

Alteplase 50 mg (alteplase) polvere liofilizzata in flaconcino monodose da ricostituire

INFORMAZIONI PRESCRITTIVE COMPLETE

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alteplase 50 mg polvere liofilizzata in flaconcino monodose da ricostituire

COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 50 mg di alteplase (corrispondenti a 29,000,000 UI)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 11

1 INDICAZIONI E UTILIZZO

1.1 Ictus ischemico acuto

Alteplase 50 mg è indicato per il trattamento dell'ictus ischemico acuto.

Prima di iniziare il trattamento, escludere che la causa primaria dei segni e dei sintomi di ictus sia un'emorragia intracranica (*vedere Controindicazioni [4.1]*). Iniziare il trattamento il prima possibile e comunque entro 3 ore dall'insorgenza dei sintomi.

1.2 Infarto miocardico acuto

Alteplase 50 mg è indicato per l'uso nell'infarto miocardico acuto per ridurre la mortalità e l'incidenza di insufficienza cardiaca.

Limiti di utilizzo: nei pazienti in cui l'infarto miocardico acuto espone a un basso rischio di decesso o insufficienza cardiaca, il rischio di ictus potrebbe essere superiore al beneficio prodotto dalla terapia trombolitica.

1.3 Embolia polmonare

Alteplase 50 mg è indicato per la lisi dell'embolia polmonare acuta massiva, intesa come:

- Emboli polmonari acuti che ostruiscono il flusso di sangue verso un lobo o vari segmenti polmonari.
- Emboli polmonari acuti accompagnati da emodinamica instabile, ad es. incapacità di mantenere la pressione arteriosa senza misure di supporto.

2 DOSAGGIO E SOMMINISTRAZIONE

2.1 Ictus ischemico acuto

Somministrare Alteplase 50 mg il prima possibile e comunque entro 3 ore dall'insorgenza dei sintomi.

La dose raccomandata è di 0,9 mg/kg (la dose totale non deve superare i 90 mg), con il 10% della dose totale somministrata in bolo endovenoso iniziale in 1 minuto e la parte restante infusa nell'arco di 60 minuti.

Durante e dopo la somministrazione di Alteplase 50 mg per il trattamento dell'ictus ischemico acuto, monitorare e controllare frequentemente la pressione arteriosa.

Nei pazienti che non hanno recentemente utilizzato eparina o anticoagulanti orale, il trattamento con Alteplase 50 mg può essere avviato prima che siano disponibili i risultati dei test di coagulazione. Interrompere la somministrazione di Alteplase 50 mg se l'*international normalized ratio* (INR) pretrattamento è superiore a 1,7 o il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) è elevato (*vedere Controindicazioni [4.1]*).

2.2 Infarto miocardico acuto

Somministrare Alteplase 50 mg il prima possibile dopo l'insorgenza dei sintomi.

Le dosi totali raccomandate per l'infarto miocardico acuto si basano sul peso del paziente e non devono superare i 100 mg, indipendentemente dal regime di somministrazione prescelto (accelerato o di 3 ore, come illustrato di seguito).

Per la gestione dell'infarto miocardico acuto possono essere usati due diversi regimi posologici di Alteplase 50 mg (accelerato e di 3 ore); non sono stati condotti studi controllati volti a confrontare gli esiti clinici con questi regimi (*vedere Studi clinici [14.2]*).

Infusione accelerata

La dose raccomandata per l'infusione accelerata consiste in un bolo endovenoso (e.v.) (*vedere Dosaggio e somministrazione [2.4, 2.5]*) seguito da un'infusione e.v., come indicato nella Tabella 1.

Tabella 1 Dosi basate sul peso per l'infusione accelerata in pazienti con infarto miocardico acuto

Peso del paziente	Bolo endovenoso	Primi 30 min	60 min successivi
> 67 kg	15 mg	50 mg	35 mg
≤ 67 kg	15 mg	0,75 mg/kg	0,50 mg/kg

La sicurezza e l'efficacia dell'infusione accelerata di Alteplase 50 mg sono state studiate soltanto con la somministrazione concomitante di eparina e aspirina (*vedere Studi clinici [14.2]*).

Infusione di 3 ore

Per i pazienti di peso ≥ 65 kg, la dose raccomandata è di 100 mg somministrati come segue: 60 mg nella prima ora (6-10 mg somministrati in bolo), 20 mg nella seconda ora e 20 mg nella terza ora. Per i pazienti di peso inferiore (< 65 kg) è possibile usare una dose di 1,25 mg/kg somministrata nell'arco di 3 ore. Le dosi basate sul peso sono riportate nella Tabella 2.

Tabella 2 Dosi basate sul peso per l'infusione di 3 ore per pazienti con infarto miocardico acuto

Peso del paziente	Bolo endovenoso	Parte restante della 1ª ora	2ª ora	3ª ora
≥ 65 kg	6-10 mg	50-54 mg	20 mg	20 mg
< 65 kg	0,075 mg/kg	0,675 mg/kg	0,25 mg/kg	0,25 mg/kg

2.3 Embolia polmonare (EP)

La dose raccomandata è di 100 mg somministrati tramite infusione e.v. nell'arco di 2 ore.

Istituire una terapia anticoagulante per via parenterale verso la fine o subito dopo l'infusione di Alteplase 50 mg quando il tempo di tromboplastina parziale o il tempo di trombina ritornano a un valore uguale o inferiore a due volte il valore normale.

2.4 Istruzioni per la ricostituzione e la somministrazione di Alteplase 50 mg

- Alteplase 50 mg è destinato esclusivamente alla somministrazione endovenosa.
- Non aggiungere altri medicinali a soluzioni per infusione contenenti Alteplase 50 mg.
- Lo stravasò dell'infusione di Alteplase 50 mg può causare ecchimosi o infiammazione. In caso di stravasò, interrompere l'infusione nella sede della somministrazione endovenosa e applicare una terapia locale.
- Utilizzare entro 8 ore dalla ricostituzione (se conservato a una temperatura di 2-30 °C). Alteplase 50 mg non contiene conservanti antibatterici.

Note per la ricostituzione di Alteplase 50 mg

Alteplase 50 mg viene fornito sotto forma di flaconcino monodose contenente una polvere liofilizzata sterile. Per la ricostituzione usare acqua sterile per preparazioni iniettabili e aghi disponibili presso l'ospedale o i centri di emergenza, come illustrato di seguito.

- Usare solo acqua sterile per preparazioni iniettabili priva di conservanti. Non usare acqua batteriostatica per preparazioni iniettabili.
- Ricostituire con tecnica asettica.
- È possibile che si verifichi una lieve formazione di schiuma; lasciare riposare per alcuni minuti in modo che svaniscano le bolle più grandi. Se la soluzione e il contenitore lo consentono, ispezionare il prodotto i per escludere la presenza di particelle e alterazioni del colore prima della somministrazione.
- Alteplase 50 mg può essere somministrato ricostituito a 1 mg/mL o ulteriormente diluito appena prima della somministrazione in un volume equivalente di soluzione iniettabile di cloruro di sodio allo 0,9% o soluzione iniettabile di destrosio al 5% per ottenere una concentrazione di 0,5 mg/mL, usando sacche di polivinilcloruro o flaconcini di vetro.
- Evitare di agitare eccessivamente durante la diluizione; miscelare ruotando con delicatezza e/o capovolgendo lentamente.

Istruzioni per la ricostituzione di Alteplase 50 mg

- NON USARE IN ASSENZA DI SOTTOVUOTO.
- Con l'ausilio di un ago di grosso calibro (ad es. 18 gauge) e una siringa, ricostituire aggiungendo 50 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili al flaconcino da 50 mg di Alteplase 50 mg, dirigendo il flusso di acqua sterile per preparazioni iniettabili verso il liofilizzato.

Preparazione della dose in bolo di Alteplase 50 mg

- Preparare la dose in bolo in uno dei seguenti modi:
 - Prelevare il volume adeguato dal flaconcino di Alteplase 50 mg ricostituito (1 mg/mL) usando un ago e una siringa. La siringa non deve essere caricata con aria e l'ago deve essere inserito nel tappo del flaconcino di Alteplase 50 mg.
 - Rimuovere ed eliminare il volume in eccesso dal set di infusione tramite un rubinetto a tre vie e somministrare come bolo il volume appropriato attraverso il set di infusione.
 - Programmare una pompa infusionale affinché somministri il volume adeguato in bolo all'inizio dell'infusione.

Somministrazione di Alteplase 50 mg

- Dopo la dose in bolo, se indicato (*vedere Dosaggio e somministrazione [2.1, 2.2]*):
 - Somministrare usando una sacca in polivinilcloruro o un flaconcino di vetro e tramite un set di infusione

3 FORMA FARMACEUTICA E CONCENTRAZIONE

50 mg di polvere liofilizzata in flaconcino monodose da ricostituire

4 CONTROINDICAZIONI

In generale, in tutte le indicazioni, Alteplase 50 mg non deve essere somministrato a pazienti con ipersensibilità nota al principio attivo alteplase o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 11.

4.1 Ictus ischemico acuto

Non somministrare Alteplase 50 mg per trattare l'ictus ischemico acuto nelle seguenti situazioni in cui il rischio di sanguinamento è superiore al potenziale beneficio (*vedere Avvertenze e precauzioni [5.1]*):

- Emorragia intracranica in atto
- Emorragia subaracnoidea
- Sanguinamento interno attivo
- Recente (entro 3 mesi) intervento chirurgico intracranico o intraspinale o grave trauma cerebrale
- Presenza di condizioni intracraniche che potrebbero aumentare il rischio di sanguinamento (ad es. alcune neoplasie, malformazioni arterovenose o aneurismi)
- Diatesi emorragica
- Iperensione severa non controllata in atto.

4.2 Infarto miocardico acuto o embolia polmonare

Non somministrare Alteplase 50 mg per il trattamento dell'infarto miocardico acuto o dell'embolia polmonare nelle seguenti situazioni per le quali il rischio di sanguinamento è superiore al potenziale beneficio (*vedere Avvertenze e precauzioni [5.1]*):

- Sanguinamento interno attivo
- Storia di ictus recente
- Recente (entro 3 mesi) intervento chirurgico intracranico o intraspinale o grave trauma cerebrale. Presenza di condizioni intracraniche che potrebbero aumentare il rischio di sanguinamento (ad es. alcune neoplasie, malformazioni arterovenose o aneurismi)
- Diatesi emorragica
- Iperensione severa non controllata in atto.

5 AVVERTENZE E PRECAUZIONI

5.1 Sanguinamento

Alteplase 50 mg può causare sanguinamenti interni o esterni significativi, talvolta fatali, soprattutto in corrispondenza di sedi di puntura arteriose e venose. Nel corso del trattamento con Alteplase 50 mg evitare di sottoporre il paziente a iniezioni intramuscolari e traumi. Effettuare venipunture attentamente e solo se necessario. Per ridurre al minimo i sanguinamenti in corrispondenza di sedi non comprimibili, evitare punture della vena suclavia e giugulare interna. Se durante l'infusione di Alteplase 50 mg è necessario effettuare una puntura arteriosa, usare un lasso delle estremità superiori che possa essere compresso manualmente, esercitare pressione per almeno 30 minuti e monitorare attentamente la sede di puntura. A causa del maggior rischio di emorragia intracranica nei pazienti trattati per ictus ischemico acuto, il trattamento deve essere effettuato solo presso strutture in grado di fornire tempestivamente l'accesso a un'adeguata valutazione e gestione dell'emorragia intracranica.

Nei pazienti trattati con Alteplase 50 mg sono stati segnalati casi fatali di emorragia associati a trauma da intubazione.

L'aspirina e l'eparina sono state somministrate in concomitanza a e dopo infusioni di Alteplase 50 mg nella gestione dell'infarto miocardico acuto e dell'embolia polmonare. Non è stata tuttavia studiata la somministrazione concomitante di eparina e aspirina con e dopo infusioni di Alteplase 50 mg per il trattamento dell'ictus ischemico acuto nelle prime 24 ore dopo l'insorgenza dei sintomi. Poiché l'eparina, l'aspirina o Alteplase 50 mg possono causare complicazioni emorragiche, monitorare attentamente la comparsa di sanguinamenti, soprattutto in corrispondenza di sedi di puntura arteriose. L'emorragia può manifestarsi uno o più giorni dopo la somministrazione di Alteplase 50 mg, mentre i pazienti sono ancora sottoposti a terapia anticoagulante.

In caso di grave sanguinamento, interrompere l'infusione di Alteplase 50 mg e istituire un trattamento adeguato. Nelle seguenti condizioni, i rischi di sanguinamento associati alla terapia con Alteplase 50 mg in tutte le indicazioni approvate sono più alti e devono essere valutati rispetto ai benefici previsti:

- Recente procedura o intervento chirurgico maggiore (ad es. bypass aortocoronarico, parto, biopsia d'organo, precedente puntura di vasi non comprimibili)
- Malattia cerebrovascolare
- Recente emorragia intracranica
- Recente sanguinamento gastrointestinale o urogenitale
- Trauma recente
- Iperensione: pressione arteriosa (PA) sistolica superiore a 175 mm Hg o PA diastolica superiore a 110 mm Hg
- Pericardite acuta
- Endocardite batterica subacuta
- Difetti dell'emostasi, anche secondari a malattia epatica o renale severa
- Disfunzione epatica significativa
- Gravidanza
- Retinopatia diabetica emorragica o altre condizioni oftalmiche emorragiche
- Tromboflebite settica o cannula arterovenosa (AV) occlusa in corrispondenza di una sede gravemente infetta
- Età avanzata (*vedere Utilizzo in popolazioni specifiche [8.5]*)
- Pazienti attualmente in trattamento con anticoagulanti (ad es. warfarin sodico)

Qualsiasi altra condizione in cui il sanguinamento costituisce un pericolo significativo o sarebbe particolarmente difficile da gestire a causa della sua posizione.

5.2 Ipersensibilità

Dopo la somministrazione di Alteplase 50 mg è stata segnalata ipersensibilità, comprese reazioni orticarioidi/anafilattiche (ad es. edema della laringe, eruzione cutanea e shock).

È stato riportato raramente esito fatale per ipersensibilità. Nei pazienti trattati per ictus ischemico acuto e infarto miocardico acuto è stato osservato angioedema durante e fino a 2 ore dopo l'infusione di Alteplase 50 mg. In molti casi, i pazienti erano trattati in concomitanza con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (*vedere Interazioni farmacologiche [7]*).

Monitorare i pazienti trattati con Alteplase 50 mg durante e per alcune ore dopo l'infusione per identificare la comparsa di ipersensibilità. In caso di segni di ipersensibilità, ad es. reazione anafilattoide o angioedema, interrompere l'infusione di Alteplase 50 mg e istituire tempestivamente una terapia adeguata (ad es. antistaminici, corticosteroidi per via endovenosa, epinefrina).

5.3 Tromboembolia

L'uso di trombolitici può aumentare il rischio di eventi tromboembolici in pazienti con alta probabilità di trombo del cuore sinistro, come i pazienti con stenosi mitralica o fibrillazione atriale. Alteplase 50 mg non ha dimostrato di trattare adeguatamente la trombosi venosa profonda sottostante nei pazienti con Embolia Polmonare. In questo contesto, prendere in considerazione il possibile rischio di riembolizzazione dovuta a lisi dei trombi venosi profondi sottostanti.

5.4 Embolizzazione di colesterolo

Nei pazienti trattati con agenti trombolitici è stata raramente segnalata embolizzazione di colesterolo; l'incidenza reale non è nota. L'embolizzazione di colesterolo può presentarsi con livedo reticularis, sindrome delle dita porporine, insufficienza renale acuta, gangrena delle dita, ipertensione, pancreatite, infarto miocardico, infarto cerebrale, infarto del midollo spinale, occlusioni dell'arteria retinica, infarto dell'intestino o rabdomiolisi, e può essere fatale. Tale condizione è associata a procedure vascolari invasive (ad es. cateterismo cardiaco, angiografia, intervento chirurgico vascolare) e/o terapia anticoagulante.

5.5 I test di coagulazione possono essere inaffidabili durante la terapia con Alteplase 50 mg

I test di coagulazione e i parametri dell'attività fibrinolitica possono essere inaffidabili durante la terapia con Alteplase 50 mg, a meno che non si adottino precauzioni specifiche per prevenire artefatti in vitro. Quando è presente nel sangue a concentrazioni farmacologiche, Alteplase 50 mg rimane attivo in condizioni in vitro, il che può comportare la degradazione del fibrinogeno nei campioni ematici prelevati per l'analisi.

6 REAZIONI AVVERSE

Le seguenti reazioni avverse sono discusse più dettagliatamente negli altri paragrafi delle indicazioni prescrittive:

- Sanguinamento (*vedere Controindicazioni [4]*, *Avvertenze e precauzioni [5.1]*)
- Ipersensibilità (*vedere Avvertenze e precauzioni [5.2]*)
- Tromboembolia (*vedere Avvertenze e precauzioni [5.3]*)
- Embolizzazione di colesterolo (*vedere Avvertenze e precauzioni [5.4]*).

6.1 Esperienza nelle sperimentazioni cliniche

Dato che le sperimentazioni cliniche vengono effettuate in condizioni estremamente diversificate, la frequenza delle reazioni avverse osservate nelle sperimentazioni cliniche condotte con un determinato medicinale non possono essere confrontate direttamente con quelle delle sperimentazioni cliniche condotte con altri medicinali e potrebbero non rispecchiare le frequenze registrate nella pratica clinica.

La reazione avversa più frequente associata ad Alteplase in tutte le indicazioni approvate è il sanguinamento.

Sanguinamento

Ictus ischemico acuto

Negli studi clinici su pazienti con ictus ischemico acuto (Studi 1 e 2), l'incidenza di emorragia intracranica, soprattutto emorragia intracranica sintomatica, è risultata più elevata nei pazienti trattati con Alteplase rispetto a quella osservata nei pazienti trattati con il placebo. Uno studio di determinazione della dose di Alteplase ha suggerito che dosi superiori a 0,9 mg/kg possono essere associate a una maggiore incidenza di emorragia intracranica.

L'incidenza di mortalità a 90 giorni per tutte le cause, emorragia intracranica e nuovo ictus ischemico dopo il trattamento con Alteplase rispetto al placebo è presentata nella Tabella 3 come analisi combinata di sicurezza (n = 624) per gli Studi 1 e 2. Questi dati indicano un aumento significativo delle emorragie intracraniche dopo il trattamento con Alteplase, soprattutto delle emorragie intracraniche sintomatiche entro 36 ore. Non è stato riscontrato alcun aumento dell'incidenza di mortalità a 90 giorni o grave disabilità nei pazienti trattati con Alteplase rispetto al placebo.

Tabella 3 Esiti combinati di sicurezza per gli Studi 1 e 2

	Placebo (n = 312)	Alteplase (n = 312)	Valore p*
Mortalità a 90 giorni per tutte le cause	64 (20,5%)	54 (17,3%)	0,36
Emorragia intracraniche (ICH) totali†	20 (6,4%)	48 (15,4%)	< 0,01
Sintomatiche	4 (1,3%)	25 (8,0%)	< 0,01
Asintomatiche	16 (5,1%)	23 (7,4%)	0,32
Emorragia intracranica sintomatica entro 36 ore	2 (0,6%)	20 (6,4%)	< 0,01
Nuovo ictus ischemico (a 3 mesi)	17 (5,4%)	18 (5,8%)	1,00

* Test esatto di Fisher.

† Entro il periodo di follow-up della sperimentazione. Per emorragia intracranica sintomatica si intendeva la comparsa di un peggioramento clinico improvviso seguito dalla successiva verifica di emorragia intracranica alla tomografia computerizzata (TC). Per emorragia intracranica asintomatica si intendeva un'emorragia intracranica rilevata durante una TC ripetuta di routine senza un precedente peggioramento clinico.

Negli studi relativi l'ictus ischemico acuto sono stati notati eventi di sanguinamento diversi dall'emorragia intracranica, i quali erano in linea con il profilo generale di sicurezza di Alteplase. Negli Studi 1 e 2, la frequenza di sanguinamenti che hanno richiesto trasfusioni di globuli rossi si è attestata al 6,4% nei pazienti trattati con Alteplase contro il 3,8% nei pazienti trattati con il placebo (p = 0,19).

Anche se le analisi esplorative degli Studi 1 e 2 indicano che un deficit grave neurologico (National Institutes of Health Stroke Scale [NIHSS > 22]) alla presentazione era associato a un aumento del rischio di emorragia intracranica, i risultati di efficacia suggeriscono un esito clinico minore, ma comunque favorevole, in questi pazienti.

Infarto miocardico acuto

Studi condotti su oltre 800 pazienti hanno riportato l'incidenza di sanguinamento interno significativo (stimato in una perdita di sangue > 250 mL) con il regime di infusione di 3 ore per il trattamento dell'infarto miocardico acuto (Tabella 4). Questi dati non includono i pazienti trattati con l'infusione accelerata di Alteplase.

Tabella 4 Incidenza di sanguinamento con l'infusione di 3 ore in pazienti con infarto miocardico acuto

	Dose totale ≤ 100 mg	
Gastrointestinale	5%	
Urogenitale	4%	
Ecchimosi	1%	
Retroperitoneale	< 1%	
Epistassi	< 1%	
Gengivale	< 1%	

Nella Tabella 5 viene presentata l'incidenza di emorragia intracranica in pazienti con infarto miocardico acuto trattati con Alteplase.

Tabella 5 Incidenza di emorragia intracranica in pazienti con infarto miocardico acuto

Dose	Numero di pazienti	Emorragia intracranica (%)
100 mg, 3 ore	3272	0,4
≤ 100 mg, accelerata	10.396	0,7
150 mg	1779	1,3
1-1,4 mg/kg	237	0,4

Nel trattamento dell'infarto miocardico acuto non deve essere usata una dose uguale o superiore a 150 mg in quanto è stata associata ad un aumento dei sanguinamenti intracranici.

Embolia polmonare

Nel caso dell'embolia polmonare acuta massiva, gli eventi di sanguinamento erano in linea con il profilo generale di sicurezza osservato per il trattamento con Alteplase in pazienti con infarto miocardico acuto sottoposti al regime di infusione di 3 ore.

6.2 Esperienza post-marketing

Dopo l'immissione in commercio sono state identificate le seguenti reazioni avverse associate ad Alteplase 50 mg. Poiché queste reazioni vengono segnalate spontaneamente da una popolazione di dimensioni non definite, non è sempre possibile stimarne la frequenza in modo affidabile o determinare un nesso causale con l'esposizione al farmaco. Queste reazioni sono conseguenze frequenti della malattia sottostante e l'effetto di Alteplase 50 mg sull'incidenza di questi eventi non è noto.

Ictus ischemico acuto: edema cerebrale, erniazione cerebrale, crisi convulsiva, nuovo ictus ischemico, embolia. Questi eventi possono essere pericolosi per la vita e possono condurre alla morte.

Infarto miocardico acuto: aritmie, blocco atrioventricolare, shock cardiogeno, insufficienza cardiaca, arresto cardiaco, ischemia ricorrente, re-infarto miocardico, rottura del miocardio, dissociazione elettromeccanica, versamento pericardico, pericardite, rigurgito mitralico, tamponamento cardiaco, tromboembolia, edema polmonare. Questi eventi possono essere pericolosi per la vita e possono condurre alla morte. Sono stati anche segnalati nausea e/o vomito, ipotensione e febbre.

Embolia polmonare: riembozzazione polmonare, edema polmonare, versamento pleurico, tromboembolia, ipotensione. Questi eventi possono essere pericolosi per la vita e possono condurre alla morte. È stata anche segnalata febbre.

7 INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

L'interazione di Alteplase 50 mg con altri farmaci attivi a livello cardiaco o cerebrale non è stata studiata. Gli anticoagulanti e i farmaci antiaggreganti aumentano il rischio di sanguinamento quando somministrati prima, durante o dopo la terapia con Alteplase 50 mg.

Nel contesto post-marketing sono stati segnalati casi di angioedema in pazienti (principalmente con ictus ischemico acuto) trattati in concomitanza con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (*vedere Avvertenze e precauzioni [5.2]*).

8 UTILIZZO IN POPOLAZIONI SPECIFICHE

8.1 Gravidanza

Riassunto del rischio

Gli studi pubblicati e i casi segnalati relativi all'utilizzo di alteplase in donne in gravidanza non sono sufficienti per definire un rischio associato al farmaco di esiti avversi sullo sviluppo. Alteplase è letale per l'embrione nei conigli quando viene somministrato per via endovenosa durante l'organogenesi all'esposizione clinica per l'infarto miocardico acuto. Non è tuttavia risultata evidente alcuna tossicità materna o fetale a dosi (1 mg/kg) pari a circa 0,3 volte l'esposizione nell'uomo. Nelle femmine di ratto gravide non è risultata evidente alcuna tossicità materna o fetale a dosi (1 mg/kg) pari a circa 0,6 volte la dose impiegata nell'uomo per l'infarto miocardico acuto (basata sul peso corporeo) somministrata durante il periodo dell'organogenesi.

Tutte le gravidanze sono associate a un rischio di base di difetti congeniti, aborto o altri esiti avversi. Il rischio di base stimato di gravi difetti congeniti e aborto spontaneo per le popolazioni indicate non è noto. Nella popolazione statunitense generale, il rischio di base stimato di gravi difetti congeniti e aborto spontaneo nelle gravidanze clinicamente riconosciute si attesta rispettivamente al 2-4% e al 15-20%.

Considerazioni cliniche

Reazioni avverse materne

La complicazione più comune della terapia trombolitica è il sanguinamento. La gravidanza può aumentare questo rischio (*vedere Avvertenze e precauzioni [5.1]*).

Dati

Dati sugli animali

Alteplase è letale per l'embrione nei conigli quando viene somministrato per via endovenosa durante l'organogenesi in dosi (3 mg/kg) all'incirca equivalenti all'esposizione nell'uomo (in base all'area sotto la curva [AUC]) alla dose per l'infarto miocardico acuto. Non è risultata evidente alcuna tossicità materna o fetale a dosi (1 mg/kg) pari a circa 0,3 volte l'esposizione nell'uomo. Nelle femmine di ratto gravide non è risultata evidente alcuna tossicità materna o fetale a dosi (1 mg/kg) pari a circa 0,6 volte la dose impiegata nell'uomo per l'infarto miocardico acuto (basata sul peso corporeo) somministrata durante il periodo dell'organogenesi.

8.2 Allattamento

Riassunto del rischio

Non esistono dati riguardanti la presenza di alteplase nel latte materno, gli effetti su lattanti allattati o gli effetti sulla produzione di latte.

8.4 Uso pediatrico

La sicurezza e l'efficacia di Alteplase 50 mg in pazienti pediatrici non sono state stabilite.

8.5 Uso geriatrico

Ictus ischemico acuto

In analisi multivariate esplorative degli Studi 1 e 2, l'età superiore a 77 anni era una delle tante caratteristiche basali interconnesse associate a un aumento del rischio di emorragia intracranica. I risultati di efficacia suggeriscono un esito clinico minore, ma comunque favorevole, negli anziani trattati con Alteplase (*vedere Studi clinici [14.1]*).

Infarto miocardico acuto

In un'ampia sperimentazione sull'infusione accelerata di Alteplase che ha arruolato 41.021 pazienti con infarto miocardico acuto ciascuno assegnato a uno di quattro regimi trombolitici (*vedere Studi clinici [14.2]*), i pazienti di età superiore a 75 anni, un sottogruppo prestabilito, costituivano il 12% dell'arruolamento. In questi pazienti, l'incidenza di ictus si è attestata al 4,0% nel gruppo sottoposto all'infusione accelerata di Alteplase, al 2,8% con la streptochinasi e.v. (SK [e.v.]) e al 3,2% con la streptochinasi per via sottocutanea (SK [s.c.]). L'incidenza di mortalità a 30 giorni e ictus non fatale combinati si è attestata al 20,6% con l'infusione accelerata di Alteplase, al 21,5% con SK (e.v.) e al 22,0% con SK (s.c.).

11 DESCRIZIONE

Alteplase è un attivatore tissutale del plasminogeno prodotto con la tecnica del DNA ricombinante. È una glicoproteina sterile purificata costituita da 527 amminoacidi. Viene sintetizzata usando il DNA complementare (cDNA) per l'attivatore tissutale umano naturale del plasminogeno ottenuto da una linea cellulare di melanoma umano. La potenza biologica viene determinata tramite un test di lisi del coagulo in vitro ed è espressa in unità internazionali (UI).

Alteplase 50 mg (alteplase) è una polvere liofilizzata sterile, di colore da bianco a biancastro, per somministrazione endovenosa dopo ricostituzione con acqua sterile per preparazioni iniettabili.

Tabella 6 Composizione quantitativa del prodotto liofilizzato

Flaconcino da 50 mg	
Alteplase	50 mg (29 milioni di UI)
L-arginina	1,7 g
Acido fosforico	0,5 g
Polisorbato 80	5 mg
Sottovuoto	Sì

La preparazione ricostituita si presenta sotto forma di soluzione trasparente da incolore a giallo pallido contenente Alteplase 1 mg/mL a un pH di circa 7,3. L'osmolalità di questa soluzione è di circa 215 mOsm/kg.

12 FARMACOLOGIA CLINICA

12.1 Meccanismo d'azione

Alteplase è una serina-proteasi responsabile della conversione del plasminogeno in plasmina potenziata dalla fibrina. In assenza di fibrina, produce una conversione limitata del plasminogeno.

Quando viene introdotto nella circolazione sistemica a una concentrazione farmacologica, alteplase si lega alla fibrina in un trombo e converte il plasminogeno in esso presente in plasmina. In questo modo viene avviata la fibrinolisi locale con una proteolisi sistemica limitata.

12.2 Farmacodinamica

Dopo la somministrazione di 100 mg di Alteplase si registra una riduzione (16-36%) dei livelli di fibrinogeno circolante. In una sperimentazione controllata, 8 pazienti su 73 (11%) trattati con Alteplase (1,25 mg/kg di peso corporeo nell'arco di 3 ore) hanno manifestato una riduzione dei livelli di fibrinogeno al di sotto di 100 mg/dL.

12.3 Farmacocinetica

Nei pazienti con infarto miocardico acuto, Alteplase viene rapidamente eliminato dal plasma con un'emivita iniziale inferiore a 5 minuti. Non si osserva alcuna differenza nell'emivita plasmatica iniziale dominante tra il regime di 3 ore e quello accelerato per l'infarto miocardico acuto. La clearance plasmatica di alteplase è di 380-570 mL/min, mediata principalmente dal fegato. Il volume di distribuzione iniziale si avvicina al volume plasmatico.

13 TOSSICOLOGIA NON CLINICA

13.1 Cancerogenesi, mutagenesi, compromissione della fertilità

Non sono stati condotti studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno o l'effetto sulla fertilità. Gli studi a breve termine, che hanno valutato la tumorigenicità di Alteplase e l'effetto sulle metastasi tumorali nei roditori, sono risultati negativi.

Gli studi volti a determinare la mutagenicità (test di Ames) e i test di aberrazione cromosomica sui linfociti umani sono risultati negativi a tutte le concentrazioni analizzate. Si è evidenziata citotossicità, dimostrata da una riduzione dell'indice mitotico, solo dopo un'esposizione prolungata e alle massime concentrazioni analizzate.

14 STUDI CLINICI

14.1 Ictus ischemico acuto

Sono state condotte due sperimentazioni in doppio cieco controllate con placebo (Studi 1 e 2) su pazienti con ictus ischemico acuto. Entrambi gli studi hanno arruolato pazienti con deficit neurologico misurabile che potevano completare lo screening e iniziare il trattamento in studio entro 3 ore dall'insorgenza dei sintomi. Prima del trattamento è stata effettuata una tomografia computerizzata (TC) del cranio per escludere la presenza di emorragia intracranica. La pressione arteriosa è stata controllata attivamente (185/110 mm Hg o inferiore) per 24 ore.

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) al trattamento con 0,9 mg/kg di Alteplase (fino a un massimo di 90 mg) o placebo. Alteplase è stato somministrato per il 10% della dose come bolo e.v. iniziale in 1 minuto, seguito da un'infusione e.v. continua della dose restante nell'arco di 60 minuti. Il trattamento in studio è stato avviato prima che fossero disponibili i risultati dei test di coagulazione nei pazienti che non avevano recentemente utilizzato eparina e/o anticoagulanti per via orale ed è stato interrotto se il tempo di protrombina (PT) pretrattamento era superiore a 15 secondi o il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) era elevato. I pazienti che avevano precedentemente utilizzato l'aspirina sono stati inclusi. La somministrazione di anticoagulanti e agenti antiaggreganti era vietata per le prime 24 ore dopo l'insorgenza dei sintomi.

Lo Studio 1 (n = 291) ha valutato il miglioramento neurologico a 24 ore dopo l'esordio dell'ictus. L'endpoint primario, la percentuale di pazienti con un miglioramento del punteggio nella National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) uguale o superiore a 4 punti o con recupero completo (punteggio NIHSS pari a 0), non era significativamente diverso tra i gruppi di trattamento. Un'analisi secondaria prestabilita ha suggerito un miglioramento dell'esito a 3 mesi associato al trattamento con Alteplase in base alle seguenti scale di valutazione dell'ictus: Barthel Index, Modified Rankin Scale, Glasgow Outcome Scale e NIHSS.

Lo Studio 2 (n = 333) ha valutato l'esito clinico a 3 mesi. Per esito favorevole si intendeva una disabilità minima o assente in base a quattro scale di valutazione dell'ictus: Barthel Index (punteggio uguale o superiore a 95), Modified Rankin Scale (punteggio uguale o inferiore a 1), Glasgow Outcome Scale (punteggio pari a 1) e NIHSS (punteggio uguale o inferiore a 1). Nella Tabella 7 vengono presentati i risultati relativi al confronto tra i pazienti trattati con Alteplase e i pazienti trattati con il placebo in base alle quattro scale di esito combinate (equazioni di stima generalizzate) e considerate singolarmente. In questo studio, a seconda della scala, i pazienti trattati con Alteplase che hanno ottenuto un esito favorevole di disabilità minima o assente sono stati almeno 11 in più ogni 100 rispetto ai pazienti trattati con il placebo. I risultati dello studio hanno dimostrato un miglioramento funzionale e neurologico costante in tutte e quattro le scale dell'ictus in base ai punteggi mediani. Questi risultati erano in linea con gli effetti del trattamento in termini di esito a 3 mesi osservati nello Studio 1.

Tabella 7 Esiti di efficacia a tre mesi nello Studio 2

Analisi	Frequenza di esito favorevole*				
	Placebo (n = 165)	Alteplase (n = 168)	Differenza assoluta (intervallo di confidenza [IC] al 95%)	Odds ratio [†] (IC al 95%)	P Value [‡]
Equazioni di stima generalizzate (multivariata)	-	-	-	1,71 (1,15, 2,56)	0,02
Barthel Index	37,6%	50,0%	12,4% (3,0, 21,9)	1,66 (1,07, 2,57)	0,02
Modified Rankin Scale	26,1%	38,7%	12,6% (3,7, 21,6)	1,79 (1,12, 2,85)	0,02
Glasgow Outcome Scale	31,5%	44,0%	12,5% (3,3, 21,8)	1,71 (1,09, 2,68)	0,02
NIHSS	20,0%	31,0%	11,0% (2,6, 19,3)	1,79 (1,06, 2,96)	0,02

* Per esito favorevole si intende il recupero con disabilità minima o assente.

[†] Un valore superiore a 1 indica probabilità di recupero a favore del trattamento con Alteplase.

[‡] Il p-Value dell'*odds ratio* viene ottenuto dalle equazioni di stima generalizzate con *logit link*.

In un'analisi di sottogruppo prestabilita su pazienti trattati con aspirina prima dell'insorgenza dei sintomi di ictus è stato preservato l'esito favorevole nei pazienti trattati con Alteplase.

14.2 Infarto miocardico acuto

Sono stati studiati due regimi posologici di Alteplase in pazienti che hanno subito un infarto miocardico acuto (*vedere Dosaggio e somministrazione [2.2]*). L'efficacia comparativa di questi due regimi non è stata valutata.

Infusione accelerata in pazienti con infarto miocardico acuto

L'infusione accelerata di Alteplase è stata studiata in una sperimentazione multicentrica internazionale che ha randomizzato 41.021 pazienti con infarto miocardico acuto a quattro regimi trombolitici (Studio 3). I criteri di accesso includevano insorgenza di dolore toracico entro 6 ore dal trattamento e innalzamento del tratto ST all'ECG. I quattro regimi terapeutici comprendevano infusione accelerata di Alteplase (≤ 100 mg nell'arco di 90 minuti) + eparina per via endovenosa (e.v.) (n = 10.396), streptochinasi (1,5 milioni di unità nell'arco di 60 minuti) + eparina e.v. (SK [e.v.], n = 10.410) e streptochinasi + eparina per via sottocutanea (s.c.) (SK [s.c.], n = 9.841). Un quarto regime combinava Alteplase e streptochinasi (n = 10.374). Tutti i pazienti hanno ricevuto 160 mg di aspirina masticabile somministrati il prima possibile, seguiti da 160-325 mg al giorno. È stato avviato il prima possibile il trattamento con 5.000 U di eparina in bolo e.v., seguite da un'infusione e.v. continua di 1.000 U/ora per almeno 48 ore; la terapia eparinica successiva era a discrezione del medico. Sono state somministrate 12.500 U di eparina s.c. 4 ore dopo l'inizio della terapia con SK, seguite da 12.500 U due volte al giorno per 7 giorni o fino alle dimissioni, a seconda di quale avvenisse prima. Molti dei pazienti randomizzati al trattamento con eparina s.c. hanno ricevuto dell'eparina e.v., solitamente in risposta a dolore toracico ricorrente e/o alla necessità di una procedura medica. Ad alcuni è stata somministrata eparina e.v. al momento dell'arrivo in pronto soccorso prima dell'arruolamento e della randomizzazione.

Nella Tabella 8 vengono riportati i risultati principali dello Studio 3. L'incidenza di mortalità a 30 giorni con l'infusione accelerata di Alteplase è risultata più bassa dell'1,0% rispetto a quella osservata con il regime streptochinasi + eparina. L'incidenza di mortalità a 30 giorni e ictus non fatale combinati con l'infusione accelerata di Alteplase è risultata più bassa dell'1,0% rispetto a quella osservata con SK (e.v.) e dello 0,8% rispetto a quella osservata con SK (s.c.).

Tabella 8 Risultati di efficacia e sicurezza dello Studio 3

Evento	Alteplase accelerato	SK (e.v.)	Valore p*	SK (s.c.)	p-Value*
Mortalità a 30 giorni	6,3%	7,3%	0,003	7,3%	0,007
Mortalità a 30 giorni o ictus non fatale	7,2%	8,2%	0,006	8,0%	0,036
Mortalità a 24 ore	2,4%	2,9%	0,009	2,8%	0,029
Qualsiasi ictus	1,6%	1,4%	0,32	1,2%	0,03
Emorragia intracerebrale	0,7%	0,6%	0,22	0,5%	0,02

* Il p-Value a due code è relativo al confronto tra Alteplase accelerato e il rispettivo braccio di controllo SK.

L'analisi di sottogruppo condotta sui pazienti in funzione di età, sede dell'infarto, tempo dall'insorgenza dei sintomi al trattamento trombolitico e trattamento negli USA o altrove ha evidenziato una mortalità a 30 giorni costantemente inferiore con Alteplase.

Nei pazienti di età superiore a 75 anni, un sottogruppo prestabilito costituito dal 12% dei pazienti arruolati, l'incidenza di ictus si è attestata al 4,0% nel gruppo sottoposto all'infusione accelerata di Alteplase, al 2,8% con SK (e.v.) e al 3,2% con SK (s.c.); l'incidenza di mortalità a 30 giorni e ictus non fatale combinati si è attestata al 20,6% con l'infusione accelerata di Alteplase, al 21,5% con SK (e.v.) e al 22,0% con SK (s.c.).

Infusione di 3 ore in pazienti con infarto miocardico acuto

In una sperimentazione randomizzata in doppio cieco (n = 138) in cui l'infusione di 3 ore di Alteplase è stata confrontata al placebo (Studio 4), i pazienti a cui è stato infuso Alteplase entro 4 ore dall'insorgenza dei sintomi hanno manifestato un miglioramento della funzione ventricolare sinistra al Giorno 10, rispetto al gruppo placebo, quando la frazione di eiezione è stata misurata mediante angiocardioscintigrafia all'equilibrio (53,2% contro 46,4%, p = 0,018). Rispetto ai valori basali (Giorno 1), le variazioni nette della frazione di eiezione sono state +3,6% e -4,7% rispettivamente nel gruppo trattato e nel gruppo placebo (p = 0,0001). Il gruppo trattato ha evidenziato una minore incidenza di insufficienza cardiaca clinica (14%) rispetto al gruppo placebo (33%) (p = 0,009).

In una sperimentazione randomizzata in doppio cieco (n = 5.013) che ha confrontato l'infusione di 3 ore di Alteplase rispetto al placebo (Studio 5), i pazienti a cui è stato infuso Alteplase entro 5 ore dall'insorgenza dei sintomi di infarto miocardico acuto hanno registrato un miglioramento della sopravvivenza a 30 giorni rispetto al braccio placebo. A 1 mese, i tassi di mortalità complessiva si sono attestati al 7,2% nel gruppo Alteplase e al 9,8% nel gruppo placebo (p = 0,001). A 6 mesi, il tasso di mortalità complessiva nei pazienti trattati con Alteplase si è attestato al 10,4% rispetto al braccio placebo (13,1%, p = 0,008).

14.3 Embolia polmonare (EP) acuta massiva

Lo Studio 6 era una sperimentazione randomizzata comparativa (n = 45) in cui il 59% dei pazienti (n = 22) trattati con Alteplase (100 mg nell'arco di 2 ore) ha manifestato una lisi moderata o marcata degli emboli polmonari all'angiografia polmonare 2 ore dopo l'inizio del trattamento. I pazienti trattati con Alteplase hanno anche manifestato una riduzione significativa dell'ipertensione polmonare indotta da embolia polmonare entro 2 ore dal trattamento (p = 0,003). La perfusione polmonare a 24 ore, rilevata con imaging con radioisotopi, ha registrato un miglioramento significativo (p = 0,002).

16 NATURA E CONTENUTO DEL CONTENITORE/CONSERVAZIONE E MANIPOLAZIONE

16.1 Natura e contenuto del contenitore

Alteplase 50 mg viene fornito sotto forma di polvere liofilizzata sterile all'interno di flaconcini monodose da 50 mg sottovuoto.

Ogni flaconcino di Alteplase 50 mg (29 milioni di UI) viene fornito sotto forma di flaconcino monodose contenente una polvere liofilizzata sterile. Per la ricostituzione usare acqua sterile per preparazioni iniettabili e aghi disponibili presso l'ospedale o i centri di emergenza, come illustrato in precedenza (*vedere paragrafo Istruzioni per la ricostituzione e la somministrazione di Alteplase 50 mg [2.4]*).

16.2 Stabilità e conservazione

Conservare Alteplase 50 mg liofilizzato a temperatura ambiente controllata, non superiore a 30 °C, oppure in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C. In caso di conservazione prolungata, proteggere il materiale liofilizzato da un'esposizione eccessiva alla luce. Se viene conservato a una temperatura compresa tra 2 e 30 °C, Alteplase 50 mg può essere usato entro 8 ore dalla ricostituzione. Smettere la soluzione ricostituita dopo aver completato la somministrazione. Non usare dopo la data di scadenza indicata sul flaconcino.

17 INFORMAZIONI DI CONSULENZA AL PAZIENTE

Dopo la somministrazione di Alteplase 50 mg, i pazienti sono maggiormente esposti al rischio di sanguinamento interno o esterno. Informare i pazienti di contattare un operatore sanitario se manifestano segni o sintomi compatibili con sanguinamento (ad es. formazione insolita di lividi, colorazione rosa o brunastra delle urine, feci di colore rosso o nero oppure catramose, emissione di sangue con la tosse, vomito di sangue o vomito di sangue simile a fondi di caffè), cefalea o sintomi di ictus; questa lista si intende includere ogni altra reazione avversa non elencata in questo foglio informativo.

È possibile segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato di seguito.

Segnalando gli effetti indesiderati è possibile contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Germania

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

Spagna

Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

Francia

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

Italia

Sito web dell' Agenzia Italiana del Farmaco:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

Questo prodotto è una donazione e non è destinato a scopi commerciali.

Distribuito da:

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale:

Germania

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Spagna

Boehringer Ingelheim España, S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

Francia

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.

Tel: +39 02 5355 1

medical-information-italia-@boehringer-ingelheim.com