COMPOSICION
INDICACIONES
CONTRAINDICACIONES
PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS
PRECAUCIONES ESPECIALES ALMACENAMIENTO
INTERACCIONES
EMBARAZO Y LACTANCIA
EFECTOS SECUNDARIOS
SOBREDOSIFICACION
PROPIEDADES
FARMACOCINETICA
TOXICOLOGIA
INCOMPATIBILIDADES
PRESENTACION
CCDS ABREVIADA

ACTILYSE® *

Polvo y solvente para preparar solución para inyección e infusión.

Fibrinolítico

CCDS No. 0002-10 del 20 de octubre de 2009	Actualizada el 14 de noviembre de 2009

Composición:

1 vial para inyección contiene: 50 mg de alteplase.

1 vial de solvente contiene: 50 ml de Agua estéril para inyección.

Excipientes**: L-arginina, ácido fosfórico, polisorbato 80.
Residuos traza:gentamicina del proceso de manufactura

La solución reconstituida contiene 1mg de alteplasa por ml

Indicaciones: Fibrinolítico útil en el tratamiento del infarto del miocardio. Tromboembolismo pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico agudo y trombosis vascular periférica.

1. Tratamiento trombolítico en infarto agudo de miocardio

– Régimen de dosificación de 90 minutos acelerado (véase dosis y administración): para pacientes en quienes el tratamiento se puede iniciar dentro de las primeras 6 horas de la aparición de los síntomas.

– Régimen de dosificación de 3 horas (véase Dosis y Administración): para pacientes en quienes el tratamiento se puede iniciar dentro de las 6-12 horas después de la aparición de los síntomas.

ACTILYSE® ha probado que reduce la mortalidad a 30 días en pacientes con infarto agudo de miocardio.

2. Tratamiento trombolítico en embolismo pulmonar masivo agudo con inestabilidad hemodinámica.
   El diagnóstico se debe confirmar siempre que sea posible por medios objetivos tales como angiografía pulmonar o procedimientos no invasivos como escanografía pulmonar.
   No existen estudios clínicos sobre mortalidad y morbilidad tardía relacionada con embolismo pulmonar.

3. Tratamiento trombolítico en Ataque Cerebrovascular
   El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible dentro de 4.5 horas después de la aparición de síntomas de derrame cerebral y después de la exclusión de la hemorragia intracraneal mediante técnicas adecuadas de imagen (por ejemplo, la tomografía computarizada de cráneo o de otro tipo de método diagnóstico por imagen sensible para detectar la presencia de hemorragia). El efecto del tratamiento es tiempo dependiente, por lo que el tratamiento precoz aumenta la probabilidad de un resultado favorable.

Administración Y Posología:

ACTILYSE® se debe administrar tan pronto sea posible después del inicio de los síntomas.

1. Infarto de miocardio :

a) Régimen de dosificación de 90 minutos (acelerado) para pacientes con infarto agudo de miocardio, en quienes el tratamiento se puede iniciar dentro de las

6 primeras horas después de la aparición de los síntomas:

- 15 mg como un bolo intravenoso,
- 50 mg como infusión durante los primeros 30 minutos, seguida por una infusión de 35 mg durante 60 minutos, hasta la dosis máxima de 100 mg.

- En pacientes con un peso corporal inferior a 65 Kg., la dosis total se debe ajustar de acuerdo con el peso así:

  15 mg como un bolo intravenoso, y 0.75 mg/Kg. de peso corporal durante 30 minutos (máximo 50 mg), seguida por una infusión de 0.5 mg/Kg. durante 60 minutos (máximo 35 mg).

b) Régimen de dosificación de 3 horas para pacientes en quienes el tratamiento se puede iniciar entre 6 y 12 horas después de la aparición de los síntomas:

- 10 mg como un bolo intravenoso.
- 50 mg como infusión intravenosa durante la primera hora, seguida por infusiones de 10 mg cada 30 minutos hasta la dosis máxima de 100 mg durante 3 horas.
- En pacientes con un peso corporal inferior a 65 kg, la dosis total no debe exceder 1.5 mg/kg.

La dosis máxima aceptada de ACTILYSE® es 100 mg, para infarto de miocardio.

Terapia concomitante:
La terapia antitrombótica concomitante se recomienda de acuerdo a las guías internacionales actuales para el manejo de pacientes con infarto del miocardio con elevación del segmento ST.

2. Embolismo pulmonar:

Se debe administrar una dosis total de 100 mg en 2 horas. La mayor experiencia disponible es con el siguiente régimen de dosificación:

- 10 mg como un bolo intravenoso durante 1 - 2 minutos,

- 90 mg como una infusión intravenosa durante dos horas.

La dosis total no debe exceder 1.5 mg/Kg. en pacientes con un peso corporal inferior a 65 Kg.

Tratamiento concomitante:
Después del tratamiento con ACTILYSE®, se debe iniciar (o reasumir) la terapia con heparina cuando los valores de aPTT sean menores de dos veces el límite superior normal. La infusión debe ser ajustada para mantener aPTT entre 50 y 70 segundos (1.5 a 2.5 veces más el valor de referencia).

3. Ataque cerebrovascular agudo (ACV)

La dosis recomendada es infusión de 0,9 mg/Kg. (máximo 90 mg) en un tiempo de 60 minutos con 10% de la dosis total administrado como bolo intravenoso inicial.
El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible dentro de 4.5 horas después de la aparición de síntomas. El efecto del tratamiento es tiempo dependiente, por lo que el tratamiento precoz aumenta la probabilidad de un resultado favorable.

Terapia concomitante:
La seguridad y eficacia de este régimen con administración concomitante de heparina y ácido acetilsalicílico durante las primeras 24 horas después de que los síntomas han comenzado no ha sido investigada suficientemente. Por eso la administración de ácido acetilsalicílico o heparina intravenosa debe ser evitada en las primeras 24 horas después del tratamiento con Actilyse®. Si es requerida heparina para otras indicaciones (por ejemplo en la prevención de trombosis venosa profunda) la dosis no debe exceder 10.000 U.I. por día administrados en forma subcutánea.

INDICACIONES PARA USO:
Bajo condiciones asépticas, se disuelve el polvo seco contenido en un vial de ACTILYSE®, 50 mg con el agua estéril para inyección 50 ml obteniendo una concentración de 1 mg de alteplase por ml.

El volumen de todo el solvente proporcionado debe ser transferido dentro del contenido de un vial de sustancia seca de ACTILYSE®.

Para este propósito una cánula de transferencia es incluida en el paquete de 50 mg. Esta solución debe ser administrada vía intravenosa como se describe arriba.

La preparación reconstituida es una solución clara e incolora a amarilla pálida, antes de la administración se debe inspeccionar visualmente el color y las partículas de la misma.

Una posterior dilución de la solución reconstituida con solución salina fisiológica estéril (0.9 %) por debajo de una concentración mínima de 0.2 mg.

No se recomienda una dilución de la solución reconstituida con agua para inyectables estéril o el uso de soluciones que contengan glúcidos en general (por ej. dextrosa).
ACTILYSE no debe ser administrado junto con otros fármacos (ni siquiera heparina) ni en el mismo equipo de perfusión, ni en la misma vena.

Contraindicaciones:

Como generalidad, para todas las indicaciones ACTILYSE® no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo alteplase, a la gentamicina (un residuo traza del proceso de manufactura) o a cualquiera de los excipientes.
Como todos los agentes trombolíticos, para todas las indicaciones en general, el ACTILYSE® no se debe utilizar en los casos en que existe un riesgo elevado de hemorragia, tales como:

- Sangrado significativo presente o dentro de los pasados 6 meses o diátesis hemorrágica conocida.
- Pacientes que reciben anticoagulantes orales, Ej. warfarina sódica (INR> 1,3)
- Cualquier historia de daño del SNC (es decir, neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneana o de columna vertebral).
- Historia o evidencia o sospecha de hemorragia intracraneana incluyendo hemorragia subaracnoidea.

- Hipertensión arterial severa no controlada
- Cirugía mayor o trauma significativo en los últimos 10 días (incluye trauma asociado con el actual infarto de miocardio), trauma reciente de cabeza o cráneo.
- Masaje cardíaco externo traumático reciente (> 2 minutos), parto en los pasados 10 días), punción reciente de un vaso sanguíneo no comprimible (Ej. punción venosa subclavia o yugular)
- Disfunción hepática severa, incluyendo falla hepática, cirrosis, hipertensión portal (várices esofágicas) y hepatitis activa.
- Endocarditis bacteriana, pericarditis
- pancreatitis aguda
- enfermedad ulcerosa gastrointestinal comprobada durante los 3 últimos meses, várices esofágicas.
- aneurismas arteriales, malformaciones arteriales/venosas
- neoplasias con riesgo de sangrado aumentado.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa alteplase o a alguno de sus excipientes.

En el caso de infarto agudo de miocardio y embolismo pulmonar aplican además las siguientes contraindicaciones adicionales:

- ACV hemorrágico o ACV de origen desconocido en cualquier momento.
- ACV isquémico o accidente isquémico transitorio (AIT) en los 6 meses anteriores, excepto ACV isquémico agudo reciente dentro de las 4.5 horas.

En el caso de ACV isquémico agudo se agregan a las anteriores, las siguientes contraindicaciones:

- Síntomas ACV isquémico que comenzaron más de 4.5 horas antes del inicio de la infusión o cuando el tiempo de inicio de los síntomas es desconocido.
- Síntomas de ACV isquémico agudo que hayan mejorado rápidamente o que hayan resultado sólo mínimos, antes del inicio de la infusión.
- ACV severo según la evaluación clínica (por ej. NIHSS > 25) y/o según las técnicas de imagen apropiadas.
- Convulsiones al inicio del ACV.

- Antecedente de ACV previo o traumatismo de cabeza severo, dentro de los últimos 3 meses.
- Combinación de ACV previo y diabetes mellitus.
- Administración de heparina dentro de las 48 horas previas al inicio del ACV con un tiempo de tromboplastina parcial activada (TPTa/KPTT) elevada al momento del inicio.
- Recuento de plaquetas menor a 100,000 / mm3.
- Presión arterial sistólica > 185 o presión arterial diastólica > 110 mm Hg, o necesidad de manejo agresivo (medicación IV) necesario para reducir la presión arterial a estos límites.
- Glucemia < 50 ó > 400 mg/dl.

ACTILYSE® no está indicado para la terapia de ACV en niños y adolescentes menores de 18 años. Para el uso en pacientes mayores de 80 años de edad por favor revise el apartado "precauciones y advertencias especiales".

Precauciones Y Advertencias Especiales:

Las advertencias y precauciones especiales se aplican para el tratamiento del infarto agudo de miocardio, embolia pulmonar aguda y accidente cerebrovascular isquémico agudo

ACTILYSE debe ser usado por médicos experimentados en el uso de tratamientos trombolíticos y con las instalaciones para monitorizar dicho uso.
Como con otros trombolíticos, se recomienda que en todos los casos que se administre ACTILYSE, esté disponible el equipamiento estándar y la medicación para resucitación.

Sangrado
La complicación más comúnmente encontrada durante la terapia con ACTILYSE, es el sangrado. El uso concomitante de anticoagulación con heparina, podría contribuir al sangrado. Dado que la fibrina es lisada durante la terapia con ACTILYSE, puede presentarse sangrado en lugares de punción reciente. Por lo tanto el tratamiento trombolítico requiere atención cuidadosa a todos los posibles lugares de sangrado (incluyendo los de inserción de catéteres, punción arterial y venosa y punción con agujas). Deberá

evitarse el uso de catéteres rígidos, inyecciones intramusculares y manipulación no esencial del paciente durante el tratamiento con ACTILYSE.

En caso de presentarse sangrado severo, en particular hemorragia cerebral, el tratamiento fibrinolítico deberá ser interrumpido y la administración concomitante de heparina deberá suspenderse inmediatamente. Deberá considerarse la administración de protamina si la heparina ha sido administrada dentro de las 4 horas previas al inicio de sangrado. En los pocos pacientes que no responden a estas medidas conservadoras, puede estar indicado el uso juicioso de productos de transfusión. La transfusión de crioprecipitado, plasma fresco congelado, y plaquetas deberá ser considerada con reevaluación clínica y de laboratorio luego de cada administración. Un nivel de fibrinógeno de 1 g/L es el objetivo deseado con la infusión de crioprecipitado. También, se deberán considerar agentes antifibrinolíticos.
No se deberá administrar una dosis que pase de 100 mg de ACTILYSE en infarto agudo de miocardio así como en tromboembolismo pulmonar, y de 90 mg en accidente cerebro vascular isquémico agudo porque ha sido asociado con un aumento en el riesgo de hemorragia intracraneal.

Hipersensibilidad:
No se ha observado la formación de anticuerpos para el factor tisular activador del plasminogeno de origen recombinante después del tratamiento. No hay experiencia sistemática con la re-administración de Actilyse. Reacciones anafilactoides asociadas con la administración de Actilyse son raras y pueden ser causados por hipersensibilidad al principio activo alteplasa, gentamicina (un rastro de residuos del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes. El tapón del frasco de vidrio con polvo de Actilyse contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede causar reacciones alérgicas. Si aparece una reacción anafiláctica, la perfusión debe interrumpirse y el tratamiento adecuado debe ser instaurado.

Se recomienda monitorización especial para los pacientes que reciben concomitantemente inhibidores

de la enzima convertidora de angiotensina (ver Reacciones Adversas).
Al igual que con todos los trombolíticos, el uso de la terapia con ACTILYSE tiene que ser evaluado cuidadosamente para balancear el riesgo potencial de sangrado con los beneficios esperados en las siguientes condiciones:

- Inyección intramuscular reciente o traumas recientes menores, tales como biopsias, punción de vasos mayores, masaje cardiaco para resucitación.
- Patologías no mencionadas en las contraindicaciones pero que también inducen un aumento en el riesgo de hemorragias.

Para el tratamiento de infarto agudo de miocardio y embolismo pulmonar agudo se aplican adicionalmente, las siguientes advertencias especiales y precauciones:

- Presión arterial sistólica > 160 mm Hg
- Edad avanzada, lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragia intracerebral. La evaluación riesgo-beneficio se debe llevar a cabo cuidadosamente dado que el beneficio terapéutico también aumenta en los pacientes mayores.

Para el tratamiento de Infarto agudo de miocardio las siguientes precauciones aplican adicionalmente:

Arritmias:
Trombolisis coronaria puede resultar en arritmias asociadas con reperfusión.
Las arritmias de reperfusión pueden conducir a un paro cardíaco, pueden ser potencialmente mortales y pueden requerir el uso de terapias antiarrítmicas convencionales.

Antagonistas de Glicoproteínas IIb/ IIIa
El uso concomitante de antagonistas de la Glicoproteina IIb/IIIa incrementa el riesgo de sangrado.

Tromboembolismo
El uso de trombolíticos puede incrementar el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con trombos del ventrículo izquierdo, (estenosis mitral o fibrilación auricular).

Para el tratamiento de ACV agudo se aplican adicionalmente las siguientes advertencias especiales y precauciones:
El tratamiento debe ser realizado sólo por un médico entrenado y con experiencia en el cuidado neurológico.

Comparado con otras indicaciones, los pacientes con ACV isquémico agudo tratados con ACTILYSE, tienen un mayor riesgo de hemorragia intracraneana ya que el sangrado ocurre predominantemente en el área infartada. Esto se aplica en particular en los siguientes casos:

- Todas las situaciones enumeradas en la sección Contraindicaciones y en general todas las situaciones que involucran un alto riesgo de hemorragia.
- Pequeños aneurismas asintomáticos de los vasos cerebrales.
- Inicio tardío del tiempo de tratamiento.
- Pacientes pre-tratados con ácido acetilsalicílico (AAS) podrían tener un mayor riesgo de hemorragia intracerebral, particularmente si el tratamiento con ACTILYSE se retrasa. No se debería administrar más de 0,9 mg alteplasa (rtPA)/kg de peso (máximo 90 mg), en vista del riesgo aumentado de hemorragia cerebral.
- Los pacientes mayores de 80 años pueden tener aumento del riesgo de hemorragia intracerebral y disminución del beneficio neto del tratamiento comparado con pacientes más jóvenes. Por consiguiente, el uso de ACTILYSE debe sopesarse cuidadosamente contra los riesgos anticipados considerando cada paciente en particular.

El tratamiento no debe iniciarse luego de 4.5 horas posteriores a la aparición de los síntomas, debido a la proporción riesgo/beneficio desfavorable principalmente basada en lo siguiente:

- Los efectos positivos del tratamiento disminuyen con el tiempo.
- Particularmente en pacientes con tratamiento previo con AAS, la tasa de mortalidad aumenta.
- Aumento del riesgo de hemorragia sintomática.

Se requiere monitoreo de la presión arterial (PA) durante la administración del tratamiento y hasta 24

horas después si es necesario; si la PA sistólica es mayor a 180 mmHg o la PA diastólica mayor a 105 mmHg, se recomienda terapia antihipertensiva intravenosa.
El beneficio terapéutico se reduce, en los pacientes que han tenido un ACV previo o en quienes existe diabetes no controlada. La proporción riesgo/beneficio es considerada menos favorable, aunque todavía positiva en estos pacientes.
En pacientes con ACV muy leve, los riesgos superan al beneficio esperado y no deberán ser tratados con ACTILYSE.
Los pacientes con ACV muy severo tienen mayor riesgo de hemorragia intracerebral y muerte, y no deberían ser tratados con ACTILYSE.
Los pacientes con infartos extensos se encuentran en mayor riesgo de un pobre resultado incluyendo hemorragia severa y muerte. En tales pacientes el riesgo/beneficio deberá ser considerado cuidadosamente.
En pacientes con ACV, la probabilidad de un resultado favorable disminuye con el aumento de la edad, el aumento de la severidad del ACV y los niveles de glucemia al momento de la admisión, mientras que la probabilidad de discapacidad severa y muerte o sangrado intracraneal relevante aumenta, independientemente del tratamiento. Los pacientes mayores de 80 años, pacientes con ACV severo (evaluado clínicamente o por técnicas de imágenes apropiadas) y pacientes con glucemia basal < 50 mg/dl o > 400 mg/dl no deberán ser tratados con ACTILYSE.
La reperfusión del área isquémica puede inducir edema cerebral en la zona infartada. Debido al aumento del riesgo de hemorragia, el tratamiento con inhibidores de agregación plaquetaria no deberá ser iniciado dentro de las primeras 24 horas posteriores a la trombólisis con alteplasa.

Hasta el momento, sólo hay experiencia limitada con el uso de Actilyse en los niños.

Interacciones Medicamentosas:

No se han realizado estudios de interacción de ACTILYSE® concomitantemente con productos comúnmente utilizados en el manejo de infarto agudo de miocardio.

El riesgo de hemorragia antes, durante, o después del tratamiento con ACTILYSE®, se puede incrementar con el uso de medicamentos que afectan la coagulación o alteran la función plaquetaria.

La terapia concomitante con inhibidores de la ECA puede incrementar el riesgo de presentar reacciones anafilactoides. Como se describe en casos en una relativa gran proporción de pacientes que recibieron IECA concomitantemente.

Embarazo Y Lactancia:

La experiencia con el uso de ACTILYSE® durante el embarazo y lactancia es muy limitada. En casos de una enfermedad aguda que ponga en peligro la vida, se debe evaluar el beneficio contra el riesgo potencial. No es sabido si el alteplase es excretado en la leche materna.

Efectos sobre la habilidad para conducir y operar maquinas:

No aplicable

Efectos Secundarios:

Indicaciones de infarto de miocardio, embolismo pulmonar agudo y ACV:

La reacción adversa más frecuente asociada con ACTILYSE® es el sangrado (>1:100, ≤ 1:10: sangrado mayor; >1:10: cualquier hemorragia) que da como resultado una caída en los valores del hematocrito y/o hemoglobina. La hemorragia en cualquier cavidad del organismo puede ocurrir y puede resultar en situaciones que pueden amenazar la vida, ocasionar incapacidad permanente o la muerte.

Los tipos de sangrados asociados con la terapia trombolítica se pueden dividir en dos amplias categorías:

- sangrado superficial, normalmente por punciones o por vasos sanguíneos lesionados.
- sangrados internos en cualquier sitio o cavidad del cuerpo.

Puede asociarse con síntomas neurológicos hemorrágicos intracraneales, tales como somnolencia, afasia, hemiparesia, convulsión.

La clasificación del embolismo graso, la cual no fue observada en la población de los estudios clínicos, fue basada en reportes espontáneos.

El número de pacientes tratados en estudios clínicos con la indicación de embolismo pulmonar y ACV (dentro del tiempo de ventana 0-4.5 horas) es muy pequeño en comparación al número de pacientes en el estudio arriba mencionado para infarto de miocardio. Por eso las pequeñas diferencias numéricas observadas en comparación con el número en infarto de miocardio fueron presumiblemente atribuibles al tamaño pequeño de la muestra. A excepción de la hemorragia intracraneana como efecto colateral en la indicación de ACV como también para arritmias de reperfusión en la indicación de infarto de miocardio no hay razón médica para asegurar que el perfil cualitativo como cuantitativo de los efectos colaterales de ACTILYSE® en la indicación de embolismo pulmonar y ACV sea diferente del perfil en la indicación de infarto de miocardio.

Desórdenes del Sistema Inmune:
Reacciones anafilactoides las cuales son por lo general leves, pero pueden ser amenazantes para la vida en casos aislados.
Ellas pueden aparecer como

- Rash,
- Urticaria,
- Broncoespasmo,
- Angioedema,
- Hipotensión,
- Shock o cualquier otro síntoma asociado con hipersensibilidad.

Si ellas ocurren, terapia convencional anti-alérgica debe ser iniciada. En estos casos una alta relativa proporción de pacientes estuvo recibiendo concomitantemente inhibidores de la ECA. No se conocen reacciones anafilácticas (IgE mediadas) contra Actilyse®. La formación de un anticuerpo transitorio al Actilyse ha sido observada en casos

raros y con bajos títulos, pero una relevancia clínica a este hallazgo no pudo ser establecida.

Desórdenes Oculares:
Hemorragia ocular

Desórdenes cardiacos:
Hemorragia pericárdica

Desórdenes vasculares:
- Hemorragia (como un hematoma).
- Embolismo (embolisación trombótica), la cual puede llevar a consecuencias correspondientes en los órganos implicados
- Sangrado de órganos parenquimatosos como
  - Hemorragia hepática
  - Hemorragia pulmonar

Desórdenes Respiratorios, torácicos y desórdenes mediastinales:
Hemorragia del tracto respiratorio, como:
- Hemorragia faríngea
- Hemoptisis
- Epistaxis

Desórdenes Gastrointestinales:
Hemorragia gastrointestinal como:
- hemorragia gástrica
- úlcera gástrica hemorrágica
- hemorragia rectal
- hematemesis
- melenas
- hemorragia bucal
- Sangrado gingival
- Hemorragia retroperitoneal asi como Hematoma retroperitoneal
- Nausea
- Vomito.
- Las nauseas y el vomito pueden ocurrir tambien como manifestaciones del infarto agudo del miocardio.

Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos:
Equimosis

Desórdenes Renales y urinarios:

Hemorragia urogenital como:

- Hematuria
- Hemorragia del tracto urinario

Desordenes generales y condiciones en el sitio de administración:
Sangrado en los lugares de inyección o punción tales como hematoma en el sitio del catéter, hemorragia en el sitio del catéter, hemorragia en el sitio de punción.

Investigaciones:

- Disminución de la presión sanguínea
- Incremento de la temperatura corporal

Daños y envenenamientos en complicaciones del procedimiento:

- Embolia grasa, el cual puede llevar a consecuencias correspondientes en los órganos que concierne.

Procedimientos médicos y quirúrgicos:

- Completa transfusión de sangre.

En la indicación de Infarto de Miocardio:

Desordenes cardíacos:
Arritmias de reperfusión como son:

- Arritmia
- Extrasístoles
- fibrilación auricular
- bloqueo auriculoventricular de grado I hasta completo
- bradicardia
- taquicardia
- arritmia ventricular
- fibrilación
- taquicardia ventricular ocurren en muy cercana relación temporal bajo el tratamiento con ACTILYSE®.

Las arritmias de reperfusión pueden generar un arresto cardiaco, las que pueden comprometer la vida y pueden requerir del uso de terapias convencionales anti-arritmicas.

En la Indicación de Infarto de miocardio y embolismo pulmonar:

Desordenes del sistema nervioso:
Hemorragia intracraneal como:

- Hemorragia cerebral
- Hematoma cerebral
- Ataque cerebrovascular hemorrágico
- Ataque cerebrovascular con transformación hemorrágica
- Hematoma intracraneal
- Hemorragia sub- aracnoidea

En la indicación de ACV isquémico agudo:

Desórdenes de Sistema Nervioso:
Hemorragia intracraneal como:

- Hemorragia cerebral
- Hematoma cerebral
- Ataque cerebrovascular hemorrágico
- Ataque cerebrovascular con transformación hemorrágica
- Hematoma intracraneal
- Hemorragia sub- aracnoidea.

Las hemorragias intracerebrales sintomáticas representan el mayor evento adverso. (Hasta 10% de los pacientes). Sin embargo esto no había mostrado un incremento sobre toda la mortalidad o morbilidad.

Sobredosificación:

Después de sobredosis puede ocurrir una reducción clínica significativa del fibrinógeno y otros componentes de la coagulación sanguínea, no obstante la especificidad relativa por la fibrina. En la mayoría de los casos, es suficiente esperar la regeneración fisiológica de estos factores después de haber terminado del tratamiento con ACTILYSE® Si a pesar de todo, se produce sangrado severo, se recomienda la infusión de plasma fresco congelado o sangre fresca, y si es necesario, se pueden administrar antifibrinolíticos sintéticos.

Propiedades Farmacológicas:

EL ingrediente activo del ACTILYSE® es alteplase, un activador recombinante del plasminógeno tipo tisular humano, una glicoproteína que activa el plasminógeno directamente a plasmina. Cuando se administra vía intravenosa, el ACTILYSE® permanece relativamente inactivo en el sistema circulatorio. Una vez fijado a la fibrina, se activa induciendo la conversión de plasminógeno a plasmina, conduciendo a la disolución del coágulo de fibrina.

Debido a su especificidad relativa por la fibrina, el ACTILYSE® a una dosis de 100 mg lleva a una escasa reducción de los niveles de fibrinógeno circulante hasta cerca del 60% en 4 horas, lo cual generalmente es revertido hasta más del 80% después de 24 horas. El plasminógeno y la alfa-2-antiplasmina, disminuyen a cerca del 20% y 35%, respectivamente, después de 4 horas, y aumentan de nuevo a más del 80% a las 24 horas. Una reducción marcada y prolongada del nivel de fibrinógeno circulante, sólo se observa en unos pocos pacientes.

En pacientes con Infarto agudo de miocardio (IAM)
Dos regímenes de dosis de ACTILYSE han sido estudiados en pacientes con infarto agudo de miocardio. La eficacia comparativa de estos dos regímenes no se ha evaluado.

Infusión acelerada en pacientes con IAM
La infusión acelerada de ACTILYSE® fue estudiada en un ensayo, multi-céntrico internacional (GUSTO) que asignó al azar a 41.021 pacientes con infarto agudo de miocardio a cuatro regímenes de más de tratamiento trombolítico. La administración de 100 mg ACTILYSE® en 90 minutos, con la consiguiente la infusión iv de heparina, condujo a una menor mortalidad después de 30 días (6,3%) en comparación con la administración de estreptoquinasa, 1,5 millones de UI durante 60 minutos, con heparina sc o i.v (7,3%). La disminución absoluta del 1% en la mortalidad de 30 días para ACTILYSE® en comparación con estreptoquinasa fue estadísticamente significativa (p = 0,007). Los pacientes infartados tratados con ACTILYSE® mostraron mayores tasas de permeabilidad a los 60 y 90 minutos después de la trombolisis que los pacientes tratados con

estreptoquinasa. No se observaron diferencias en las tasas de permeabilidad a los 180 minutos o más.

Infusión durante 3 horas en pacientes con IAM

En un ensayo doble ciego aleatorizado con 5013 pacientes que comparó ACTILYSE® contra el placebo (estudio ASSET) los pacientes que recibieron una infusión de ACTILYSE dentro de las primeras 5 horas de la aparición de los síntomas de infarto agudo de miocardio experimentaron una mejoria en su sobrevida a 30 dias en comparación con aquellos tratados con placebo. En 1 mes, las tasas globales de mortalidad fueron del 7,2% para el grupo tratado con ACTILYSE y 9,8% para el grupo tratado con placebo (p = 0,001). Este beneficio se mantuvo a los 6 meses con (10,4%) de los pacientes tratados con ACTILYSE en comparación con aquellos tratados con placebo (13,1%, p = 0,008).

En un ensayo doble ciego aleatorizado con 721 pacientes que comparó ACTILYSE® contra el placebo los pacientes que recibieron una infusión de ACTILYSE dentro de las primeras 5 horas de la aparición de los síntomas de infarto agudo de miocardio experimentaron mejora de la función ventricular entre los 10 a 22 días después del tratamiento en comparación con el grupo placebo cuando la fracción de eyección global fue evaluada por ventriculografía de contraste (50,7% versus 48,5%, p = 0,01). Los pacientes tratados con ACTILYSE® tuvieron un 19% de reducción en el tamaño del infarto, medida por la liberación de HBD acumulativa (α-hidroxibutirato deshidrogenasa) en comparación con los pacientes tratados con placebo (p = 0,001). Los pacientes tratados con ACTILYSE® tuvieron significativamente menos episodios de shock cardiogénico (p = 0,02), fibrilación ventricular (p <0,04) y la pericarditis (p = 0,01) en comparación con los pacientes tratados con placebo. La mortalidad a los 21 días de los pacientes tratados con ACTILYSE se redujo a 3,7% en comparación con el 6,3% en los pacientes tratados con placebo (1-via p = 0,05). Aunque estos datos no demuestran de manera inequívoca una reducción significativa en la mortalidad para este estudio si indican una tendencia que se apoya en los resultados del estudio ASSET.

En un ensayo controlado con placebo (LATE) en 5711 pacientes con IAM con aparición de los síntomas entre 6 y 24 horas previas se comparó una infusión de 100 mg de ACTILYSE® durante 3 horas versus placebo. Una reducción no significativa del 14,1% (IC del 95%: 0 a 28,1%, p> 0,05) en la mortalidad a 30 días se observó con ACTILYSE. En un análisis pre-especificado de supervivencia se observó un 25,6% de reducción de la mortalidad (95% IC 6,3 - 45%, p = 0,023) a favor de ACTILYSE.

Pacientes con embolismo pulmonar

En un ensayo aleatorio comparativo de alteplase versus uroquinasa en 63 pacientes con embolia pulmonar aguda masiva documentada angiográficamente ambos grupos de tratamiento experimentaron una reducción significativa en la hipertensión pulmonar inducida por la embolia pulmonar. La hemodinámica pulmonar mejoró significativamente más rápido con ACTILYSE® que con urokinasa.

Pacientes con ACV isquémico

Varios estudios se han llevado a cabo en el ámbito de accidente cerebrovascular isquémico agudo. El estudio NINDS es el único estudio, sin un límite máximo de edad, es decir, que también incluyó pacientes de más 80 años. Todos los demás ensayos aleatorios han excluido los pacientes mayores de 80 años. Por lo tanto, las decisiones de tratamiento en este grupo de pacientes requieren un análisis individual del caso.

Dos ensayos doble ciego, controlados con placebo, (NINDS t-PA Stroke Trial, Parte 1 y Parte 2) incluyeron pacientes con déficit neurológico mensurables que podrían comenzar a completar el cribado diagnostico y el tratamiento de estudio dentro de las 3 horas de la aparición de los síntomas. Se realizó una tomografía computarizada craneal (CT) antes del tratamiento para descartar la presencia de hemorragia intracraneal sintomática (HIS). Los pacientes también fueron excluidos de la presencia de condiciones relacionadas riesgo de hemorragia, por menor déficit neurológico, mejorias rapidas de los síntomas antes de iniciar el tratamiento de estudio, o de glucosa en la sangre de <50 mg / dl o> 400 mg / dL. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir ACTILYSE ®0,9 mg / kg

(máximo de 90 mg) o placebo. ACTILYSE se administró como un bolo inicial de 10% en el primer minuto seguido de la infusión intravenosa continua de el resto de en los siguientes 60 minutos.

El estudio inicial (NINDS-Parte 1, n = 291) evaluó la mejora neurológica a las 24 horas después del inicio del accidente cerebrovascular. El desenlace primario proporción de pacientes con 4 o más puntos de mejora en la escala (NIHSS) o la recuperación total (puntuación NIHSS = 0), no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento. Un análisis secundario sugirió la mejora asociada al tratamiento con ACTILYSE de los resultados a los tres meses del accidente cerebrovascular usando las siguientes escalas de valoración: Índice de Barthel, Escala Modificada Rankin (MRS), escala de resultados de Glasgow, y la NIHSS.

Un segundo estudio (NINDS-Parte 2, n = 333) evaluó el resultado clínico a los 3 meses como resultado primario. Un resultado favorable fue definido como mínima o ninguna discapacidad mediante la evaluación de las cuatro escalas: el índice de Barthel (puntuación ≥ 95), la escala Rankin (puntuación ≤1), escala de resultados de Glasgow (puntuación = 1), y NIHSS (puntuación ≤1). El odds ratio fue favorable para el grupo ACTILYSE 1,7 (IC del 95%: 1,2 - 2,6). En comparación con el placebo hubo un aumento absoluto del 13% en el número de pacientes con mínima o ninguna discapacidad (MRS 0 - 1) (OR 1,7 IC 95% 1,1 - 2,6). También hubo un beneficio con ACTILYSE visto en escalas neurológicas y de discapacidad. Análisis secundarios demostraron consistencia funcional y mejoría neurológica en todas las 4 escalas, como se indica en los puntajes promedio. Estos resultados fueron muy coherentes con el resultado de 3 meses de tratamiento observados en la parte 1 del estudio. La incidencia de todas las causas de mortalidad a los 90 días, SICH, de nuevo ictus isquémico luego del tratamiento con ACTILYSE vs placebo indica un aumento significativo en el SICH (según definición NINDS) tras el tratamiento con ACTILYSE (6,4% vs 0,65% con placebo) dentro de las 36 horas. En el grupo de pacientes tratados con ACTILYSE®, no hubo aumentos en comparación con el placebo en la

mortalidad a los 90 días o discapacidad grave, (ACTILYSE 20,5%, placebo 17,3).

Un análisis combinado de 2.775 pacientes a partir del 6 de los principales ensayos clínicos aleatorios (NINDS parte 1 y 2, dos ECA´s ATLANTIS parte A y B) evaluó el estado de discapacidad de los pacientes tratados con ACTILYSE o placebo. En este análisis, las probabilidades de un resultado favorable a los 3 meses aumentaron a medida que disminuía el tiempo de inicio del tratamiento con ACTILYSE. Una tasa de SICH de tasa 5,9% se observó en lso pacientes tratados con ACTILYSE versus 1,1% en los controles (p <0,0001), que se asoció con la edad, pero no con el tiempo de tratamiento. Este análisis confirma que el inicio rápido del tratamiento con ACTILYSE está asociado con mejores resultados a los 3 meses. También proporciona evidencia de que la ventana terapéutica podría ampliarse hasta 4,5 horas.

En un gran estudio observacional (SITS-MOST: The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study), la seguridad y la eficacia de ACTILYSE para el tratamiento rutinario del accidente cerebrovascular agudo en las 3 primeras horas se evaluó y se comparó con los resultados de aleatorios ensayos clínicos (ECA). Todos los pacientes tuvieron que ser compatibles con el resumen europeo de las características del producto. Los datos del tratamiento y los resultados de 6483 pacientes de 285 centros en 14 países europeos fueron recogidos. Resultado primario fueron hemorragia intracraneal sintomática dentro de las 24 horas y la mortalidad en 3 meses.

La tasa de SICH en SITS-MOST fue comparable con la tasa de SICH informada en los ensayos aleatorios 7,3% (IC del 95%: 6,7 - 8,0) en SITS-MOST frente a 8,6% (IC del 95%: 6,1 - 11,1) en el ECA. La mortalidad fue 11,3% (IC del 95%: 10,5 - 12,1) en SITS-MOST frente a 17% (IC del 95%: 13,9 - 20,7) en el ECA. Los resultados de SITS-MOST indican que el uso clínico rutinario de ACTILYSE® dentro de las 3 horas del ACV es tan seguro como se informó en los ensayos clínicos aleatorios.

El ECASS III fue un estudio controlado con placebo, doble ciego llevado a cabo en pacientes con accidente cerebrovascular agudo en una ventana de tiempo de 3 - 4,5 horas. En el estudio se incluyeron pacientes con déficit neurológico compatible mensurables con el resumen europeo de características del producto (SPC), salvo el tiempo de ventana. Tras la exclusión de hemorragia cerebral o infarto importante por tomografía computerizada, los pacientes con ictus isquémico agudo fueron aleatorizados en esquema 1:1 doble-ciego a alteplasa intravenosa (0,9 mg / kg de peso corporal) o placebo. El desenlace primario fue la discapacidad a los 90 días, dicotomizada según el resultado como favorable (escala de Rankin modificada [SRA] 0 a 1) o desfavorable (MRS 2 a 6). El principal desenlace secundario fue una evaluación global combinada de 4 escalas neurológicas y de discapacidad. Los desenlaces de seguridad incluyeron la mortalidad, SICH, y eventos adversos graves. Un total de 821 pacientes (418 alteplasa/403 placebo) fueron aleatorizados. Logrando un mayor número de pacientes con resultado favorable en el grupo alteplasa (52,4%) frente a placebo (45,2%; odds ratio [OR] 1,34; IC del 95%: 1,02 a 1,76, p = 0,038). En el análisis global, el desenlace también fue mejor (OR: 1,28, IC del 95%: 1,00 a 1,65, p = 0,048). La incidencia de SICH fue mayor con alteplasa versus placebo (cualquier SICH 27,0% frente a 17,6%, p = 0,0012; SICH según definición NINDS 7,9% versus 3,5%, p = 0,006). La mortalidad fue baja y no significativamente diferente entre alteplasa (7,7%) y placebo (8,4%, p = 0,681). Los resultados del ECASS III muestran que ACTILYSE entre el 3 y 4,5 horas después de la aparición de los síntomas, mejora significativamente los resultados clínicos en pacientes con evento cerebro vascular isquémico agudo.

La seguridad y eficacia de ACTILYSE para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo de hasta 4,5 horas de tiempo para el inicio de tratamiento (OTT por sus siglas en ingles) ha sido evaluado por un registro (SITS-ISTR: The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke registry). El desenlace primario y los datos de mortalidad de 15.294 pacientes en una ventana de tiempo de 0 a 3 horas se compararon con los datos de 947 pacientes

tratados entre 3 a 4,5 horas después del inicio de la AIS. A los 3 meses la incidencia de hemorragia intracerebral sintomática (según la definición NINDS) resultó ser ligeramente superior en los pacientes en la ventana de tiempo de 3 a 4,5 horas (9,13%, IC del 95%: 7,38 a 11,24) en comparación con los de hasta 3 horas de ventana (7,49% IC: 7,07 a 7,93). Las tasas de mortalidad fueron similares comparando los pacientes de la ventana de tiempo de 3 a 4,5 horas (12,4%), con los 12.3% de los pacientes de 0 a 3 horas.

Farmacocinética:

El ACTILYSE® se elimina rápidamente de la sangre circulante y se metaboliza principalmente en el hígado (depuración plasmática 550-680 ml/min).La vida media plasmática relevante $T_{1/2}$ alfa, es de 4-5 minutos. Esto significa que después de 20 minutos, menos del 10% del valor inicial está presente en el plasma. Para la cantidad residual que queda en un compartimiento profundo, se midió una vida media beta de alrededor de 40 minutos.

Cuando se administra ACTILYSE para la restauración de dispositivos de acceso venoso central disfuncionales de acuerdo con las instrucciones no se espera que los niveles plasmáticos circulantes de alteplasa lleguen a concentraciones farmacológicas. Si una dosis de 2 mg de alteplasa fue administrada por inyección en bolo directamente en la circulación sistémica (en lugar de instilado en el catéter), la concentración circulante de alteplasa se espera llegue a niveles indetectables dentro de los siguientes 30 - 60 minutos.

Toxicología:

En estudios de toxicidad subcrónica en ratas y titíes, no se encontraron otros efectos colaterales inesperados diferentes al aumento de la tendencia al sangrado con dosis más elevadas.

No se hallaron indicios de un potencial mutagénico en las pruebas mutagénicas.

En animales preñados no se observaron efectos teratogénicos después de la infusión i.v. de dosis efectivas farmacológicas. En conejos la embriotoxicidad (embrioletalidad, retardación del crecimiento) fue inducida a más de 3 mg/kg/día. No se observaron efectos en parámetros del desarrollo peri-postnatal o en la fertilidad en ratas tratadas con dosis hasta 10 mg/kg/día.

Incompatibilidades:

La solución de reconstitución debe ser diluida, con solución salina fisiológica estéril (0.9%) mayor a una mínima concentración de 0.2 mg de alteplase por ml así ocurra turbidez de la solución reconstituida podrá no ser excluida.

Más allá de la solución con agua estéril para inyecciones o el uso de soluciones con carbohidratos no es recomendado debido al incremento en formación de turbidez en la solución reconstituida.

ACTILYSE® no debe ser mezclado con otros medicamentos, ni en el mismo vial de infusión, ni por la misma línea venosa (ni aún con heparina).

Precauciones Especiales Para Almacenamiento

Proteger de la luz la sustancia liofilizada.

Almacenar a temperatura inferior a 30°C (Zonas climáticas III Y IV) ó inferior 25°C (Zonas Climáticas I Y II).

Solución Reconstituida
La solución preparada se puede almacenar en un refrigerador hasta 24 horas y hasta 8 horas a temperaturas que no excedan los 30°C. (Zonas Climáticas III Y IV) ó 25°C (Zonas climáticas I Y II).

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente después de su preparación. Si no es usado inmediatamente, los tiempos de almacenaje del material en uso y las condiciones antes del uso son de responsabilidad del

usuario y deberían no ser mayores de 24 horas a temperaturas entre 2-8° C.

Presentación:
Caja con 2 frascos viales con liofilizado de 50 mg c/u, más dos frascos viales con 50 ml de agua para inyección c/u, 2 cánulas e inserto. (Reg. INVIMA 2008M-010394 R2).

¡Almacenar en un lugar seguro; fuera del alcance de los niños!

Mayor información disponible a solicitud del cuerpo médico.

BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

CCDS ABREVIADA

ACTILYSE® *
Polvo y solvente para preparar solución para inyección e infusión.

Fibrinolítico

CCDS No. 0002-10 del 20 de octubre de 2009	Actualizada el 14 de noviembre de 2009

Composición:

1 vial para inyección contiene: 50 mg de alteplase.
1 vial de solvente contiene: 50 ml de Agua estéril para inyección.
Excipientes**: L-arginina, ácido fosfórico, polisorbato 80.
Residuos traza:gentamicina del proceso de manufactura

Indicaciones: Fibrinolítico útil en el tratamiento del infarto del miocardio. Tromboembolismo pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico agudo y trombosis vascular periférica.

1. Tratamiento trombolítico en infarto agudo de miocardio
   - Régimen de dosificación de 90 minutos acelerado (véase dosis y administración): para pacientes en quienes el tratamiento se puede iniciar dentro de las primeras 6 horas de la aparición de los síntomas.
   - Régimen de dosificación de 3 horas (véase Dosis y Administración): para pacientes en quienes el tratamiento se puede iniciar dentro de las 6-12 horas después de la aparición de los síntomas.

ACTILYSE® ha probado que reduce la mortalidad a 30 días en pacientes con infarto agudo de miocardio.

2. Tratamiento trombolítico en embolismo pulmonar masivo agudo con inestabilidad hemodinámica.
   El diagnóstico se debe confirmar siempre que sea posible por medios objetivos tales como angiografía pulmonar o procedimientos no invasivos como escanografía pulmonar.
   No existen estudios clínicos sobre mortalidad y morbilidad tardía relacionada con embolismo pulmonar.

3. Tratamiento trombolítico en Ataque Cerebrovascular
   El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible dentro de 4.5 horas después de la aparición de síntomas de derrame cerebral y después de la exclusión de la hemorragia intracraneal mediante técnicas adecuadas de imagen (por ejemplo, la tomografía computarizada de cráneo o de otro tipo de método diagnóstico por imagen sensible para detectar la presencia de hemorragia). El efecto del tratamiento es tiempo dependiente, por lo que el tratamiento precoz aumenta la probabilidad de un resultado favorable.

Administración Y Posología:

ACTILYSE® se debe administrar tan pronto sea posible después del inicio de los síntomas.

1. Infarto de miocardio :

a) Régimen de dosificación de 90 minutos (acelerado) para pacientes con infarto agudo de miocardio, en quienes el tratamiento se puede iniciar dentro de las 6 primeras horas después de la aparición de los síntomas:

- 15 mg como un bolo intravenoso,
- 50 mg como infusión durante los primeros 30 minutos, seguida por una infusión de 35 mg durante 60 minutos, hasta la dosis máxima de 100 mg.

- En pacientes con un peso corporal inferior a 65 Kg., la dosis total se debe ajustar de acuerdo con el peso así:

  15 mg como un bolo intravenoso, y 0.75 mg/Kg. de peso corporal durante 30 minutos (máximo 50 mg), seguida por una infusión de 0.5 mg/Kg. durante 60 minutos (máximo 35 mg).

b) Régimen de dosificación de 3 horas para pacientes en quienes el tratamiento se puede iniciar entre 6 y 12 horas después de la aparición de los síntomas:

- 10 mg como un bolo intravenoso.
- 50 mg como infusión intravenosa durante la primera hora, seguida por infusiones de 10 mg cada 30 minutos hasta la dosis máxima de 100 mg durante 3 horas.
- En pacientes con un peso corporal inferior a 65 kg, la dosis total no debe exceder 1.5 mg/kg.

La dosis máxima aceptada de ACTILYSE® es 100 mg, para infarto de miocardio.

Terapia concomitante:

La terapia antitrombótica concomitante se recomienda de acuerdo a las guías internacionales actuales para el manejo de pacientes con infarto del miocardio con elevación del segmento ST.

2. Embolismo pulmonar:

Se debe administrar una dosis total de 100 mg en 2 horas. La mayor experiencia disponible es con el siguiente régimen de dosificación:

- 10 mg como un bolo intravenoso durante 1 - 2 minutos,
- 90 mg como una infusión intravenosa durante dos horas.

La dosis total no debe exceder 1.5 mg/Kg. en pacientes con un peso corporal inferior a 65 Kg.

Tratamiento concomitante:

Después del tratamiento con ACTILYSE®, se debe iniciar (o reasumir) la terapia con heparina cuando los valores de aPTT sean menores de dos veces el límite superior normal. La infusión

debe ser ajustada para mantener aPTT entre 50 y 70 segundos (1.5 a 2.5 veces más el valor de referencia).

3. Ataque cerebrovascular agudo (ACV)

La dosis recomendada es infusión de 0,9 mg/Kg. (máximo 90 mg) en un tiempo de 60 minutos con 10% de la dosis total administrado como bolo intravenoso inicial.
El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible dentro de 4.5 horas después de la aparición de síntomas. El efecto del tratamiento es tiempo dependiente, por lo que el tratamiento precoz aumenta la probabilidad de un resultado favorable.

Terapia concomitante:
La seguridad y eficacia de este régimen con administración concomitante de heparina y ácido acetilsalicílico durante las primeras 24 horas después de que los síntomas han comenzado no ha sido investigada suficientemente. Por eso la administración de ácido acetilsalicílico o heparina intravenosa debe ser evitada en las primeras 24 horas después del tratamiento con Actilyse®. Si es requerida heparina para otras indicaciones (por ejemplo en la prevención de trombosis venosa profunda) la dosis no debe exceder 10.000 U.I. por día administrados en forma subcutánea.

INDICACIONES PARA USO:
Bajo condiciones asépticas, se disuelve el polvo seco contenido en un vial de ACTILYSE®, 50 mg con el agua estéril para inyección 50 ml obteniendo una concentración de 1 mg de alteplase por ml.
El volumen de todo el solvente proporcionado debe ser transferido dentro del contenido de un vial de sustancia seca de ACTILYSE®.
Para este propósito una cánula de transferencia es incluida en el paquete de 50 mg. Esta solución debe ser administrada vía intravenosa como se describe arriba.
La preparación reconstituida es una solución clara e incolora a amarilla pálida, antes de la administración se debe inspeccionar visualmente el color y las partículas de la misma.
Una posterior dilución de la solución reconstituida con solución salina fisiológica estéril (0.9 %) por debajo de una concentración mínima de 0.2 mg.
No se recomienda una dilución de la solución reconstituida con agua para inyectables estéril o el uso de soluciones que contengan glúcidos en general (por ej. dextrosa).
ACTILYSE no debe ser administrado junto con otros fármacos (ni siquiera heparina) ni en el mismo equipo de perfusión, ni en la misma vena.

Contraindicaciones:
Como generalidad, para todas las indicaciones ACTILYSE® no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo alteplase a la gentamicina (un residuo traza del proceso de manufactura) o a cualquiera de los excipientes.

Como todos los agentes trombolíticos, para todas las indicaciones en general, el ACTILYSE® no se debe utilizar en los casos en que existe un riesgo elevado de hemorragia, tales como:

- Sangrado significativo presente o dentro de los pasados 6 meses o diátesis hemorrágica conocida.
- Pacientes que reciben anticoagulantes orales, Ej. warfarina sódica (INR> 1,3)
- Cualquier historia de daño del SNC (es decir, neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneana o de columna vertebral).
- Historia o evidencia o sospecha de hemorragia intracraneana incluyendo hemorragia subaracnoidea.
- Hipertensión arterial severa no controlada
- Cirugía mayor o trauma significativo en los últimos 10 días (incluye trauma asociado con el actual infarto de miocardio), trauma reciente de cabeza o cráneo.
- Masaje cardíaco externo traumático reciente (> 2 minutos), parto en los pasados 10 días), punción reciente de un vaso sanguíneo no comprimible (Ej. punción venosa subclavia o yugular)
- Disfunción hepática severa, incluyendo falla hepática, cirrosis, hipertensión portal (várices esofágicas) y hepatitis activa.
- Endocarditis bacteriana, pericarditis
- pancreatitis aguda
- enfermedad ulcerosa gastrointestinal comprobada durante los 3 últimos meses, várices esofágicas.
- aneurismas arteriales, malformaciones arteriales/venosas
- neoplasias con riesgo de sangrado aumentado.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa alteplase o a alguno de sus excipientes.

En el caso de infarto agudo de miocardio y embolismo pulmonar aplican además las siguientes contraindicaciones adicionales:

- ACV hemorrágico o ACV de origen desconocido en cualquier momento.
- ACV isquémico o accidente isquémico transitorio (AIT) en los 6 meses anteriores, excepto ACV isquémico agudo reciente dentro de las 4.5 horas.

En el caso de ACV isquémico agudo se agregan a las anteriores, las siguientes contraindicaciones:

- Síntomas ACV isquémico que comenzaron más de 4.5 horas antes del inicio de la infusión o cuando el tiempo de inicio de los síntomas es desconocido.
- Síntomas de ACV isquémico agudo que hayan mejorado rápidamente o que hayan resultado sólo mínimos, antes del inicio de la infusión.
- ACV severo según la evaluación clínica (por ej. NIHSS > 25) y/o según las técnicas de imagen apropiadas.
- Convulsiones al inicio del ACV.
- Antecedente de ACV previo o traumatismo de cabeza severo, dentro de los últimos 3 meses.

- Combinación de ACV previo y diabetes mellitus.
- Administración de heparina dentro de las 48 horas previas al inicio del ACV con un tiempo de tromboplastina parcial activada (TPTa/KPTT) elevada al momento del inicio.
- Recuento de plaquetas menor a 100,000 / mm3.
- Presión arterial sistólica > 185 o presión arterial diastólica > 110 mm Hg, o necesidad de manejo agresivo (medicación IV) necesario para reducir la presión arterial a estos límites.
- Glucemia < 50 ó > 400 mg/dl.

ACTILYSE® no está indicado para la terapia de ACV en niños y adolescentes menores de 18 años. Para el uso en pacientes mayores de 80 años de edad por favor revise el apartado "precauciones y advertencias especiales".

Precauciones Y Advertencias Especiales:

Las advertencias y precauciones especiales se aplican para el tratamiento del infarto agudo de miocardio, embolia pulmonar aguda y accidente cerebrovascular isquémico agudo

ACTILYSE debe ser usado por médicos experimentados en el uso de tratamientos trombolíticos y con las instalaciones para monitorizar dicho uso.

Como con otros trombolíticos, se recomienda que en todos los casos que se administre ACTILYSE, esté disponible el equipamiento estándar y la medicación para resucitación.

Sangrado

La complicación más comúnmente encontrada durante la terapia con ACTILYSE, es el sangrado. El uso concomitante de anticoagulación con heparina, podría contribuir al sangrado. Dado que la fibrina es lisada durante la terapia con ACTILYSE, puede presentarse sangrado en lugares de punción reciente. Por lo tanto el tratamiento trombolítico requiere atención cuidadosa a todos los posibles lugares de sangrado (incluyendo los de inserción de catéteres, punción arterial y venosa y punción con agujas). Deberá evitarse el uso de catéteres rígidos, inyecciones intramusculares y manipulación no esencial del paciente durante el tratamiento con ACTILYSE.

En caso de presentarse sangrado severo, en particular hemorragia cerebral, el tratamiento fibrinolítico deberá ser interrumpido y la administración concomitante de heparina deberá suspenderse inmediatamente. Deberá considerarse la administración de protamina si la heparina ha sido administrada dentro de las 4 horas previas al inicio de sangrado. En los pocos pacientes que no responden a estas medidas conservadoras, puede estar indicado el uso juicioso de productos de transfusión. La transfusión de crioprecipitado, plasma fresco congelado, y plaquetas deberá ser considerada con reevaluación clínica y de laboratorio luego de cada administración. Un nivel de fibrinógeno de 1 g/L es el objetivo deseado con la infusión de crioprecipitado. También, se deberán considerar agentes antifibrinolíticos.

No se deberá administrar una dosis que pase de 100 mg de ACTILYSE en infarto agudo de miocardio así como en tromboembolismo pulmonar, y de 90 mg en accidente cerebro

vascular isquémico agudo porque ha sido asociado con un aumento en el riesgo de hemorragia intracraneal.
Hasta el momento sólo existe experiencia limitada con el uso de ACTILYSE en niños.
No se ha observado una formación sostenida de anticuerpos a la molécula de rtPA luego del tratamiento.
Hay poca experiencia con la re-administración de ACTILYSE. Si se presenta una reacción anafiláctica, la infusión deberá interrumpirse e indicarse el tratamiento apropiado. Se recomienda monitorización especial para los pacientes que reciben concomitantemente inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ver Reacciones Adversas).
Al igual que con todos los trombolíticos, el uso de la terapia con ACTILYSE tiene que ser evaluado cuidadosamente para balancear el riesgo potencial de sangrado con los beneficios esperados en las siguientes condiciones:

- Inyección intramuscular reciente o traumas recientes menores, tales como biopsias, punción de vasos mayores, masaje cardiaco para resucitación.
- Patologías no mencionadas en las contraindicaciones pero que también inducen un aumento en el riesgo de hemorragias.

Para el tratamiento de infarto agudo de miocardio y embolismo pulmonar agudo se aplican adicionalmente, las siguientes advertencias especiales y precauciones:

- Presión arterial sistólica > 160 mm Hg
- Edad avanzada, lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragia intracerebral. La evaluación riesgo-beneficio se debe llevar a cabo cuidadosamente dado que el beneficio terapéutico también aumenta en los pacientes mayores.

Para el tratamiento de Infarto agudo de miocardio las siguientes precauciones aplican adicionalmente:

Arritmias:
Trombolisis coronaria puede resultar en arritmias asociadas con reperfusión.
Antagonistas de Glicoproteínas IIb/ IIIa
El uso concomitante de antagonistas de la Glicoproteina IIb/IIIa incrementa el riesgo de sangrado.
Tromboembolismo
El uso de trombolíticos puede incrementar el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con trombos del ventrículo izquierdo, (estenosis mitral o fibrilación auricular).

Para el tratamiento de ACV agudo se aplican adicionalmente las siguientes advertencias especiales y precauciones:
El tratamiento debe ser realizado sólo por un médico entrenado y con experiencia en el cuidado neurológico.
Comparado con otras indicaciones, los pacientes con ACV isquémico agudo tratados con ACTILYSE, tienen un mayor riesgo de hemorragia intracraneana ya que el sangrado ocurre predominantemente en el área infartada. Esto se aplica en particular en los siguientes casos:

- Todas las situaciones enumeradas en la sección Contraindicaciones y en general todas las situaciones que involucran un alto riesgo de hemorragia.
- Pequeños aneurismas asintomáticos de los vasos cerebrales.
- Inicio tardío del tiempo de tratamiento.
- Pacientes pre-tratados con ácido acetilsalicílico (AAS) podrían tener un mayor riesgo de hemorragia intracerebral, particularmente si el tratamiento con ACTILYSE se retrasa. No se debería administrar más de 0,9 mg alteplasa (rtPA)/kg de peso (máximo 90 mg), en vista del riesgo aumentado de hemorragia cerebral.
- Los pacientes mayores de 80 años pueden tener aumento del riesgo de hemorragia intracerebral y disminución del beneficio neto del tratamiento comparado con pacientes más jóvenes. Por consiguiente, el uso de ACTILYSE debe sopesarse cuidadosamente contra los riesgos anticipados considerando cada paciente en particular.

El tratamiento no debe iniciarse luego de 4.5 horas posteriores a la aparición de los síntomas, debido a la proporción riesgo/beneficio desfavorable principalmente basada en lo siguiente:

- Los efectos positivos del tratamiento disminuyen con el tiempo.
- Particularmente en pacientes con tratamiento previo con AAS, la tasa de mortalidad aumenta.
- Aumento del riesgo de hemorragia sintomática.

Se requiere monitoreo de la presión arterial (PA) durante la administración del tratamiento y hasta 24 horas después si es necesario; si la PA sistólica es mayor a 180 mmHg o la PA diastólica mayor a 105 mmHg, se recomienda terapia antihipertensiva intravenosa.
El beneficio terapéutico se reduce, en los pacientes que han tenido un ACV previo o en quienes existe diabetes no controlada. La proporción riesgo/beneficio es considerada menos favorable, aunque todavía positiva en estos pacientes.
En pacientes con ACV muy leve, los riesgos superan al beneficio esperado y no deberán ser tratados con ACTILYSE.
Los pacientes con ACV muy severo tienen mayor riesgo de hemorragia intracerebral y muerte, y no deberían ser tratados con ACTILYSE.
Los pacientes con infartos extensos se encuentran en mayor riesgo de un pobre resultado incluyendo hemorragia severa y muerte. En tales pacientes el riesgo/beneficio deberá ser considerado cuidadosamente.
En pacientes con ACV, la probabilidad de un resultado favorable disminuye con el aumento de la edad, el aumento de la severidad del ACV y los niveles de glucemia al momento de la admisión, mientras que la probabilidad de discapacidad severa y muerte o sangrado intracraneal relevante aumenta, independientemente del tratamiento. Los pacientes mayores de 80 años, pacientes con ACV severo (evaluado clínicamente o por técnicas de imágenes apropiadas) y pacientes con glucemia basal < 50 mg/dl o > 400 mg/dl no deberán ser tratados con ACTILYSE.
La reperfusión del área isquémica puede inducir edema cerebral en la zona infartada. Debido al aumento del riesgo de

hemorragia, el tratamiento con inhibidores de agregación plaquetaria no deberá ser iniciado dentro de las primeras 24 horas posteriores a la trombólisis con alteplasa.

Hasta el momento, sólo hay experiencia limitada con el uso de Actilyse en los niños.

Interacciones Medicamentosas:

No se han realizado estudios de interacción de ACTILYSE® concomitantemente con productos comúnmente utilizados en el manejo de infarto agudo de miocardio.

El riesgo de hemorragia antes, durante, o después del tratamiento con ACTILYSE®, se puede incrementar con el uso de medicamentos que afectan la coagulación o alteran la función plaquetaria.

La terapia concomitante con inhibidores de la ECA puede incrementar el riesgo de presentar reacciones anafilactoides. Como se describe en casos en una relativa gran proporción de pacientes que recibieron IECA concomitantemente.

Embarazo Y Lactancia:

La experiencia con el uso de ACTILYSE® durante el embarazo y lactancia es muy limitada. En casos de una enfermedad aguda que ponga en peligro la vida, se debe evaluar el beneficio contra el riesgo potencial. No es sabido si el alteplase es excretado en la leche materna.

Efectos sobre la habilidad para conducir y operar maquinas:

No aplicable

Efectos Secundarios:

Indicaciones de infarto de miocardio, embolismo pulmonar agudo y ACV:

La reacción adversa más frecuente asociada con ACTILYSE® es el sangrado (>1:100, ≤ 1:10: sangrado mayor; >1:10: cualquier hemorragia) que da como resultado una caída en los valores del hematocrito y/o hemoglobina. La hemorragia en cualquier cavidad del organismo puede ocurrir y puede resultar en situaciones que pueden amenazar la vida, ocasionar incapacidad permanente o la muerte.

Los tipos de sangrados asociados con la terapia trombolítica se pueden dividir en dos amplias categorías:

- sangrado superficial, normalmente por punciones o por vasos sanguíneos lesionados.
- sangrados internos en cualquier sitio o cavidad del cuerpo.

Puede asociarse con síntomas neurológicos hemorrágicos intracraneales, tales como somnolencia, afasia, hemiparesia, convulsión.

La clasificación de la embolización de cristales de colesterol, la cual no fue observada en la población de los estudios clínicos, fue basada en reportes espontáneos.
El número de pacientes tratados en estudios clínicos con la indicación de embolismo pulmonar y ACV (dentro del tiempo de ventana 0-4.5 horas) es muy pequeño en comparación al número de pacientes en el estudio arriba mencionado para infarto de miocardio. Por eso las pequeñas diferencias numéricas observadas en comparación con el número en infarto de miocardio fueron presumiblemente atribuibles al tamaño pequeño de la muestra. A excepción de la hemorragia intracraneana como efecto colateral en la indicación de ACV como también para arritmias de reperfusión en la indicación de infarto de miocardio no hay razón médica para asegurar que el perfil cualitativo como cuantitativo de los efectos colaterales de ACTILYSE® en la indicación de embolismo pulmonar y ACV sea diferente del perfil en la indicación de infarto de miocardio.

Desórdenes del Sistema Inmune:
Reacciones anafilactoides las cuales son por lo general leves, pero pueden ser amenazantes para la vida en casos aislados.
Ellas pueden aparecer como

- Rash,
- Urticaria,
- Broncoespasmo,
- Angioedema,
- Hipotensión,
- Shock o cualquier otro síntoma asociado con hipersensibilidad.

Si ellas ocurren, terapia convencional anti-alérgica debe ser iniciada. En estos casos una alta relativa proporción de pacientes estuvo recibiendo concomitantemente inhibidores de la ECA. No se conocen reacciones anafilácticas (IgE mediadas) contra Actilyse®. La formación de un anticuerpo transitorio al Actilyse ha sido observada en casos raros y con bajos títulos, pero una relevancia clínica a este hallazgo no pudo ser establecida.

Desórdenes Oculares:
Hemorragia ocular

Desórdenes cardiacos:
Hemorragia pericárdica

Desórdenes vasculares:

- Hemorragia (como un hematoma).
- Embolismo (embolisación trombótica), la cual puede llevar a consecuencias correspondientes en los órganos implicados
- Sangrado de órganos parenquimatosos como
  - Hemorragia hepática
  - Hemorragia pulmonar

Desórdenes Respiratorios, torácicos y desórdenes mediastinales:

Hemorragia del tracto respiratorio, como:

- Hemorragia faríngea
- Hemoptisis
- Epistaxis

Desórdenes Gastrointestinales:
Hemorragia gastrointestinal como:

- hemorragia gástrica
- úlcera gástrica hemorrágica
- hemorragia rectal
- hematemesis
- melenas
- hemorragia bucal
- Sangrado gingival

Hemorragia retroperitoneal asi como Hematoma retroperitoneal

- Nausea
- Vomito.
- Las nauseas y el vomito pueden ocurrir tambien como manifestaciones del infarto agudo del miocardio.

Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos:
Equimosis

Desórdenes Renales y urinarios:
Hemorragia urogenital como:

- Hematuria
- Hemorragia del tracto urinario

Desordenes generales y condiciones en el sitio de administración:
Sangrado en los lugares de inyección o punción tales como hematoma en el sitio del catéter, hemorragia en el sitio del catéter, hemorragia en el sitio de punción.

Investigaciones:

- Disminución de la presión sanguínea
- Incremento de la temperatura corporal

Daños y envenenamientos en complicaciones del procedimiento:

- Embolia grasa, el cual puede llevar a consecuencias correspondientes en los órganos que concierne.

Procedimientos médicos y quirúrgicos:

- Completa transfusión de sangre.

En la indicación de Infarto de Miocardio:

Desordenes cardíacos:
Arritmias de reperfusión como son:

- Arritmia
- Extrasístoles
- fibrilación auricular
- bloqueo aurículoventricular de grado I hasta completo

- bradicardia
- taquicardia
- arritmia ventricular
- fibrilación
- taquicardia ventricular ocurren en muy cercana relación temporal bajo el tratamiento con ACTILYSE®.

Las arritmias de reperfusión pueden generar un arresto cardiaco, las que pueden comprometer la vida y pueden requerir del uso de terapias convencionales anti-arritmicas.

En la Indicación de Infarto de miocardio y embolismo pulmonar:

Desordenes del sistema nervioso:
Hemorragia intracraneal como:

- Hemorragia cerebral
- Hematoma cerebral
- Ataque cerebrovascular hemorrágico
- Ataque cerebrovascular con transformación hemorrágica
- Hematoma intracraneal
- Hemorragia sub- aracnoidea

En la indicación de ACV isquémico agudo:

Desórdenes de Sistema Nervioso:
Hemorragia intracraneal como:

- Hemorragia cerebral
- Hematoma cerebral
- Ataque cerebrovascular hemorrágico
- Ataque cerebrovascular con transformación hemorrágica
- Hematoma intracraneal
- Hemorragia sub- aracnoidea.

Las hemorragias intracerebrales sintomáticas representan el mayor evento adverso. (Hasta 10% de los pacientes). Sin embargo esto no había mostrado un incremento sobre toda la mortalidad o morbilidad.

Incompatibilidades:

La solución de reconstitución debe ser diluida, con solución salina fisiológica estéril (0.9%) mayor a una mínima concentración de 0.2 mg de alteplase por ml así ocurra turbidez de la solución reconstituida podrá no ser excluida.

Más allá de la solución con agua estéril para inyecciones o el uso de soluciones con carbohidratos no es recomendado debido al incremento en formación de turbidez en la solución reconstituida.

ACTILYSE® no debe ser mezclado con otros medicamentos, ni en el mismo vial de infusión, ni por la misma línea venosa (ni aún con heparina).

Precauciones Especiales Para Almacenamiento

Proteger de la luz la sustancia liofilizada.

Almacenar a temperatura inferior a 30°C (Zonas climáticas III Y IV) ó inferior 25°C (Zonas Climáticas I Y II).

Solución Reconstituida
La solución preparada se puede almacenar en un refrigerador hasta 24 horas y hasta 8 horas a temperaturas que no excedan los 30°C. (Zonas Climáticas III Y IV) ó 25°C (Zonas climáticas I Y II).

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente después de su preparación. Si no es usado inmediatamente, los tiempos de almacenaje del material en uso y las condiciones antes del uso son de responsabilidad del usuario y deberían no ser mayores de 24 horas a temperaturas entre 2-8° C.

Presentación:
Caja con 2 frascos viales con liofilizado de 50 mg c/u, más dos frascos viales con 50 ml de agua para inyección c/u, 2 cánulas e inserto. (Reg. INVIMA 2008M-010394 R2).

¡Almacenar en un lugar seguro; fuera del alcance de los niños!

Mayor información disponible a solicitud del cuerpo médico.

BOEHRINGER INGELHEIM S.A.