



Ufficio Qualità dei Prodotti
e Contrasto al Crimine Farmaceutico

Spett.le **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A,**
Via Vezza d'Oglio n.3
20139, Milano
e

Assessorati alla Sanità presso
le Regioni e le Province Autonome
LORO SEDI

**OGGETTO: AUTORIZZAZIONE ALL'IMPORTAZIONE E ALLA DISTRIBUZIONE GRATUITA DEL
MEDICINALE "ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for recon-
stitution"**

Si trasmette in allegato la determinazione AIFA PQ-PhCC n. **20/2023**, con la quale la **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A**, titolare AIC (codice SIS 1436) del medicinale Actilyse "50 mg/50 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile e per infusione- 1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente da 50 ml" (AIC 026533048), è stata autorizzata a importare e a distribuire il medicinale in oggetto.

Ai fini del monitoraggio della distribuzione del medicinale, come disposto nella allegata determinazione, preme rammentare che **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A**, è tenuta a comunicare allo scrivente Ufficio la data a partire dalla quale il prodotto importato risulterà disponibile presso il proprio magazzino e pronto alla distribuzione; inoltre, codesta Azienda e gli Assessorati dovranno trasmettere ad AIFA, in formato Excel, i dati riepilogativi delle confezioni del medicinale rispettivamente fornite e acquisite.

Si invita a darne massima diffusione alle strutture interessate.

Il Dirigente

Domenico Di Giorgio

Si richiama l'attenzione alla sezione del portale AIFA dedicata alle carenze dei medicinali, consultabile all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/web/guest/farmaci-carenti>

Le richieste di autorizzazione dovranno essere inviate all'indirizzo PEC qualita.prodotti@pec.aifa.gov.it



UFFICIO QUALITÀ DEI PRODOTTI E CONTRASTO AL CRIMINE FARMACEUTICO

DETERMINAZIONE AIFA PQ-PhCC n. 20/2023

AUTORIZZAZIONE ALL'IMPORTAZIONE E ALLA DISTRIBUZIONE GRATUITA DEL MEDICINALE "ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution"

IL DIRIGENTE

Visti gli articoli 8 e 9 del D.Lgs. 30 luglio 1999, n. 300 e s.m.i.;

Visto l'art. 48 del D.L. 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella Legge 24 novembre 2003, n. 326, con il quale è stata istituita l'Agenzia Italiana del Farmaco – di seguito "AIFA";

Visto il D.Lgs. 30 marzo 2001, n. 165 e s.m.i.;

Visto il Regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal Consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, dal Ministro della salute di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana-- serie generale -- n. 140 del 17 giugno 2016;

Vista la determinazione direttoriale n. 1314 del 23 settembre 2016, con la quale è stato conferito al Dott. Domenico Di Giorgio l'incarico di dirigente *ad interim* dell'Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico con decorrenza dal 01/10/2016;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 20 gennaio 2023, con il quale la Dott.ssa Anna Rosa Marra, a decorrere dal 25 gennaio 2023, è stata nominata Sostituto del Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco, nelle more dell'attuazione delle disposizioni di cui all'articolo 3 del decreto-legge n. 169 del 2022, convertito, con modificazioni, dalla Legge n. 196 del 2022;

Visto il R.D. 27 luglio 1934, n. 1265, recante il Testo Unico delle leggi sanitarie;

Visto il D.M. 11 febbraio 1997, concernente le modalità di importazione di specialità registrate all'estero e s.m. i., fatto salvo dall'art. 158, comma 6, del D.L.vo 24 aprile 2006, n. 219 e s.m.i.;

Visto il D.M. 11 maggio 2001 riguardante la **Definizione di procedure da applicarsi in caso di temporanea carenza di specialità medicinali nel mercato nazionale;**

Visto il D.Lgs. 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 142 del 21 giugno 2001, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni, relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

Visto il D.M. 2 dicembre 2016, concernente *Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti*" e successive modifiche e integrazione (GU Serie Generale n.131 del 08-06-2018);

Viste le note prot. AIFA n. 33415 del 21/03/2022 e prot. AIFA n. 102198 del 08/09/2022 con la quale la **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.**, ha comunicato, in ottemperanza all'art. 2 del D.M. 11/05/2001, lo stato di carenza sul mercato nazionale del medicinale **"ACTILYSE 50 mg/50 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile e per infusione, 1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente da 50 ml" AIC 026533048;**

Accertato lo stato di carenza dei medicinali a base di Alteplase nel normale circuito distributivo a livello nazionale;

Vista l'istanza presentata dalla **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.**, in atti prot. AIFA n. 31089 del 09/03/2023, con la quale è stata richiesta all'Ufficio PQ-PhCC l'autorizzazione all'importazione e alla distribuzione a titolo gratuito, nell'ambito di una donazione, delle confezioni del medicinale **"ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution"** in confezionamento in lingua **inglese** al fine di consentire l'approvvigionamento agli Assessorati alla Sanità;

Premesso che:

- i flaconi utilizzati per la produzione delle confezioni di **"ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution"**, sono stati prodotti in accordo a quanto approvato da FDA e inizialmente destinati ai mercati USA e Canada;
- tali flaconi, non etichettati né confezionati, sono stati trasferiti all'officina Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Birkendorfer Str. 65, 88400 Biberach an der Riß - Biberach (Germania) dove sono stati etichettati e confezionati come **"ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution"** e dove ne è stata eseguita la certificazione per l'immissione sul mercato;

Considerati la documentazione fornita da **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.** e il Risk Assessment rilasciato dall’Autorità regolatoria tedesca BfArM (Reference Member State nella procedura di MRP di Actilyse) e condiviso con le Autorità regolatorie degli Stati Membri destinatari della donazione delle confezioni di **“ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution”** (Italia, Francia, Spagna);

Acquisita l’evidenza da parte di **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.** che il medicinale **“ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution”** e il medicinale attualmente registrato in Italia Actilyse con A.I.C. n. 026533048 contengono entrambi lo stesso principio attivo (Alteplase), nello stesso dosaggio (50 mg), e i seguenti eccipienti: L-arginina, Acido fosforico e Polisorbato 80.

Considerato che la qualità di ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution è da considerarsi equivalente a quella del medicinale Actilyse con A.I.C. n. 026533048, attualmente registrato in Italia;

adotta la seguente

DETERMINAZIONE

la **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.**, è autorizzata a importare e a distribuire il medicinale:

- ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution

n. 148 confezioni; n. Lotto 004934-1; scadenza 30/09/2023;

n. 2021 confezioni; n. Lotto 004935-2; scadenza 30/09/2023;

n. 242 confezioni; n. Lotto 005248-1; scadenza 31/12/2023;

n. 2570 confezioni; n. Lotto 201290; scadenza 31/01/2025;

in confezionamento in lingua inglese.

I suddetti lotti sono stati prodotti nel sito **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**, Birkendorfer Str. 65, 88400 Biberach an der Riß - Biberach (Germania) (produzione flacone polvere, confezionamento secondario e rilascio).

Il medicinale **“ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution”** viene fornito senza acqua sterile per preparazioni iniettabili, senza siringa e senza l’ago necessari per la ricostituzione.

Le confezioni del medicinale importate saranno distribuite sotto la piena responsabilità di **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A** e delle Persone Qualificate che ne hanno certificato il rilascio sul mercato.

Le confezioni del medicinale “**ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution**”, rese disponibili da **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.** nell’ambito della donazione, sono fornite gratuitamente agli Assessorati Regionali e alle Province Autonome secondo il piano di ripartizione, in allegato 1, valutato sulla base dei fabbisogni calcolati dalla media di acquisti di Actilyse negli anni 2021 e 2022, e donate a specifici centri selezionati dagli Assessorati delle Regioni/Province Autonome.

La **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A**, dovrà far pervenire almeno un foglietto illustrativo in lingua italiana a ciascuna struttura ricevente il farmaco e una nota informativa concordata con lo scrivente Ufficio.

Relativamente al confezionamento secondario, si riportano:

- a) in allegato 2 il fac-simile del foglietto illustrativo in inglese di “**ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution**”;
- b) in allegato 3 il fac-simile dell’etichetta di “**ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution**”;
- c) In allegato 4 il fac-simile dell’astuccio di “**ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution**”;

Per le indicazioni, l’utilizzo e per le istruzioni per la ricostituzione e la somministrazione del medicinale i medici dovranno fare riferimento al foglietto illustrativo in lingua inglese fornito in ciascuna confezione e alla versione dello stesso in italiano (allegato 5), che viene fornito da **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.** ad ogni struttura.

In tabella 1 si fornisce una sintesi delle principali differenze nella forma farmaceutica e nelle specifiche cliniche tra “**ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution**” e “**ACTILYSE 50 mg/50 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile e per infusione, 1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente da 50 ml**” AIC 026533048. Tali informazioni saranno inoltre contenute in una specifica lettera informativa che sarà inviata da **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A** agli operatori sanitari dei centri riceventi il prodotto.

Tabella 1- Principali differenze nella forma farmaceutica e nelle specifiche cliniche		
	ALTEPLASE 50 mg	ACTILYSE® 50mg
Acqua sterile per preparazioni iniettabili	ALTEPLASE 50 mg viene fornito senza acqua sterile per preparazioni iniettabili, senza siringa e senza l'ago necessari per la ricostituzione.	Inclusa nella confezione
Cannula di trasferimento	Non inclusa nella confezione	Inclusa nella confezione
Trattamento iniziale per l'ictus ischemico acuto	Iniziare il trattamento per l'ictus ischemico acuto il prima possibile e comunque entro 3 ore dall'insorgenza dei sintomi	Iniziare il trattamento per l'ictus ischemico acuto il prima possibile e comunque entro 4,5 ore dall'insorgenza dei sintomi
Utilizzo clinico in pediatria	La sicurezza e l'efficacia nei pazienti pediatrici non sono state stabilite	Non indicato nel trattamento dell'ictus ischemico acuto nei bambini di età inferiore a 16 anni
Stabilità dopo ricostituzione	Se conservato a una temperatura compresa tra 2 e 30°C, Alteplase 50 mg può essere utilizzato entro 8 ore dalla ricostituzione. Eliminare qualsiasi soluzione inutilizzata al termine della somministrazione.	La soluzione ricostituita ha dimostrato di essere stabile per 24 ore a 2 °C – 8 °C e per 8 ore a 25 °C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto dovrebbe essere utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8°C. Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce. Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

Il medicinale del quale si autorizza l'importazione deve:

- essere preparato in conformità a quanto previsto dalle Norme di Buona Fabbricazione (GMP).
- essere fornito agli Assessorati, o direttamente ai centri identificati da questi, a titolo gratuito.
- essere distribuito nel rispetto delle Norme di Buona Distribuzione dei medicinali (GDP).

Le confezioni di **“ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution”** potranno essere depositate, in Italia, unicamente presso il magazzino di seguito indicato:

- **Chiapparoli Logistica SPA, sito in Via Cascina Nuova, Livraga (LO).**

L'autorizzazione alla distribuzione viene rilasciata a condizione che siano soddisfatti i requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia analoghi a quelli dei medicinali registrati in Italia.

Ai sensi dell'art. 5 del D.M. 11 maggio 2001, agli Assessorati alla Sanità presso le Regioni e le Province Autonome è rilasciata, fino a diverse indicazioni al riguardo, *“temporanea autorizzazione”* a ricevere il medicinale **“ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution”** in confezionamento in **lingua inglese**, importato dalla **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.**, allo scopo di assicurare l'accesso alle cure dei propri pazienti.

Ai fini del monitoraggio della distribuzione del medicinale:

- la **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.**, è tenuta a comunicare, allo scrivente ufficio: farmacicarenti@aifa.gov.it, la data in cui prodotto importato risulterà disponibile presso il proprio magazzino e pronto alla distribuzione;
- la **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.**, e gli Assessorati sono tenuti a trasmettere ad AIFA, in formato Excel come da fac-simile allegato, i dati riepilogativi delle confezioni del medicinale rispettivamente fornite e acquisite al 30 giugno e al 31 dicembre.
- la **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.**, **è tenuta a comunicare i dati riepilogativi non appena le scorte importate in base alla presente determinazione saranno esaurite.**

La presente autorizzazione all'importazione ha **validità di mesi DODICI (12)**, rinnovabili, e potrà essere revocata in qualsiasi momento per motivazioni, circostanze e fattori diversi dagli attuali, che potrebbero determinarsi per variazioni dello stato di carenza o che potrebbero risultare in contrasto con gli interessi della collettività e la tutela della salute pubblica.

Roma, 21 Marzo 2023

Il Dirigente

Domenico Di Giorgio

Allegati alla presente determinazione:

- **Allegato 1:** Piano di ripartizione delle confezioni importate di **ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution**
- **Allegato 2:** fac-simile foglietto illustrativo in inglese di **ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution**
- **Allegato 3:** fac-simile etichetta flaconi **ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution**
- **Allegato 4:** fac-simile astuccio **ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution**
- **Allegato 5:** foglietto illustrativo in italiano di **ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution**
- **Allegato 6:** Comunicazione agli operatori sanitari riceventi **ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution**
- **Allegato 7:** fac-simile per il riepilogo dei dati relativi alle confezioni del medicinale rispettivamente fornite e acquisite al 30 giugno e al 31 dicembre.

ALLEGATO 1

Piano di ripartizione delle confezioni di "ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution" nell'ambito della donazione alle Regioni e Province Autonome da parte di Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.

Regione/Provincia autonoma	Numero confezioni
Abruzzo	132
Basilicata	11
Calabria	86
Campania	285
Emilia-Romagna	498
Friuli-Venezia Giulia	154
Lazio	382
Liguria	211
Lombardia	835
Marche	132
Molise	19
Piemonte	402
Puglia	209
Sardegna	144
Sicilia	256
Toscana	465
P.A. Bolzano	85
P.A. Trento	31
Umbria	86
Valle d'Aosta/Vallée	19
Veneto	539
totale	4.981

ALTEPLASE 50 mg (alteplase) lyophilized powder in single-dose vial for reconstitution

FULL PRESCRIBING INFORMATION

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Alteplase 50 mg lyophilized powder in single-dose vial for reconstitution

STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE (S)

Each vial contains 50 mg alteplase (corresponding to 29,000,000 IU).

For the full list of excipients, see section 11.

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Acute Ischemic Stroke

Alteplase 50 mg is indicated for the treatment of acute ischemic stroke.

Exclude intracranial hemorrhage as the primary cause of stroke signs and symptoms prior to initiation of treatment [see *Contraindications (4.1)*]. Initiate treatment as soon as possible but within 3 hours after symptom onset.

1.2 Acute Myocardial Infarction

Alteplase 50 mg is indicated for use in acute myocardial infarction (AMI) for the reduction of mortality and reduction of the incidence of heart failure.

Limitation of Use: The risk of stroke may outweigh the benefit produced by thrombolytic therapy in patients whose AMI puts them at low risk for death or heart failure.

1.3 Pulmonary Embolism

Alteplase 50 mg is indicated for the lysis of acute massive pulmonary embolism, defined as:

- Acute pulmonary emboli obstructing blood flow to a lobe or multiple lung segments.
- Acute pulmonary emboli accompanied by unstable hemodynamics, e.g., failure to maintain blood pressure without supportive measures.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Acute Ischemic Stroke

Administer Alteplase 50 mg as soon as possible but within 3 hours after onset of symptoms.

The recommended dose is 0.9 mg/kg (not to exceed 90 mg total dose), with 10% of the total dose administered as an initial intravenous bolus over 1 minute and the remainder infused over 60 minutes.

During and following Alteplase 50 mg administration for the treatment of acute ischemic stroke, frequently monitor and control blood pressure.

In patients without recent use of oral anticoagulants or heparin, Alteplase 50 mg treatment can be initiated prior to the availability of coagulation study results. Discontinue Alteplase 50 mg if the pretreatment International Normalized Ratio (INR) is greater than 1.7 or the activated partial thromboplastin time (aPTT) is elevated [see *Contraindications (4.1)*].

2.2 Acute Myocardial Infarction

Administer Alteplase 50 mg as soon as possible after the onset of symptoms.

The recommended total doses for acute myocardial infarction (AMI) is based on patient weight, not to exceed 100 mg, regardless of the selected administration regimen (accelerated or 3 hour, described below).

There are two Alteplase 50 mg dose regimens (accelerated and 3-hour) for use in the management of AMI; there are no controlled studies to compare clinical outcomes with these regimens [see *Clinical Studies (14.2)*].

Accelerated Infusion

The recommended accelerated infusion dose consists of an IV bolus [see *Dosage and Administration (2.4, 2.5)*] followed by an IV infusion as set forth in Table 1.

Patient weight	Bolus	First 30 min	Next 60 min
> 67 kg	15 mg	50 mg	35 mg
≤ 67 kg	15 mg	0.75 mg/kg	0.50 mg/kg

The safety and efficacy of accelerated infusion of Alteplase 50 mg have only been investigated with concomitant administration of heparin and aspirin [see *Clinical Studies (14.2)*].

3-Hour Infusion

For patients weighing ≥ 65 kg, the recommended dose is 100 mg administered as 60 mg in the first hour (6-10 mg administered as a bolus), 20 mg over the second hour, and 20 mg over the third hour. For smaller patients (< 65 kg), a dose of 1.25 mg/kg administered over 3 hours may be used. Weight-based doses are shown in Table 2.

Patient weight	Bolus	Rest of 1st hour	2nd hour	3rd hour
≥ 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 Pulmonary Embolism (PE)

The recommended dose is 100 mg administered by IV infusion over 2 hours.

Institute parenteral anticoagulation near the end of or immediately following the Alteplase 50 mg infusion when the partial thromboplastin time or thrombin time returns to twice normal or less.

2.4 Alteplase 50 mg Reconstitution and Administration Instructions

- Alteplase 50 mg is for intravenous administration only.
- Do not add any other medication to infusion solutions containing Alteplase 50 mg.
- Extravasation of Alteplase 50 mg infusion can cause ecchymosis or inflammation. If extravasation occurs, terminate the infusion at that intravenous site and apply local therapy.
- Use within 8 hours following reconstitution (when stored at 2-30°C). Alteplase 50 mg contains no antibacterial preservatives.

Alteplase 50 mg Reconstitution Notes
Alteplase 50 mg is supplied as a sterile, lyophilized powder single dose vial. Please use sterile water for injection and needles readily available at the hospital or emergency sites for reconstitution as described below.

- Use only Sterile Water for Injection (SWFI), without preservatives. Do not use Bacteriostatic Water for Injection.
- Reconstitute using aseptic technique.
- Slight foaming is not unusual; let stand undisturbed for several minutes to allow large bubbles to dissipate. Inspect parenteral drug products for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit.
- Alteplase 50 mg may be administered as reconstituted at 1 mg/mL or further diluted immediately before administration in an equal volume of 0.9% Sodium Chloride Injection, or 5% Dextrose Injection, to yield a concentration of 0.5 mg/mL, using either polyvinyl chloride bags or glass vials.
- Avoid excessive agitation during dilution; mix by gently swirling and/or slow inversion.

Alteplase 50 mg Reconstitution Instructions

- DO NOT USE IF VACUUM IS NOT PRESENT.
- Using a large bore needle (e.g., 18 gauge) and a syringe, reconstitute by adding 50 mL of SWFI to the 50 mg vial of Alteplase 50 mg, directing the SWFI stream into the lyophilized cake.

- Alteplase 50 mg Preparation of Bolus Dose**
- Prepare the bolus dose in one of the following ways:
 - Remove the appropriate volume from the vial of reconstituted (1 mg/mL) Alteplase 50 mg using a syringe and needle. The syringe should not be primed with air and the needle should be inserted into the Alteplase 50 mg vial stopper.
 - Remove the appropriate volume from a port (second injection site) on the infusion line after the infusion set is primed.
 - Program an infusion pump to deliver the appropriate volume as a bolus at the initiation of the infusion.

- Alteplase 50 mg Administration**
- Following bolus dose, if indicated [see *Dosage and Administration (2.1, 2.2)*]:
 - Administer using either a polyvinyl chloride bag or glass vial and infusion set.

3 DOSAGE FORM AND STRENGTH

50 mg lyophilized powder in single-dose vial for reconstitution

4 CONTRAINDICATIONS

Generally, in all indications Alteplase 50 mg should not be administered to patients with known hypersensitivity to the active substance alteplase or to any of the excipients listed in section 11.

4.1 Acute Ischemic Stroke

- Do not administer Alteplase 50 mg to treat acute ischemic stroke in the following situations in which the risk of bleeding is greater than the potential benefit [see *Warnings and Precautions (5.1)*]:
 - Current intracranial hemorrhage
 - Subarachnoid hemorrhage
 - Active internal bleeding
 - Recent (within 3 months) intracranial or intraspinal surgery or serious head trauma
 - Presence of intracranial conditions that may increase the risk of bleeding (e.g., some neoplasms, arteriovenous malformations, or aneurysms)
 - Bleeding diathesis
 - Current severe uncontrolled hypertension.

4.2 Acute Myocardial Infarction or Pulmonary Embolism

- Do not administer Alteplase 50 mg for treatment of AMI or PE in the following situations in which the risk of bleeding is greater than the potential benefit [see *Warnings and Precautions (5.1)*]:
- Active internal bleeding
 - History of recent stroke
 - Recent (within 3 months) intracranial or intraspinal surgery or serious head trauma
 - Presence of intracranial conditions that may increase the risk of bleeding (e.g., some neoplasms, arteriovenous malformations, or aneurysms)
 - Bleeding diathesis
 - Current severe uncontrolled hypertension.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Bleeding

Alteplase 50 mg can cause significant, sometimes fatal, internal or external bleeding, especially at arterial and venous puncture sites. Avoid intramuscular injections and trauma to the patient while on Alteplase 50 mg. Perform venipunctures carefully and only as required. To minimize bleeding from noncompressible sites, avoid internal jugular and subclavian venous punctures. If an arterial puncture is necessary during Alteplase 50 mg infusion, use an upper extremity vessel that is accessible to manual compression, apply pressure for at least 30 minutes, and monitor the puncture site closely.

Because of the higher risk of intracranial hemorrhage in patients treated for acute ischemic stroke, limit treatment to facilities that can provide timely access to appropriate evaluation and management of intracranial hemorrhage.

Fatal cases of hemorrhage associated with traumatic intubation in patients administered Alteplase 50 mg have been reported.

Aspirin and heparin have been administered concomitantly with and following infusions of Alteplase 50 mg in the management of acute myocardial infarction and pulmonary embolism, but the

concomitant administration of heparin and aspirin with and following infusions of Alteplase 50 mg for the treatment of acute ischemic stroke during the first 24 hours after symptom onset has not been investigated. Because heparin, aspirin, or Alteplase 50 mg may cause bleeding complications, carefully monitor for bleeding, especially at arterial puncture sites. Hemorrhage can occur 1 or more days after administration of Alteplase 50 mg, while patients are still receiving anticoagulant therapy.

If serious bleeding occurs, terminate the Alteplase 50 mg infusion and treat appropriately. In the following conditions, the risks of bleeding with Alteplase 50 mg therapy for all approved indications are increased and should be weighed against the anticipated benefits:

- Recent major surgery or procedure, (e.g., coronary artery bypass graft, obstetrical delivery, organ biopsy, previous puncture of noncompressible vessels)
- Cerebrovascular disease
- Recent intracranial hemorrhage
- Recent gastrointestinal or genitourinary bleeding
- Recent trauma
- Hypertension: systolic BP above 175 mm Hg or diastolic BP above 110 mm Hg
- Acute pericarditis
- Subacute bacterial endocarditis
- Hemostatic defects including those secondary to severe hepatic or renal disease
- Significant hepatic dysfunction
- Diabetic hemorrhagic retinopathy, or other hemorrhagic ophthalmic conditions
- Septic thrombophlebitis or occluded AV cannula at seriously infected site
- Advanced age [see *Use in Specific Populations (8.5)*]
- Patients currently receiving anticoagulants (e.g., warfarin sodium)

Any other condition in which bleeding constitutes a significant hazard or would be particularly difficult to manage because of its location.

5.2 Hypersensitivity

Hypersensitivity, including urticarial / anaphylactic reactions, have been reported after administration of Alteplase 50 mg (e.g., laryngeal edema, rash and shock). Rare fatal outcome for hypersensitivity was reported. Angioedema has been observed during and up to 2 hours after Alteplase 50 mg infusion in patients treated for acute ischemic stroke and acute myocardial infarction. In many cases, patients received concomitant angiotensin-converting enzyme inhibitors [see *Drug Interactions (7)*].

Monitor patients treated with Alteplase 50 mg during and for several hours after infusion for hypersensitivity. If signs of hypersensitivity occur, e.g. anaphylactoid reaction or angioedema develops, discontinue the Alteplase 50 mg infusion and promptly institute appropriate therapy (e.g., antihistamines, intravenous corticosteroids, epinephrine).

5.3 Thromboembolism

The use of thrombolytics can increase the risk of thrombo-embolic events in patients with high likelihood of left heart thrombus, such as patients with mitral stenosis or atrial fibrillation. Alteplase 50 mg has not been shown to treat adequately underlying deep vein thrombosis in patients with PE. Consider the possible risk of re-embolization due to the lysis of underlying deep venous thrombi in this setting.

5.4 Cholesterol Embolization

Cholesterol embolism has been reported rarely in patients treated with thrombolytic agents; the true incidence is unknown. Cholesterol embolism may present with livedo reticularis, "purple toe" syndrome, acute renal failure, gangrenous digits, hypertension, pancreatitis, myocardial infarction, cerebral infarction, spinal cord infarction, retinal artery occlusion, bowel infarction, or rhabdomyolysis and can be fatal. It is associated with invasive vascular procedures (e.g., cardiac catheterization, angiography, vascular surgery) and/or anticoagulant therapy.

5.5 Coagulation Tests May Be Unreliable during Alteplase 50 mg Therapy

Coagulation tests and measures of fibrinolytic activity may be unreliable during Alteplase 50 mg therapy, unless specific precautions are taken to prevent in vitro artifacts. When present in blood at pharmacologic concentrations, Alteplase 50 mg remains active under in vitro conditions, which can result in degradation of fibrinogen in blood samples removed for analysis.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in the other sections of the label:

- Bleeding [see *Contraindications (4)*, *Warnings and Precautions (5.1)*]
- Hypersensitivity [see *Warnings and Precautions (5.2)*]
- Thromboembolism [see *Warnings and Precautions (5.3)*]
- Cholesterol Embolization [see *Warnings and Precautions (5.4)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

The most frequent adverse reaction associated with Alteplase in all approved indications is bleeding.

Bleeding

Acute Ischemic Stroke (AIS)

In clinical studies in patients with AIS (Studies 1 and 2) the incidence of intracranial hemorrhage, especially symptomatic intracranial hemorrhage, was higher in Alteplase treated patients than in placebo patients. A dose-finding study of Alteplase suggested that doses greater than 0.9 mg/kg may be associated with an increased incidence of intracranial hemorrhage.

The incidence of all-cause 90-day mortality, intracranial hemorrhage, and new ischemic stroke following Alteplase treatment compared to placebo are presented in Table 3 as

a combined safety analysis (n=624) for Studies 1 and 2. These data indicate a significant increase in intracranial hemorrhage following Alteplase treatment, particularly symptomatic intracranial hemorrhage within 36 hours. There was no increase in the incidences of 90-day mortality or severe disability in Alteplase treated patients compared to placebo.

Table 3 Combined Safety Outcomes for Studies 1 and 2

	Placebo (n=312)	Alteplase (n=312)	p-Value*
All-Cause 90-day Mortality	64 (20.5%)	54 (17.3%)	0.36
Total ICH†	20 (6.4%)	48 (15.4%)	<0.01
Symptomatic	4 (1.3%)	25 (8.0%)	<0.01
Asymptomatic	16 (5.1%)	23 (7.4%)	0.32
Symptomatic Intracranial Hemorrhage within 36 hours	2 (0.6%)	20 (6.4%)	<0.01
New Ischemic Stroke (3- months)	17 (5.4%)	18 (5.8%)	1.00

* Fisher's Exact Test.
† Within trial follow-up period. Symptomatic intracranial hemorrhage was defined as the occurrence of sudden clinical worsening followed by subsequent verification of intracranial hemorrhage on CT scan. Asymptomatic intracranial hemorrhage was defined as intracranial hemorrhage detected on a routine repeat CT scan without preceding clinical worsening.

Bleeding events other than intracranial hemorrhage were noted in the studies of AIS and were consistent with the general safety profile of Alteplase. In Studies 1 and 2, the frequency of bleeding requiring red blood cell transfusions was 6.4% for Alteplase treated patients compared to 3.8% for placebo (p = 0.19).

Although exploratory analyses of Studies 1 and 2 suggest that severe neurological deficit (National Institutes of Health Stroke Scale [NIHSS > 22]) at presentation was associated with an increased risk of intracranial hemorrhage, efficacy results suggest a reduced but still favorable clinical outcome for these patients.

Acute Myocardial Infarction (AMI)

For the 3-hour infusion regimen in the treatment of AMI, the incidence of significant internal bleeding (estimated as > 250 mL blood loss) has been reported in studies in over 800 patients (Table 4). These data do not include patients treated with the Alteplase accelerated infusion.

Table 4 Incidence of Bleeding in 3-Hour Infusion in AMI Patients

	Total Dose ≤100 mg
Gastrointestinal	5%
Genitourinary	4%
Ecchymosis	1%
Retroposteritoneal	<1%
Epistaxis	<1%
Gingival	<1%

The incidence of intracranial hemorrhage in AMI patients treated with Alteplase is presented in Table 5.

Table 5 Incidence of Intracranial Hemorrhage in AMI Patients

Dose	Number of Patients	Intracranial Hemorrhage (%)
100 mg, 3-hour	3272	0.4
≤ 100 mg, accelerated	10,396	0.7
150 mg	1779	1.3
1-1.4 mg/kg	237	0.4

A dose of 150 mg or greater should not be used in the treatment of AMI because it has been associated with an increase in intracranial bleeding.

Pulmonary Embolism (PE)

For acute massive pulmonary embolism, bleeding events were consistent with the general safety profile observed with Alteplase treatment of AMI patients receiving the 3-hour infusion regimen.

6.2 Post-Marketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of Alteplase 50 mg. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. These reactions are frequent sequelae of the underlying disease, and the effect of Alteplase 50 mg on the incidence of these events is unknown.

Acute Ischemic Stroke: Cerebral edema, cerebral herniation, seizure, new ischemic stroke, embolism. These events may be life threatening and may lead to death.

Acute Myocardial Infarction: Arrhythmias, AV block, cardiogenic shock, heart failure, cardiac arrest, recurrent ischemia, myocardial reinfarction, myocardial rupture, electromechanical dissociation, pericardial effusion, pericarditis, mitral regurgitation, cardiac tamponade, thromboembolism, pulmonary edema. These events may be life threatening and may lead to death. Nausea and/or vomiting, hypotension and fever have also been reported.

Pulmonary Embolism: Pulmonary reembolization, pulmonary edema, pleural effusion, thromboembolism, hypotension. These events may be life threatening and may lead to death. Fever has also been reported.

7 DRUG INTERACTIONS

The interaction of Alteplase 50 mg with other cardioactive or cerebroactive drugs has not been studied. Anticoagulants and antiplatelet drugs increase the risk of bleeding if administered prior to, during, or after Alteplase 50 mg therapy.

In the post-marketing setting, there have been reports of angioedema in patients (primarily patients with AIS) receiving concomitant angiotensin-converting enzyme inhibitors. [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Published studies and case reports on alteplase use in pregnant women are insufficient to inform a drug associated risk of adverse developmental outcomes. Alteplase is embryocidal in rabbits when intravenously administered during organogenesis at the clinical exposure for AMI, but no maternal or fetal toxicity was evident at lower exposure in pregnant rats or rabbits (see *Data*).

All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Clinical Considerations

Maternal Adverse Reactions

The most common complication of thrombolytic therapy is bleeding. Pregnancy may increase this risk [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

Data

Animal Data

Alteplase is embryocidal in rabbits when administered intravenously during organogenesis in doses (3 mg/kg) approximately equal to the human exposure (based on AUC) at the dose for AMI. No maternal or fetal toxicity was evident at doses (1 mg/kg) approximately 0.3 times the human exposure. In pregnant rats, no maternal or fetal toxicity was evident at doses (1 mg/kg) approximately 0.6 times the human dose for AMI (based on body weight) dosed during the period of organogenesis.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of alteplase in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of Alteplase 50 mg in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Acute Ischemic Stroke

In exploratory, multivariate analyses of Studies 1 and 2, age greater than 77 years was one of several interrelated baseline characteristics associated with an increased risk of intracranial hemorrhage. Efficacy results suggest a reduced but still favorable clinical outcome for Alteplase-treated elderly [see *Clinical Studies (14.1)*].

Acute Myocardial Infarction

In a large trial of accelerated-infusion Alteplase that enrolled 41,021 patients with AMI to one of four thrombolytic regimens [see *Clinical Studies (14.2)*], patients over 75 years of age, a predefined subgroup, comprised 12% of enrollment. In these patients, the incidence of stroke was 4.0% for the Alteplase accelerated infusion group, 2.8% for streptokinase IV [SK (IV)], and 3.2% for streptokinase SQ [SK (SQ)]. The incidence of combined 30-day mortality or nonfatal stroke was 20.6% for accelerated infusion of Alteplase, 21.5% for SK (IV), and 22.0% for SK (SQ).

11 DESCRIPTION

Alteplase is a tissue plasminogen activator produced by recombinant DNA technology. It is a sterile, purified glycoprotein of 527 amino acids. It is synthesized using the complementary DNA (cDNA) for natural human tissue-type plasminogen activator obtained from a human melanoma cell line. Biological potency is determined by an in vitro clot lysis assay and is expressed in International Units (IU). Alteplase 50 mg (alteplase) is a sterile, white to off-white, lyophilized powder for intravenous administration after reconstitution with Sterile Water for Injection, USP.

Table 6 Quantitative Composition of the Lyophilized Product

50 mg Vial		50 mg (29 million IU)	
Alteplase	1.7 g	12.6%	1.79
L-Arginine	0.5 g	2.9%	0.59
Phosphoric Acid	0.5 g	2.9%	0.59
Polysorbate 80	5 mg	0.3%	0.05
Vacuum	Yes		

The reconstituted preparation results in a colorless to pale yellow transparent solution containing Alteplase 1 mg/mL at approximately pH 7.3. The osmolality of this solution is approximately 215 mOsm/kg.

12 CL

plus intravenous (IV) heparin (n = 10,396); Streptokinase (1.5 million units over 60 minutes) plus IV heparin (SK [IV], n = 10,410); Streptokinase plus subcutaneous (SQ) heparin (SK [SQ] n= 9841). A fourth regimen combined Alteplase and Streptokinase (n = 10,374). All patients received 160 mg chewable aspirin administered as soon as possible, followed by 160-325 mg daily. Bolus IV heparin 5000 U was initiated as soon as possible, followed by a 1000 U/hour continuous IV infusion for at least 48 hours; subsequent heparin therapy was at the physician's discretion. Heparin SQ 12,500 U was administered 4 hours after initiation of SK therapy, followed by 12,500 U twice daily for 7 days or until discharge, whichever came first. Many of the patients randomized to receive SQ heparin received some IV heparin, usually in response to recurrent chest pain and/or the need for a medical procedure. Some received IV heparin on arrival to the emergency room prior to enrollment and randomization.

Key results from Study 3 are shown in Table 8. The incidence of 30-day mortality for Alteplase accelerated infusion was 1.0% lower than for either Streptokinase plus heparin regimen. The incidence of combined 30-day mortality or nonfatal stroke for the Alteplase accelerated infusion was 1.0% lower than for SK (IV) and 0.8% lower than for SK (SQ).

Table 8 Efficacy and Safety Results for Study 3

Event	Accelerated Alteplase	SK (IV)	p-Value*	SK (SQ)	p-Value*
30-Day Mortality	6.3%	7.3%	0.003	7.3%	0.007
30-Day Mortality or Nonfatal Stroke	7.2%	8.2%	0.006	8.0%	0.036
24-Hour Mortality	2.4%	2.9%	0.009	2.8%	0.029
Any Stroke	1.6%	1.4%	0.32	1.2%	0.03
Intracerebral Hemorrhage	0.7%	0.6%	0.22	0.5%	0.02

* Two-tailed p-value is for comparison of Accelerated Alteplase to the respective SK control arm.

Subgroup analysis of patients by age, infarct location, time from symptom onset to thrombolytic treatment, and treatment in the U.S. or elsewhere showed consistently lower 30-day mortality on Alteplase.

For patients who were over 75 years of age, a predefined subgroup consisting of 12% of patients enrolled, the incidence of stroke was 4.0% for the Alteplase accelerated infusion group, 2.8% for SK (IV), and 3.2% for SK (SQ); the incidence of combined 30day mortality or nonfatal stroke was 20.6% for accelerated infusion of Alteplase, 21.5% for SK (IV), and 22.0% for SK (SQ).

3-Hour Infusion in AMI Patients

In a double-blind, randomized trial (n = 138) comparing 3-hour infusion of Alteplase to placebo (Study 4), patients infused with Alteplase within 4 hours of onset of symptoms experienced improved left ventricular function at Day 10 compared to the placebo group, when ejection fraction was measured by gated blood pool scan (53.2% vs. 46.4%, p = 0.018). Relative to baseline (Day 1) values, the net changes in ejection fraction were + 3.6% and -4.7% for the treated and placebo groups, respectively (p = 0.0001). The treated group had a reduced incidence of clinical heart failure (14%) compared to the placebo group (33%) (p = 0.009).

In a double-blind, randomized trial (n = 5013) comparing 3-hour infusion of Alteplase to placebo (Study 5), patients infused with Alteplase within 5 hours of AMI symptom onset experienced improved 30-day survival compared to the placebo arm. At 1 month, the overall mortality rates were 7.2% for the Alteplase group and 9.8% for the placebo group (p = 0.001). At 6 months, the overall mortality rate for Alteplase treated patients was 10.4% compared to the placebo arm (13.1%, p = 0.008).

14.3 Acute Massive Pulmonary Embolism (PE)

Study 6 was a comparative randomized trial (n = 45) in which 59% of patients (n = 22) treated with Alteplase (100 mg over 2 hours) experienced moderate or marked lysis of pulmonary emboli when assessed by pulmonary angiography 2 hours after treatment initiation. Alteplase treated patients also experienced a significant reduction in pulmonary embolism-induced pulmonary hypertension within 2 hours of treatment (p = 0.003). Pulmonary perfusion at 24 hours, as assessed by radionuclide scan, was significantly improved (p = 0.002).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

Alteplase 50 mg is supplied as a sterile, lyophilized powder in 50 mg single-dose vials containing vacuum.

Each Alteplase 50 mg vial (29 million IU) is supplied as a sterile, lyophilized powder single dose vial. Please use sterile water for injection and needles readily available at the hospital or emergency sites for reconstitution as described above [see section *Alteplase 50 mg Reconstitution and Administration Instructions (2.4)*].

16.2 Stability and Storage

Store lyophilized Alteplase 50 mg at controlled room temperature not to exceed 30°C, or under refrigeration at 2° to 8°C. Protect the lyophilized material during extended storage from excessive exposure to light. If stored between 2-30°C, Alteplase 50 mg may be used within 8 hours following reconstitution. Discard any unused solution after administration is complete.

Do not use beyond the expiration date stamped on the vial.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Following Alteplase 50 mg administration, patients are at increased risk of bleeding internally or externally. Advise patients to contact a health-care professional if they experience symptoms or signs consistent with bleeding (e.g., unusual bruising, pink or brown urine, red or black or tarry stools, coughing up blood, vomiting blood or blood that looks like coffee grounds), headache, or stroke symptoms. This includes any possible side effects not listed in this Product Information.

The patients can also report side effects directly via the following national reporting system listed below. By reporting side effects the patients can help provide more information on the safety of this medicine.

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Abt. Pharmakovigilanz Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

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

France
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
Agenzia Italiana del Farmaco
Site web:
<https://www.aitfa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

This product is a donation and not intended for commercial purposes.

Distributed by:
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Germany

For any information about this medicine please contact the corresponding local representative:

Deutschland
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

España
Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France
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

Alteplase 50 mg lyophilized powder in single-dose vial for reconstitution

50 mg (29 MIU) alteplase.



Read the package leaflet before use.
Intravenous use.

Lot 123456A

EXP MM YYYY

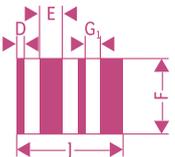
500354-01



File information		Mandatory in	
		TD	Printfile
Issue date of TD:	05.07.2022	Yes	Yes
PPM SKU:	P056244	No	Yes
PPM SKU version:	001	No	Yes
Issue date of artwork:	06/Feb/2023	No	Yes
Print colors:	Pan Black	No	Yes
Mat. No. Pack. Site:	500354-01	No	Yes
Min. font size:	8 pt		
Legend case version:	V5.0 01/Jan/2021 (please do not change or remove it)		
p2e:	116932		

In-process control code specification

Technical information
Control Code Type:
Laetus Code



MASS	D	0.5
MASS	E	1.5
MASS	F	5.0
MASS	G ₁	1.0

Technical colours - not for printing					
BI-Diecut-Legendcase	Free area	BI-Online data guide	BI-Lacquer-free	BI-Braille	
BI-Function-varnish	BI-Spot-varnish	BI-Embossing low	BI-Embossing medium	BI-Embossing high	

Variable data & coding information

a = Batch number	b = Expiry date	c = Manufacturing date	d = Price/Sample/Clinic
e = GTIN, NTIN, Product Code	f = Serial number	-	-

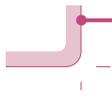
Positioning of prefixes and example of variable data
These are just examples, format of date will always be in accordance to valid DaCoR.

Batch	Mfg.	Exp.	----- Preprint
123456A	MM YYYY	MM YYYY	----- Online print

Additional Requirements of Packaging site

Template name: BIO-LA_105x38	Index: 2.0
------------------------------	------------

Only for BI-internal use, Template according to Drawing no.:



Diecut/Dimension-Frame have to stay visible in artwork for review purposes.
It has to stay on "Diecut-Legendcase"-Layer.



File information		Mandatory in	
		TD	Printfile
Issue date of TD:	09.01.2023	Yes	Yes
PPM SKU:	P056246	No	Yes
PPM SKU version:	002	No	Yes
Issue date of artwork:	22/Feb/2023	No	Yes
Print colors:	Pan Black Pan 485	No	Yes
Mat. No. Pack. Site:	500353-02	No	Yes
Min. font size:	7 pt		
Legend case version:	V5.0 01/Jan/2021 (please do not change or remove it)		
p2e:	117234		

Technical colours - not for printing				
BI-Diecut-Legendcase	Free area	BI-Online data guide	BI-Braille	BI-Lacquer-free
BI-Function-varnish	BI-Spot-varnish	BI-Embossing low	BI-Embossing medium	BI-Embossing high

In-process control specification	
Technical information	
control code type: 128 a	
Measure A	8,5 - 15 mm
Measure B	max. 48 mm

Variable data & coding information													
a = Batch number	b = Expiry date	c = Manufacturing date	d = Price										
e = GTIN, NTIN, Product Code	f = Serial number	-	-										
Positioning of prefixes and example of variable data These are just examples, format of date will always be in accordance to valid DaCoR.													
Preprint		<table border="1"> <tr> <td>GTIN</td> <td>00305970100614</td> </tr> <tr> <td>Serial</td> <td>12345678901234</td> </tr> <tr> <td>Batch</td> <td>123456</td> </tr> <tr> <td>Expiry Date</td> <td>31/12/2017</td> </tr> <tr> <td>Mfg.Date</td> <td>31/12/2015</td> </tr> </table>	GTIN	00305970100614	Serial	12345678901234	Batch	123456	Expiry Date	31/12/2017	Mfg.Date	31/12/2015	Online print
GTIN	00305970100614												
Serial	12345678901234												
Batch	123456												
Expiry Date	31/12/2017												
Mfg.Date	31/12/2015												

Additional requirements of packaging site	
Template name: BIO-FB_69x83x49,5_PSS_Var2	Index: 1.0
Only for BI-internal use, Template according to Drawing No.:	
Bleed over laping 1.5 mm	

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 stravasamento dell'infusione di Alteplase 50 mg può causare ecchimosi o infiammazione. In caso di stravasamento, 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 infusoriale 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 artero-venose o aneurismi)
- Diatesi emorragica
- Ipertensione 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 artero-venose o aneurismi)
- Diatesi emorragica
- Ipertensione 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 vaso 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
- Ipertensione: 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 artero-venosa (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 rhabdmiolisi, 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	Si

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



Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.

All'attenzione di medici specialisti e a tutti gli operatori sanitari coinvolti nella preparazione ed utilizzo di ACTILYSE

MMM AAAA

Oggetto: Aggiornamento sul piano di contingentamento del medicinale Actilyse® - Fornitura supplementare, temporanea, limitata, di flaconcini di alteplase per l'uso ospedaliero in Italia

Nell'ambito del nostro costante impegno volto a gestire e mitigare l'impatto delle restrizioni delle forniture di ACTILYSE® nell'Unione Europea e in altri territori, con la presente Vi informiamo che l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha autorizzato la distribuzione di una fornitura supplementare, temporanea, limitata di flaconcini di **ALTEPLASE 50 mg** - originariamente approvati e riservati all'utilizzo in USA e Canada - destinati esclusivamente alle strutture ospedaliere in Italia, in aggiunta a quanto previsto per Francia, Spagna e Germania.

Quanto sopra contribuirà a ridurre potenziali carenze nella fornitura di ACTILYSE® a beneficio dei pazienti nell'Unione Europea e in altri territori. **ALTEPLASE 50 mg** è oggetto di donazione e non si intende destinato a scopi commerciali.

Dettagli e confezionamento del prodotto

Il prodotto fornito è etichettato come **ALTEPLASE 50 mg**:

ALTEPLASE 50 mg contiene come principio attivo alteplase. Si precisa che *anche* ACTILYSE® prodotto da Boehringer Ingelheim contiene alteplase; tuttavia, i due prodotti hanno un proprio ed unico aspetto per quanto riguarda il flaconcino, il tappo e peculiarità del principio attivo. Inoltre, ci sono lievi differenze nelle raccomandazioni presenti nelle informazioni di prodotto, incluse le indicazioni ed eleggibilità dei pazienti.

Prima dell'utilizzo, si prega di fare riferimento al foglio informativo di **ALTEPLASE 50 mg** per i dettagli completi.

La tabella seguente fornisce una sintesi delle principali differenze nella forma farmaceutica e nelle specifiche cliniche tra **ALTEPLASE 50 mg** e ACTILYSE® 50 mg.

Sede Legale e Amministrativa:
Via Vezza d'Oglio n.3 - 20139
Milano
Tel. 0253551
Fax 025355222

Capitale Sociale: Euro
24.260.040,00 int. Vers.
Codice Fiscale e numero di
Iscrizione al Registro Imprese
Milano 00421210485
Partita IVA 00421210485
REA n°1370160
PEC:BITSPA@legalmail.it
www.boehringer-ingelheim.it
Codice destinatario per
fatturazione elettronica: ZS100U1

Società soggetta all'attività di
direzione e coordinamento della
C.H. Boehringer Sohn AG & Co.KG
Società con socio unico

Per maggiori informazioni visitare il sito web
<https://www.alteplase50mg-electronicproductinfo.com>



	ALTEPLASE 50 mg	ACTILYSE® 50mg
Dosaggio	alteplase 50 mg	alteplase 50 mg
Acqua sterile per preparazioni iniettabili	ALTEPLASE 50 mg viene fornito senza acqua sterile per preparazioni iniettabili, senza siringa e senza l'ago necessari per la ricostituzione: essi devono essere reperiti localmente presso il centro ospedaliero. È pertanto fortemente raccomandata la preparazione anticipata di kit contenenti una siringa, un ago e acqua sterile per preparazioni iniettabili al fine di assicurare un utilizzo immediato del medicinale.	Inclusa nella confezione
Cannula di trasferimento	Non inclusa nella confezione (per il trasferimento utilizzare un ago reperito presso il centro ospedaliero)	Inclusa nella confezione
Trattamento iniziale per l'ictus ischemico acuto	Iniziare il trattamento per l'ictus ischemico acuto il prima possibile e comunque entro 3 ore dall'insorgenza dei sintomi	Iniziare il trattamento per l'ictus ischemico acuto il prima possibile e comunque entro 4,5 ore dall'insorgenza dei sintomi
Utilizzo clinico in pediatria	La sicurezza e l'efficacia nei pazienti pediatrici non sono state stabilite	Non indicato nel trattamento dell'ictus ischemico acuto nei bambini di età inferiore a 16 anni
Stabilità dopo ricostituzione	Se conservato a una temperatura compresa tra 2 e 30°C, Alteplase 50 mg può essere utilizzato entro 8 ore dalla ricostituzione. Eliminare qualsiasi soluzione inutilizzata al termine della somministrazione.	La soluzione ricostituita ha dimostrato di essere stabile per 24 ore a 2 °C – 8 °C e per 8 ore a 25 °C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto dovrebbe essere utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8°C. Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce. Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.



In qualsiasi caso, la manipolazione e l'utilizzo clinico di **ALTEPLASE 50 mg** deve avvenire in accordo alle informazioni presenti sul foglio illustrativo, incluso quanto segue:

- Non aggiungere altri medicinali a soluzioni per infusione contenenti **ALTEPLASE 50 mg**.
- Se per un paziente è necessario un dosaggio maggiore di 50 mg di alteplase, aggiungere alla soluzione ricostituita ottenuta da un flaconcino di **ALTEPLASE 50 mg** un appropriato volume di soluzione ricostituita ottenuta da un secondo flaconcino di **ALTEPLASE 50 mg**
- Non sono disponibili dati a supporto della combinazione di ACTILYSE® e **ALTEPLASE 50 mg** in un'unica somministrazione.

Per pronto riferimento il foglio illustrativo è allegato a questa lettera, incluso nella confezione e accessibile tramite QR Code stampato sulla scatola.

Periodo di validità del prodotto

Alcuni dei flaconcini di **ALTEPLASE 50 mg** presentano una data di scadenza ravvicinata, a settembre 2023. Chiediamo a ospedali e operatori sanitari di verificare attentamente le date di scadenza per ottimizzare l'utilizzo di questa fornitura addizionale di **ALTEPLASE 50 mg** nel modo più efficiente possibile, utilizzando in via prioritaria il prodotto a scadenza più ravvicinata.

Gestione dei reclami e comunicazioni in materia di sicurezza

In caso di eventi avversi o reclami sul prodotto, si rimanda ai dati di contatto riportati nelle informazioni sul prodotto relative ad **ALTEPLASE 50 mg**. Si prega di fornire anche il nome "ALTEPLASE 50 mg", così come il numero di lotto e la data di scadenza di **ALTEPLASE 50 mg** ai fini della tracciabilità.

Misure di mitigazione in atto

Parallelamente allo stanziamento di questa fornitura supplementare di alteplase, Boehringer Ingelheim, in linea con i principi di equità di allocazione, continua ad impiegare ogni sforzo per migliorare la situazione di carenza di approvvigionamento nel breve termine, e assicurare la fornitura nel medio e lungo termine, affinché i pazienti possano essere trattati con i medicinali trombolitici di cui hanno bisogno.

La collaborazione con gli ospedali e gli operatori sanitari è fondamentale per sostenere la nostra gestione degli approvvigionamenti di alteplase e mitigare l'impatto che ciò può avere sui vostri pazienti.

Informazioni di contatto

Per ulteriori informazioni, si prega di fare riferimento a
Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1; 800.582.694
medical-information-italia-@boehringeringelheim.com

Per maggiori informazioni visitare il sito web
<https://www.alteplase50mg-electronicproductinfo.com>



ALLEGATO 7

Spett.le
Agenzia Italiana del Farmaco
Ufficio Qualità dei Prodotti
e Contrasto al Crimine Farmaceutico
Via del Tritone, 181
00187 Roma
PEC: qualita.prodotti@pec.aifa.gov.it

DATI RIEPILOGATIVI DELLE CONFEZIONI DI MEDICINALE: "ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution" autorizzate all'importazione e alla distribuzione con determinazione AIFA PQ-PhCC n. 20/2023

AGGIORNATI AL __/__/20__

Regione	A.S.L./A.O.	Struttura sanitaria	Descrizione prodotto	Quantità	Costo