie amestecat împreună cu alte medicamente în acelaşi flacon de perfuzie şi nu trebuie folosită aceeaşi linie venoasă concomitent cu alte medicamente (nici măcar cu heparina).

6.3. Perioada de valabilitate

Flacoane nedesfacute/nedesigilate
3 ani (pulbere şi solvent)

Soluţia reconstituită
A fost demonstrat că soluţia reconstituită este stabilă pentru o perioadă de 24 ore la temperaturi cuprinse între 2ºC-8ºC şi de 8 ore la temperatura de 25ºC.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după reconstituire. Dacă nu este utilizat imediat, perioada şi condiţiile de păstrare anterior utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului şi în mod normal nu ar trebui să depăşească 24 de ore la 2-8°C.

6.4. Precauţii 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 condiţiile de păstrare după reconstituirea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5. Natura şi conţinutul ambalajului

Pulbere:
Flacoane sterile din sticlă cu capacitatea de 50 ml, prevăzute cu dop siliconat gri tip butil, sigilat cu capac din aluminiu/plastic tip flip-off.

Solvent
Apa pentru preparate injectabile este distribuită în flacoane sterile din sticlă cu capacitatea de 50 ml. Flacoanele cu apă pentru preparate injectabile sunt sigilate cu dopuri de cauciuc şi capace din aluminiu/plastic de protecţie flip-off.

Canulă de transfer (disponibilă pentru preparatele injectabile de 50 mg)

Dimensiunea ambalajelor:

50 mg:

1 flacon cu 2333 mg pulbere pentru soluţie injectabilă/perfuzabilă
1 flacon cu 50 ml apă pentru preparate injectabile
1 canulă de transfer

6.6. Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Pentru reconstituirea unei soluţii cu o concentraţie finală de alteplază 1mg/ml, întreaga cantitate de solvent disponibilă trebuie transferată în flaconul care conţine pulberea de Actilyse. În acest scop, ambalajul medicamentului conţine o canulă de transfer cu ajutorul căreia se efectuează această operaţie.

Pentru reconstituirea unei soluţii cu o concentraţie finală de alteplază 2 mg/ml, jumătate din cantitatea de solvent disponibilă trebuie transferată în flaconul care conţine pulberea de Actilyse (vezi tabelul de mai jos). În aceste situaţii se poate folosi o seringă pentru a transfera cantitatea necesară de solvent în flaconul cu pulberea de Actilyse.

În condiţii aseptice, conţinutul unui flacon injectabil de Actilyse (10 mg sau 20 mg sau 50 mg) se dizolvă în apa pentru preparate injectabile, conform următorului tabel, pentru a obţine o concentraţie finală de 1 mg alteplază 1mg/ml sau 2 mg/ml:

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

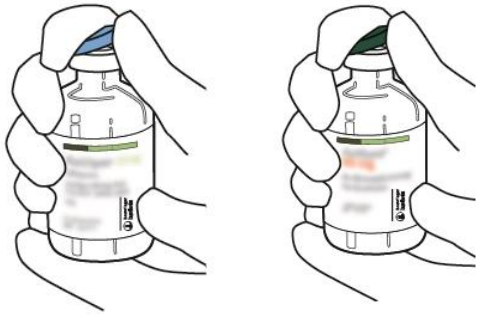
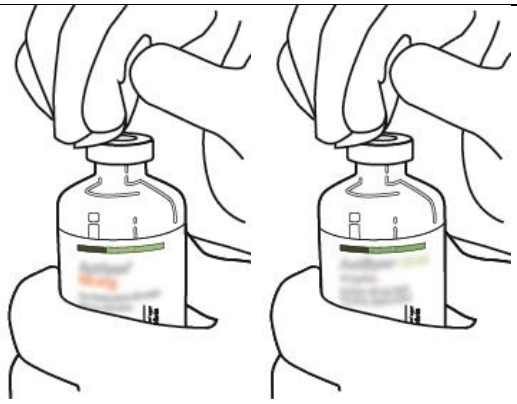
Soluţia reconstituită trebuie apoi administrată intravenos. Soluţia reconstituită de alteplază 1 mg/ml poate fi apoi diluată cu soluţie sterilă injectabilă/perfuzabilă de ser fiziologic 9 mg/ml (0,9%) până la o concentraţie minimă de 0,2 mg/ml, întrucât nu poate fi exclusă apariţia turbidităţii la reconstituirea soluţiei. Nu se recomandă o diluţie ulterioară a soluţiei reconstituite de 1 mg/ml cu apă sterilă

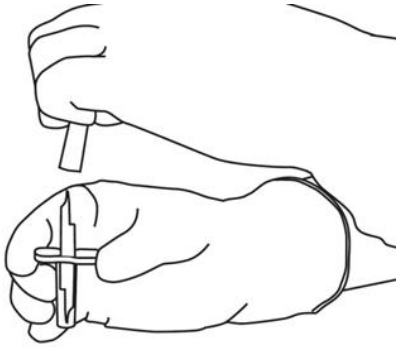
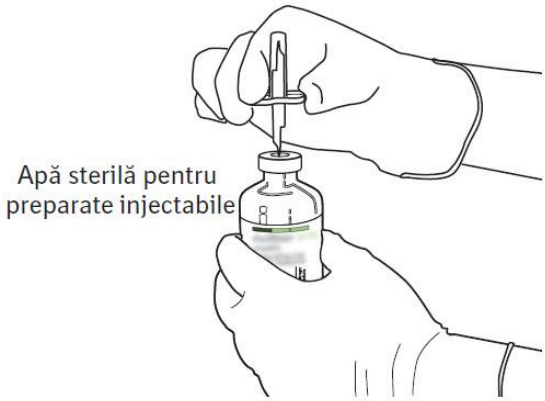
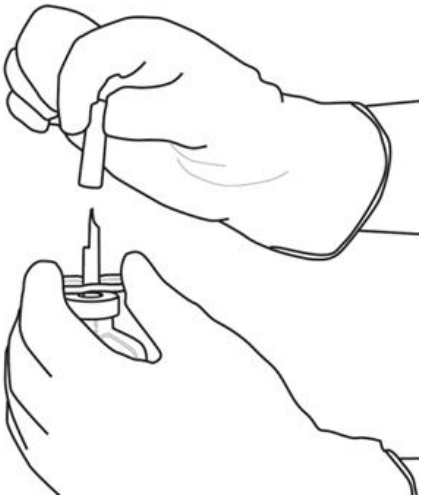
injectabilă/perfuzabilă sau, în general, utilizarea de soluţii perfuzabile de carbohidraţi, de exemplu dextroza nu este recomandată datorită creșterii turbidității la reconstituire soluției. Actilyse nu trebuie amestecat cu nici un alt medicament, nici în acelaşi flacon de perfuzie, nici prin acelaşi cateter (nici măcar cu heparină).

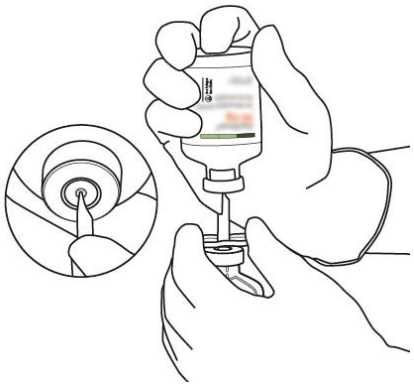
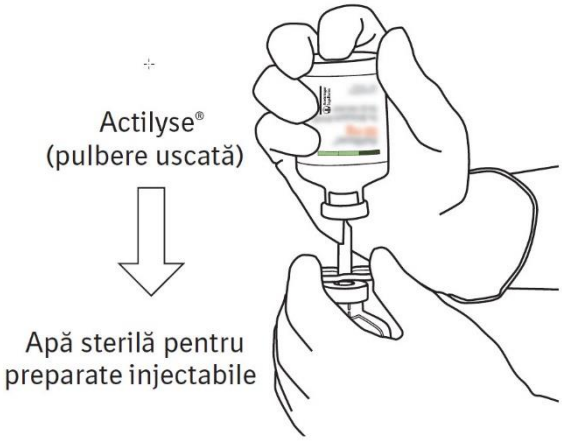
Pentru incompatibilităţi, vezi pct. 6.2.

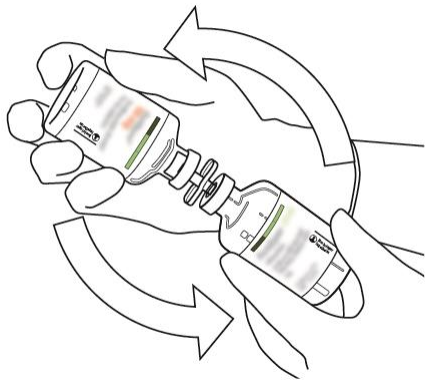
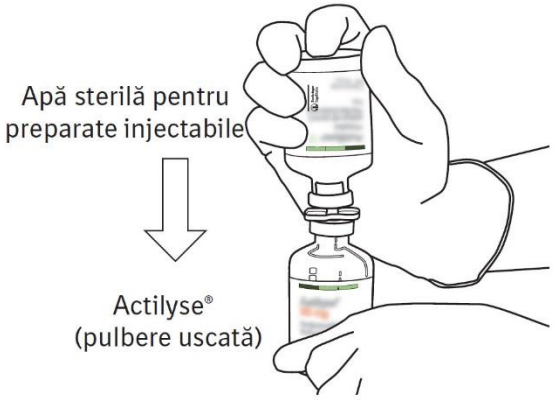
Soluţia reconstituită este pentru o singură utilizare. Orice cantitate de soluţie rămasă neutilizată trebuie eliminată.

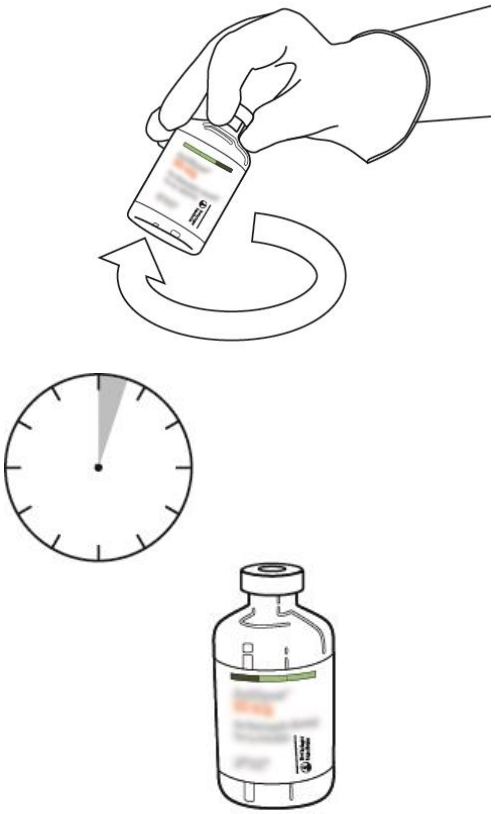
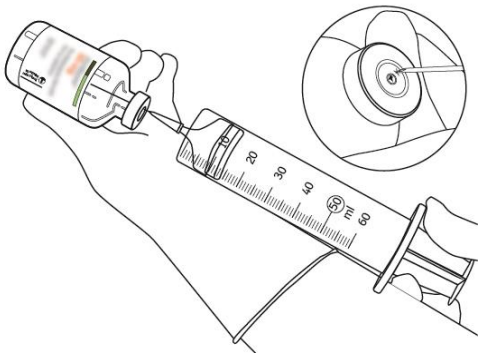
<u>Instrucţiuni pentru reconstituirea soluţiei de Actilyse</u>

1	Reconstituiţi imediat înainte de administrare.	
2	Îndepărtaţi capacul de protecţie de pe cele două flacoane care conţin apa sterilă pentru preparate injectabile şi Actilyse pulbere prin ridicarea lor cu degetul mare.	
3	Ştergeţi/dezinfectaţi dopul de cauciuc al fiecărui flacon cu un tampon impregnat cu alcool.	

4	Scoateţi canula de transfer (se îndepărtează folia transparentă în care este învelită canula de transfer)* din ambalajul ei. Nu dezinfectaţi şi nu sterilizaţi canula de transfer; aceasta este sterilă. Scoateţi unul dintre cele două capace.	
5	Aşezaţi flaconul cu apă sterilă pentru preparate injectabile în poziţie verticală pe o suprafaţă stabilă. Direct de deasupra, perforaţi în direcţie verticală în centrul dopului de cauciuc cu canula de transfer, apăsând uşor, dar ferm, fără a răsuci.	
6	Ţineţi flaconul de apă sterilă pentru preparate injectabile şi canula de transfer nemişcate/ferm cu o singură mână folosind cele două clapete laterale. Îndepărtaţi capacul rămas în partea superioară a canulei de transfer.	

7	Ţineţi flaconul de apă sterilă pentru preparate injectabile şi canula de transfer nemişcate cu o singură mână folosind cele două clapete laterale. Ţineţi flaconul cu pulbere Actilyse în poziție verticală deasupra canulei de transfer şi poziţionaţi vârful canulei de transfer chiar în centrul dopului de cauciuc. Împingeţi în jos flaconul cu pulbere pe canula de transfer, direct de deasupra, perforând dopul de cauciuc uşor, dar ferm, în direcţie verticală, fără să răsuciţi.	 

8	Inversaţi cele două flacoane şi lăsaţi apa sterilă petru preparate injectabile să se scurgă complet în flaconul cu pulbere.	 
9	Îndepărtaţi flaconul gol de apă sterilă petru preparate injectabile, împreună cu canula de transfer. Acestea pot fi aruncate.	

10	Luaţi flacoul cu soluţia reconstituită de Actilyse şi învârtiţi-l uşor pentru a dizolva orice cantitate de pulbere rămasă nedizolvată, dar nu îl agitaţi, deoarece acest lucru va produce spumă. Dacă se formează bule de aer, lăsaţi soluţia în repaus timp de câteva minute pentru a le permite acestora să dispară.	
11	Soluţia reconstituită conţine alteplază 1mg/ml. Aceasta trebuie să fie limpede şi incoloră sau puţin colorată până la galben deschis şi să nu conţină niciun fel de particule.	
12	Extrageţi cantitatea necesară folosind exclusiv un ac şi o seringă. Pentru a evita scurgerile, nu utilizaţi punctul de perforare al canulei de transfer.	
13	A se utiliza imediat. Aruncaţi cantitatea de soluţie neutilizată.	

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

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

2022/2009/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: octombrie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2025