

ACTILYSE® 50mg

Alteplasa

Polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión

**1. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada 1 vial de polvo contiene:

50 mg de alteplasa (correspondientes a 29.000.000 UI)

La alteplasa es producida mediante la técnica de ADN recombinante, utilizando una línea celular ovárica de hámster chino. La actividad específica de la alteplasa, patrón de referencia interno, es de 580.000 UI/mg. Esto ha sido confirmado por comparación con el segundo patrón internacional de la OMS para t-PA. La especificación para la actividad específica de la alteplasa es de 522.000 a 696.000 UI/mg.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección Lista de Excipientes.

2. DATOS CLÍNICOS**2.1 Indicaciones terapéuticas**Tratamiento trombolítico en el infarto agudo de miocardio

- Régimen de dosificación de 90 minutos (acelerado) (ver sección Posología y forma de administración): para pacientes en los cuales el tratamiento puede iniciarse dentro de las 6 horas después de la presentación de los síntomas.
- Régimen de dosificación de 3 horas (ver sección Posología y forma de administración): para pacientes en los cuales el tratamiento puede iniciarse entre las 6 y 12 horas después de la presentación de los síntomas, siempre que el diagnóstico esté claramente confirmado.

ACTILYSE ha demostrado reducir la mortalidad al cabo de 30 días en pacientes con infarto agudo de miocardio.

Tratamiento trombolítico en embolia pulmonar aguda masiva con inestabilidad hemodinámica

El diagnóstico deberá ser confirmado, siempre que sea posible, mediante medios objetivos como p.ej. angiografía pulmonar o procedimientos no invasivos como la gammagrafía isotópica pulmonar. No hay evidencia de efectos positivos sobre la mortalidad y morbilidad tardía relacionadas con la embolia pulmonar.

Tratamiento fibrinolítico del ictus isquémico agudo

El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible dentro de las 4,5 horas después de la presentación de los síntomas de ictus y después de la exclusión de hemorragia intracraneal mediante técnicas de imagen apropiadas (p. ej. tomografía computarizada craneal u otros métodos de diagnóstico por imagen sensibles a la presencia de hemorragia). El efecto del tratamiento es dependiente del tiempo; por tanto, un tratamiento temprano aumenta la probabilidad de un desenlace favorable.

2.2 Posología y forma de administración

ACTILYSE debe administrarse tan pronto como sea posible después de la presentación de los síntomas. Se aplican las siguientes instrucciones de dosificación.

Infarto agudo de miocardio*Posología*

a) Régimen de dosificación de 90 minutos (acelerado) para pacientes con infarto agudo de miocardio, en los cuales pueda iniciarse el tratamiento dentro de las 6 horas después de la presentación de los síntomas.

En pacientes con un peso corporal ≥ 65 kg:

	Volumen a administrar en función de la concentración de alteplasa	
	1 mg/mL	2 mg/mL
15 mg en forma de bolo intravenoso, inmediatamente seguido de	15 mL	7,5 mL
50 mg en forma de perfusión intravenosa a velocidad constante durante los primeros 30 minutos, inmediatamente seguido de	50 mL	25 mL
35 mg en forma de perfusión intravenosa a velocidad constante durante 60 minutos, hasta una dosis máxima total de 100 mg	35 mL	17,5 mL

En pacientes con un peso corporal < 65 kg, la dosis total debe ajustarse al peso de la siguiente forma:

	Volumen a administrar en función de la concentración de alteplasa	
	1 mg/mL	2 mg/mL
15 mg en forma de bolo intravenoso, inmediatamente seguido de	15 mL	7,5 mL
0,75 mg/kg de peso corporal (p.c.) en forma de perfusión intravenosa a velocidad constante durante los primeros 30 minutos, inmediatamente seguido de	0,75 mL/kg p.c.	0,375 mL/kg p.c.
0,5 mg/kg de peso corporal (p.c.) en forma de perfusión intravenosa a velocidad constante durante 60 minutos	0,5 mL/kg p.c.	0,25 mL/kg p.c.

b) Régimen de dosificación de 3 horas para pacientes con infarto agudo de miocardio en los cuales pueda iniciarse el tratamiento entre las 6 y 12 horas después de la presentación de los síntomas. En pacientes con un peso corporal ≥ 65 kg:

	Volumen a administrar en función de la concentración de alteplasa	
	1 mg/mL	2 mg/mL
10 mg en forma de bolo intravenoso, inmediatamente seguido de	10 mL	5 mL
50 mg en forma de perfusión intravenosa a velocidad constante durante la primera hora, inmediatamente seguido de	50 mL	25 mL
40 mg en forma de perfusión intravenosa a velocidad constante durante dos horas, hasta una dosis máxima total de 100 mg	40 mL	20 mL

En pacientes con un peso corporal < 65 kg:

	Volumen a administrar en función de la concentración de alteplasa	
	1 mg/mL	2 mg/mL
10 mg en forma de bolo intravenoso, inmediatamente seguido de	10 mL	5 mL
una perfusión intravenosa a velocidad constante durante 3 horas hasta una dosis máxima total de 1,5 mg/kg p.c.	1,5 mL/kg p.c.	0,75 mL/kg p.c.

Tratamiento coadyuvante: Se recomienda tratamiento antitrombótico coadyuvante en cumplimiento con las guías internacionales actuales para el tratamiento de pacientes con infarto de miocardio con elevación del ST.

Forma de administración

La solución reconstituida debe administrarse por vía intravenosa y es para uso inmediato. Los viales de 2 mg de alteplasa no están indicados para ser usados en esta indicación. Para instrucciones previas a la reconstitución/administración, ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

Embolia pulmonar aguda masiva

Posología

En pacientes con un peso corporal \geq 65 kg:

Debe administrarse una dosis total de 100 mg de alteplasa en 2 horas. El siguiente régimen de dosificación es con el que se tiene mayor experiencia:

	Volumen a administrar en función de la concentración de alteplasa	
	1 mg/mL	2 mg/mL
10 mg en forma de bolo intravenoso durante 1-2 minutos, inmediatamente seguido de	10 mL	5 mL
90 mg como perfusión intravenosa a velocidad constante durante 2 horas hasta una dosis máxima total de 100 mg	90 mL	45 mL

En pacientes con un peso corporal < 65 kg:

	Volumen a administrar en función de la concentración de alteplasa	
	1 mg/mL	2 mg/mL
10 mg en forma de bolo intravenoso durante 1-2 minutos, inmediatamente seguido de	10 mL	5 mL
una perfusión intravenosa a velocidad constante durante 2 horas hasta una dosis máxima total de 1,5 mg/kg p.c.	1,5 mL/kg p.c.	0,75 mL/kg p.c.

Tratamiento coadyuvante: Después del tratamiento con ACTILYSE debe iniciarse (o reanudarse) un tratamiento con heparina si los valores aPTT son inferiores al doble del límite superior normal. La perfusión debe ajustarse para mantener los valores de aPTT en el rango de 50 – 70 segundos (de 1,5 a 2,5 veces el valor de referencia).

Forma de administración

La solución reconstituida debe administrarse por vía intravenosa y es para uso inmediato. Los viales de 2 mg de alteplasa no están indicados para ser usados en esta indicación. Para instrucciones previas a la reconstitución/administración, ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

Ictus isquémico agudo

El tratamiento solo debe ser realizado bajo la responsabilidad y supervisión de un médico entrenado y con experiencia en cuidados neurovasculares (ver secciones Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de empleo).

El tratamiento con ACTILYSE debe iniciarse tan pronto como sea posible dentro de las 4,5 horas desde la presentación de los síntomas (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Más allá de las 4,5 horas después de la presentación de los síntomas de ictus hay una relación beneficio/riesgo negativa asociada al tratamiento con ACTILYSE y no se debe administrar (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

Posología

La dosis recomendada total es de 0,9 mg de alteplasa/kg de peso corporal (hasta un máximo de 90 mg) empezando con un 10% de la dosis total en forma de bolo intravenoso inicial, inmediatamente seguido del resto de la dosis total perfundida por vía intravenosa durante 60 minutos.

TABLA DE DOSIFICACIÓN PARA ICTUS ISQUÉMICO AGUDO			
Utilizando la concentración estándar recomendada de 1 mg/mL el volumen (mL) a administrar es igual al valor de dosis recomendado (mg)			
Peso (kg)	Dosis Total (mg)	Dosis Bolo (mg)	Dosis Perfusión*
40	36,0	3,6	32,4
42	37,8	3,8	34,0
44	39,6	4,0	35,6
46	41,4	4,1	37,3
48	43,2	4,3	38,9
50	45,0	4,5	40,5
52	46,8	4,7	42,1
54	48,6	4,9	43,7
56	50,4	5,0	45,4
58	52,2	5,2	47,0
60	54,0	5,4	48,6
62	55,8	5,6	50,2
64	57,6	5,8	51,8
66	59,4	5,9	53,5
68	61,2	6,1	55,1
70	63,0	6,3	56,7

72	64,8	6,5	58,3
74	66,6	6,7	59,9
76	68,4	6,8	61,6
78	70,2	7,0	63,2
80	72,0	7,2	64,8
82	73,8	7,4	66,4
84	75,6	7,6	68,0
86	77,4	7,7	69,7
88	79,2	7,9	71,3
90	81,0	8,1	72,9
92	82,8	8,3	74,5
94	84,6	8,5	76,1
96	86,4	8,6	77,8
98	88,2	8,8	79,4
100+	90,0	9,0	81,0

*administrado a una concentración de 1mg/mL durante 60 min a una velocidad de perfusión constante.

Tratamiento coadyuvante: La seguridad y eficacia de este régimen con la administración concomitante de heparina o inhibidores de la agregación plaquetaria como el ácido acetilsalicílico durante las primeras 24 horas después de la presentación de los síntomas no han sido suficientemente investigadas. Por lo tanto, la administración de heparina intravenosa o inhibidores de la agregación plaquetaria como el ácido acetilsalicílico debe evitarse en las primeras 24 horas después del tratamiento con ACTILYSE debido a un riesgo de hemorragia aumentado. Si se requiere heparina para otras indicaciones (p.ej. prevención de la trombosis venosa profunda) la dosis no debe exceder las 10.000 UI por día, administrada por vía subcutánea.

Forma de administración

La solución reconstituida debe administrarse por vía intravenosa y es para uso inmediato. Los viales de 2 mg de alteplasa no están indicados para ser usados en esta indicación. Para instrucciones previas a la reconstitución/administración, ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

Población pediátrica

La experiencia con el uso de ACTILYSE en niños y adolescentes es limitada. ACTILYSE está contraindicado en el tratamiento del ictus isquémico agudo en niños y adolescentes menores de 16 años (ver sección Contraindicaciones). La dosis en adolescentes entre 16 y 17 años es la misma que para los adultos (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo para ver las recomendaciones de las técnicas de imagen previas que se deben utilizar).

2.3 Contraindicaciones

Por lo general, en todas las indicaciones, ACTILYSE no se debe administrar a pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo alteplasa, a la gentamicina (una traza residual del proceso de fabricación) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Lista de excipientes.

Contraindicaciones en caso de infarto agudo de miocardio, embolia pulmonar aguda masiva e ictus isquémico agudo:

ACTILYSE está contraindicado en casos en los que existe un alto riesgo de hemorragia como p.ej.:

- trastorno hemorrágico significativo actual o durante los últimos 6 meses
- diátesis hemorrágica conocida

- pacientes que reciben tratamiento efectivo con anticoagulantes orales, p.ej. warfarina sódica (INR > 1,3) (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)
- hemorragia grave o peligrosa manifiesta o reciente
- sospecha o historia conocida de hemorragia intracraneal
- sospecha de hemorragia subaracnoidea o trastorno después de una hemorragia subaracnoidea por aneurisma
- cualquier historia de lesión del sistema nervioso central (es decir, neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o espinal)
- masaje cardíaco externo traumático reciente (menos de 10 días), parto obstétrico reciente, punción reciente de un vaso sanguíneo no comprimible (p.ej. punción de la vena yugular o subclavia)
- hipertensión arterial grave no controlada
- endocarditis bacteriana, pericarditis
- pancreatitis aguda
- enfermedad gastrointestinal ulcerativa documentada durante los últimos 3 meses, varices esofágicas, aneurismas arteriales, malformaciones venosas/arteriales
- neoplasia con riesgo de hemorragia aumentado
- enfermedad hepática grave, incluyendo insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal (varices esofágicas) y hepatitis activa
- cirugía mayor o traumatismo importante en los últimos 3 meses

Contraindicaciones adicionales en el infarto agudo de miocardio:

- cualquier historia conocida de ictus hemorrágico o ictus de origen desconocido
- historia conocida de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio (AIT) en los 6 meses anteriores, excepto ictus isquémico agudo actual durante las 4,5 horas anteriores.

Contraindicaciones adicionales en la embolia pulmonar aguda masiva:

- cualquier historia conocida de ictus hemorrágico o ictus de origen desconocido
- historia conocida de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio (AIT) en los 6 meses anteriores, excepto ictus isquémico agudo actual durante las 4,5 horas anteriores.

Contraindicaciones adicionales en el ictus isquémico agudo:

- síntomas de accidente isquémico que empiezan más de 4,5 horas antes del inicio de la perfusión o síntomas para los cuales se desconoce la hora del inicio y ésta puede ser potencialmente superior a las 4,5 horas (ver sección Propiedades farmacodinámicas)
- déficit neurológico leve o síntomas de rápida mejora antes del inicio de la perfusión
- ictus grave evaluado clínicamente (p.ej. NIHSS > 25) y/o por técnicas de imagen apropiadas
- convulsiones al inicio del ictus
- evidencia de una hemorragia intracraneal en la TC
- síntomas que sugieran hemorragia subaracnoidea, incluso con TC normal
- administración de heparina dentro de las 48 horas previas y un tiempo de trombolitina que exceda el límite superior normal
- pacientes con cualquier historia previa de ictus y diabetes concomitante
- ictus previo en los últimos 3 meses
- recuento plaquetar inferior a 100.000/mm³
- presión sanguínea sistólica > 185 mm Hg o presión sanguínea diastólica > 110 mm Hg, o controles agresivos (farmacoterapia intravenosa) necesarios para reducir la presión sanguínea a estos límites
- niveles de glucosa en sangre < 50 mg/dL ó > 400 mg/dL (< 2,8mM o > 22,2 mM).

Uso en niños y adolescentes

ACTILYSE no está indicado en el tratamiento del ictus isquémico agudo en niños menores de 16 años (para adolescentes de 16 años o mayores, ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

El tamaño de envase adecuado del producto alteplasa debe escogerse cuidadosamente y de acuerdo con el uso previsto. El vial de 2 mg de alteplasa no está indicado para utilizarse en infarto agudo de miocardio, embolia pulmonar aguda masiva o ictus isquémico agudo (debido al riesgo de infradosificación masiva). Solamente los viales de 10 mg, 20 mg o 50 mg están indicados para su utilización en estas indicaciones.

El tratamiento trombolítico/fibrinolítico requiere una monitorización adecuada. ACTILYSE debe ser utilizado solo bajo la responsabilidad y seguimiento de médicos entrenados y con experiencia en la administración de tratamiento trombolítico y con los medios para monitorizar esta administración. Se recomienda que cuando se administre ACTILYSE esté disponible en todos los casos un equipo de reanimación estándar y farmacoterapia.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad inmunomediada asociadas a la administración de ACTILYSE pueden ser provocadas por el principio activo alteplasa, la gentamicina (una traza residual del proceso de fabricación) o alguno de los excipientes. Tras el tratamiento no se ha observado formación sostenida de anticuerpos para la molécula del activador recombinante de plasminógeno tisular humano. No hay experiencia sistemática con la readministración de ACTILYSE.

También existe riesgo de reacciones de hipersensibilidad mediadas por un mecanismo no inmunitario.

El angioedema constituye la reacción de hipersensibilidad más frecuente notificada con ACTILYSE. Este riesgo puede aumentar en la indicación de ictus isquémico agudo y/o por el tratamiento concomitante con inhibidores del ECA (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Los pacientes tratados para cualquier indicación autorizada se deben vigilar por si presentan angioedema durante y hasta las 24 h siguientes a la perfusión.

Si se presenta una reacción de hipersensibilidad grave (p. ej. angioedema), se debe suspender la perfusión e iniciar de inmediato un tratamiento adecuado. Esto puede incluir intubación.

Hemorragias

La complicación más común encontrada durante el tratamiento con ACTILYSE es la hemorragia. El uso concomitante de anticoagulación con heparina puede contribuir a la hemorragia. Como la fibrina se lisa durante el tratamiento con ACTILYSE, puede producirse hemorragia procedente de lugares de punción recientes. Por lo tanto, el tratamiento trombolítico requiere una atención cuidadosa de todos los posibles lugares de sangrado (incluidos los provocados por la inserción del catéter, el corte de acceso arterial y venoso y la punción con aguja). Debe evitarse el uso de catéteres rígidos, inyecciones intramusculares y el manejo no esencial del paciente durante el tratamiento con ACTILYSE. Si se produce una hemorragia potencialmente peligrosa, en particular hemorragia cerebral, debe interrumpirse el tratamiento fibrinolítico y la administración concomitante de heparina se debe interrumpir inmediatamente. Sin embargo, por regla general, no es necesario sustituir los factores de coagulación debido a la corta vida media y al efecto mínimo sobre los factores de la coagulación sistémicos. La mayoría de los pacientes que presentan hemorragia pueden controlarse mediante interrupción del tratamiento trombolítico y anticoagulante, reemplazo del volumen y aplicación de presión manual a un vaso comprimible. Debe considerarse la administración de protamina

si se ha administrado heparina dentro de las 4 horas después de la presentación de la hemorragia. Puede indicarse el uso racional de productos de transfusión en los pocos pacientes que no respondan a estas medidas conservadoras. Después de cada administración debe realizarse una reevaluación mediante análisis clínicos y de laboratorio, para considerar la necesidad de transfundir crioprecipitado, plasma congelado reciente y plaquetas. Con perfusión de crioprecipitado es deseable alcanzar un nivel de fibrinógeno de 1 g/l. Como última alternativa se dispone de agentes antifibrinolíticos.

El riesgo de hemorragia intracraneal es mayor en pacientes de edad avanzada, por lo tanto en estos pacientes debe valorarse cuidadosamente la relación beneficio/riesgo.

Como con todos los agentes trombolíticos, el beneficio terapéutico esperado debe ponderarse cuidadosamente frente al posible riesgo, especialmente en pacientes con:

- traumatismos menores recientes, como biopsias, punciones de vasos mayores, inyecciones intramusculares, masaje cardíaco para reanimación
- trastornos con un mayor riesgo de hemorragia no mencionados en la sección Contraindicaciones.

Pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral:

Se puede considerar el uso de ACTILYSE cuando la dosis o el tiempo transcurrido desde la última toma del tratamiento anticoagulante hacen que la eficacia residual sea poco probable confirmada por las pruebas de actividad anticoagulante apropiadas para los correspondientes medicamentos que no muestran actividad clínicamente relevante sobre el sistema de coagulación (p. ej. INR \leq 1,3 para los antagonistas de la vitamina K u otras pruebas pertinentes para otros anticoagulantes orales que están dentro del correspondiente límite superior de lo normal).

Advertencias y precauciones especiales adicionales en el infarto agudo de miocardio y en la embolia pulmonar aguda masiva:

No debe administrarse una dosis superior a 100 mg de alteplasa debido a que ha sido asociada con un incremento adicional de hemorragias intracraneales. Debe procederse con especial cuidado, para asegurar que la dosis de alteplasa que se perfunde corresponda a la descrita en la sección Posología y forma de administración.

El beneficio terapéutico esperado debe ser ponderado cuidadosamente frente al posible riesgo, especialmente en pacientes con la presión sanguínea sistólica > 160 mm Hg (ver la sección Contraindicaciones) y de edad avanzada que pueden aumentar el riesgo de hemorragia intracerebral. Como el beneficio terapéutico también es positivo en pacientes de edad avanzada, la evaluación del beneficio-riesgo se debe realizar cuidadosamente.

Antagonistas GPIIb/IIIa

El uso concomitante de antagonistas GPIIb/IIIa aumenta el riesgo de hemorragia.

Advertencias y precauciones especiales adicionales en el infarto agudo de miocardio

Arritmias:

La trombólisis coronaria puede provocar arritmia asociada a la reperfusión.

Las arritmias por reperfusión pueden provocar un paro cardíaco, pueden ser potencialmente mortales y pueden requerir el uso de tratamientos antiarrítmicos convencionales.

Tromboembolismo:

El uso de trombolíticos puede aumentar el riesgo de acontecimientos tromboembólicos en pacientes con trombo izquierdo del corazón, por ejemplo, estenosis mitral o fibrilación auricular.

Advertencias y precauciones especiales adicionales en el ictus isquémico agudo:

Precauciones especiales de empleo:

El tratamiento solo debe ser realizado bajo la responsabilidad y supervisión de un médico entrenado y con experiencia en cuidados neurovasculares. Para verificar la indicación a tratar, las medidas de diagnóstico remoto se pueden considerar adecuadas (ver sección Indicaciones terapéuticas).

Advertencias especiales/condiciones con una relación beneficio/riesgo reducida:

La hemorragia intracerebral representa la principal reacción adversa en el tratamiento del ictus isquémico agudo (hasta el 15% de los pacientes sin ningún aumento de la mortalidad global y sin ningún aumento relevante de la mortalidad global y discapacidad grave combinada, por ejemplo, puntuación 5 y 6 en la Escala de Rankin modificada [modified Rankin Scale, mRS]).

Comparado con otras indicaciones, los pacientes con ictus isquémico agudo tratados con ACTILYSE tienen un riesgo marcadamente aumentado de hemorragia intracraneal, ya que la hemorragia tiene lugar principalmente en el área del infarto. Esto es aplicable en particular a los casos siguientes:

- todas las situaciones enumeradas en la sección Contraindicaciones y en general todas las situaciones que conlleven alto riesgo de hemorragia.
- a medida que aumenta el tiempo desde la aparición de los síntomas del ictus y el inicio del tratamiento, el beneficio clínico neto disminuye. Por tanto, no se debe retrasar la administración de ACTILYSE.
- pacientes pre-tratados con ácido acetilsalicílico (AAS) pueden tener un mayor riesgo de hemorragia intracerebral, sobre todo si se retrasa el tratamiento con ACTILYSE.
- Comparado con pacientes más jóvenes, los pacientes de edad avanzada (más de 80 años) pueden tener un resultado algo peor independientemente del tratamiento. También son más propensos a sufrir ictus más graves que se asocian con un mayor riesgo absoluto de hemorragia intracerebral cuando se los trombolisa en comparación con ictus más leves cuando se los trombolisa o con pacientes no trombolisados. Aunque los datos disponibles indican que el beneficio neto de ACTILYSE en pacientes de más de 80 años es menor comparado con pacientes más jóvenes, ACTILYSE se puede usar en pacientes de más de 80 años en base al beneficio-riesgo individual (ver la sección Propiedades farmacodinámicas). Los pacientes de edad avanzada se deben seleccionar muy cuidadosamente teniendo en cuenta tanto la salud general como el estado neurológico.
- El beneficio terapéutico se reduce en pacientes con un ictus previo (ver también la sección Contraindicaciones) o en los cuales se conoce una diabetes no controlada, de este modo la relación beneficio/riesgo se considera menos favorable pero todavía positiva para estos pacientes.
- En pacientes con ictus muy leve, los riesgos superan el beneficio esperado (ver la sección Contraindicaciones).
- Los pacientes con ictus muy grave presentan un riesgo mayor de hemorragia intracerebral y muerte y no se deben tratar (ver la sección Contraindicaciones).
- Los pacientes con infartos extensos presentan un mayor riesgo de resultados insatisfactorios, incluyendo hemorragia grave y muerte. En estos pacientes, se debe considerar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo.
- En los pacientes con ictus la probabilidad de un buen desenlace disminuye con un mayor tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento, al aumentar la edad, al aumentar la severidad del ictus y con los niveles de glucosa en sangre altos en el momento del ingreso, mientras que la probabilidad de discapacidad grave y muerte o hemorragias intracraneales sintomáticas aumenta, independientemente del tratamiento.

El tratamiento no debe iniciarse más de 4,5 horas después de la aparición de los síntomas debido a una relación beneficio/riesgo desfavorable basada principalmente en lo siguiente:

- los efectos positivos del tratamiento disminuyen con el tiempo
- la tasa de mortalidad aumenta particularmente en pacientes con tratamiento con AAA previo
- riesgo incrementado de hemorragia sintomática

Monitorización de la presión sanguínea

La monitorización de la presión sanguínea durante la administración del tratamiento y hasta 24 horas después parece justificada; también se recomienda un tratamiento antihipertensivo por vía intravenosa si la presión sistólica es > 180 mm Hg o la presión diastólica es > 105 mm Hg.

Otras advertencias especiales

La reperfusión del área isquémica puede inducir a edema cerebral en la zona del infarto. Debido a un riesgo aumentado de hemorragia, el tratamiento con inhibidores de la agregación plaquetaria no debe iniciarse dentro de las primeras 24 horas después de la trombolisis con alteplasa.

Población pediátrica

Hasta el momento, solo se dispone de experiencia limitada sobre el uso de ACTILYSE en niños y adolescentes.

Cuando se considere el uso de ACTILYSE para el tratamiento del ictus isquémico agudo en adolescentes de 16 años o mayores cuidadosamente seleccionados, se debe sopesar la relación beneficio/riesgo de forma individual y discutirse con el paciente y el padre/tutor, según corresponda. Los adolescentes de 16 años o mayores deben ser tratados de acuerdo con las instrucciones de uso del prospecto para la población adulta después de la obtención de imágenes mediante técnicas apropiadas para descartar falsos ictus y confirmar la oclusión arterial correspondiente al déficit neurológico (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

2.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones con ACTILYSE y medicamentos comúnmente administrados en pacientes con infarto agudo de miocardio.

Fármacos que afectan la función de coagulación/plaquetas

El riesgo de hemorragia aumenta si se administran derivados cumarínicos, anticoagulantes orales, inhibidores de la agregación plaquetaria, heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular (LMWH) u otras sustancias activas que interfieran con la coagulación (antes, durante o dentro de las primeras 24 horas después del tratamiento con ACTILYSE) (ver sección Contraindicaciones).

Inhibidores del ECA

El tratamiento concomitante con inhibidores del ECA puede aumentar el riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

El uso concomitante de antagonistas GPIIb/IIIa aumenta el riesgo de hemorragia.

2.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos relativos al uso de ACTILYSE en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales realizados con alteplasa con dosis superiores a las de los humanos mostraron inmadurez fetal y/o embriotoxicidad, secundario a la actividad farmacológica conocida del medicamento. Alteplasa no se considera teratogénica (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

En caso de una enfermedad aguda que supone un riesgo para la vida del paciente, debe evaluarse el beneficio frente al riesgo potencial.

Lactancia

Se desconoce si la alteplasa se excreta en la leche materna.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos de fertilidad para ACTILYSE. Estudios en animales realizados con alteplasa no mostraron ningún efecto adverso en fertilidad (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

2.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

2.8 Reacciones adversas

La reacción adversa más frecuente asociada a ACTILYSE es la hemorragia en diferentes formas con un descenso en los valores de hematocrito y/o hemoglobina.

Las reacciones adversas detalladas a continuación se enumeran según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas. Las frecuencias se definen según las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

A excepción de la hemorragia intracerebral/intracraneal como reacción adversa en la indicación ictus y de las arritmias de reperfusión en la indicación infarto agudo de miocardio, no existe ninguna razón médica para suponer que el perfil cualitativo y cuantitativo de reacciones adversas de ACTILYSE en las indicaciones embolia pulmonar aguda masiva e ictus isquémico agudo sea diferente del perfil en la indicación infarto agudo de miocardio.

Tabla 1 Reacciones adversas en infarto agudo de miocardio, embolia pulmonar aguda masiva e ictus isquémico agudo.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
Hemorragia	
muy frecuentes	la hemorragia intracerebral representa la reacción adversa principal en el tratamiento del ictus isquémico agudo todas las hemorragias incluidas las de esta tabla, por ejemplo, hemorragia intracraneal y no intracraneal

frecuentes	<p>hemorragia intracerebral (como hemorragia cerebral, hematoma cerebral, ictus hemorrágico, transformación hemorrágica del ictus, hematoma intracraneal, hemorragia subaracnoidea) en el tratamiento del infarto agudo de miocardio y embolia pulmonar aguda masiva</p> <p>hemorragia faríngea</p> <p>hemorragia gastrointestinal (como hemorragia gástrica, úlcera gástrica sangrante, hemorragia rectal, hematemesis, melena, hemorragia bucal, hemorragia gingival)</p> <p>equimosis</p> <p>hemorragia urogenital (como hematuria, hemorragia del tracto urinario)</p> <p>hemorragia en el lugar de inyección (hemorragia en el lugar de punción, hematoma en el lugar de inserción de catéter, hemorragia en el lugar de inserción de catéter)</p>
poco frecuentes	<p>hemorragia pulmonar (como hemoptisis, hemotórax, hemorragia del tracto respiratorio)</p> <p>epistaxis</p> <p>hemorragia en el oído</p>
raras	<p>hemorragia en el ojo</p> <p>hemorragia pericárdica</p> <p>hemorragia retroperitoneal (como hematoma retroperitoneal)</p>
frecuencia no conocida***	hemorragia en los órganos parenquimatosos (como hemorragia hepática)
Trastornos del sistema inmunológico	
raras	reacciones de hipersensibilidad (p.ej. exantema, urticaria, broncoespasmo, angioedema, hipotensión, shock)*
muy raras	anafilaxia grave

Trastornos del sistema nervioso	
muy raros	acontecimientos relacionados con el sistema nervioso (p.ej. ataque epiléptico, convulsiones, afasia, trastorno del habla, delirio, síndrome cerebral agudo, agitación, confusión, depresión, psicosis) a menudo asociados a acontecimientos concurrentes de isquemia o hemorragia cerebrovascular
Trastornos cardíacos**	
muy frecuentes	isquemia / angina de pecho recurrentes, hipotensión e insuficiencia cardíaca / edema pulmonar
frecuentes	shock cardiogénico, paro cardíaco y reinfarto

poco frecuentes	arritmias de reperfusión (como arritmias, extrasístoles, bloqueo auriculoventricular (AV) de primer grado a bloqueo auriculoventricular completo, fibrilación / aleteo (flutter) auricular, bradicardia, taquicardia, arritmia ventricular, taquicardia / fibrilación ventricular, disociación electromecánica [DEM]) regurgitación mitral, embolia pulmonar, otras embolias sistémicas / embolia cerebral, defecto septal ventricular
Trastornos vasculares	
raras	embolia, la cual puede conducir a las correspondientes consecuencias en los órganos afectados
Trastornos gastrointestinales	
raras	náuseas
frecuencia no conocida***	vómitos
Exploraciones complementarias	
poco frecuentes	descenso de la presión arterial
frecuencia no conocida***	aumento de la temperatura corporal
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
frecuencia no conocida***	embolia grasa (embolización de cristales de colesterol), lo cual puede conducir a las correspondientes consecuencias en los órganos afectados
Procedimientos médicos y quirúrgicos	
Frecuencia no conocida***	transfusión sanguínea (necesaria)

*Ver las secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción .

**Trastornos cardíacos

Como ocurre con otros agentes trombolíticos, los acontecimientos descritos anteriormente en la sección respectiva se han notificado como secuelas de infarto de miocardio y/o administración trombolítica. Estos acontecimientos cardíacos pueden suponer un riesgo para la vida, llegando a producir la muerte.

***Cálculo de la frecuencia

Esta reacción adversa se ha observado a partir de la experiencia poscomercialización. Con un 95 % de seguridad, la categoría de la frecuencia no es mayor que las “raras”, pero puede ser menor. La estimación precisa de la frecuencia no es posible ya que la reacción adversa no ocurrió en la base de datos de ensayo clínicos de 8.299 pacientes.

En pacientes que han padecido un ictus (incluyendo hemorragia intracraneal) y otros episodios hemorrágicos graves se han notificado casos de muerte y discapacidad permanente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Se invita a los usuarios así como a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas al siguiente e-mail: pv_local_peru@boehringer-ingelheim.com y teléfono (+51) 412-5000. Mediante la notificación Ud. puede contribuir a proporcionar mayor información sobre la seguridad del medicamento.

“Por favor comunicarse con su médico o farmacéutico en caso se presente cualquier reacción adversa que no esté descrita en este inserto”.

2.9 Sobredosis

Síntomas

Si se excede la dosis máxima recomendada, incrementa el riesgo de hemorragia intracraneal. A pesar de la especificidad relativa por la fibrina, puede producirse una reducción clínicamente significativa del fibrinógeno y otros componentes de la coagulación sanguínea después de una sobredosificación.

Tratamiento

En la mayoría de los casos, es suficiente esperar la regeneración fisiológica de estos factores después de haber finalizado el tratamiento con ACTILYSE. Sin embargo, si se presentan hemorragias graves, se recomienda la perfusión de plasma congelado reciente, y si fuese necesario, pueden administrarse antifibrinolíticos sintéticos.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes trombolíticos, código ATC: B01AD02

Mecanismo de acción

El principio activo de ACTILYSE es la alteplasa, un activador recombinante del plasminógeno tisular humano, una glucoproteína que activa directamente el plasminógeno a plasmina. Cuando se administra por vía intravenosa, la alteplasa permanece relativamente inactiva en el sistema circulatorio. Una vez se conjuga con la fibrina, es activada, induciendo la conversión del plasminógeno en plasmina, lo cual produce la disolución del coágulo de fibrina.

Efectos farmacodinámicos

Debido a su especificidad relativa por la fibrina, la alteplasa a dosis de 100 mg produce una modesta disminución de los niveles de fibrinógeno circulante hasta el 60% aproximadamente a las 4 horas, que generalmente revierte a más del 80% después de 24 horas. El plasminógeno y la α -2-antiplasmina disminuyen hasta aproximadamente el 20% y el 35% respectivamente, después de 4 horas y aumentan de nuevo a más del 80% a las 24 horas. Solo en unos pocos pacientes se observa una disminución marcada y prolongada del nivel de fibrinógeno circulante.

Eficacia clínica y seguridad

En un estudio que incluía más de 40.000 pacientes con infarto agudo de miocardio (GUSTO), la administración de 100 mg de alteplasa durante 90 minutos, con perfusión concomitante de heparina intravenosa, redujo la mortalidad a los 30 días (6,3%), en comparación con la administración de estreptoquinasa, 1,5 millones U durante 60 minutos, con heparina subcutánea o intravenosa (7,3%). Los pacientes tratados con ACTILYSE mostraron una mayor permeabilidad de los vasos relacionados con el infarto a los 60 y 90 minutos de la trombolisis que los pacientes tratados con estreptoquinasa. No se encontraron diferencias en la permeabilidad a los 180 minutos, ni más tarde.

La mortalidad al cabo de 30 días se reduce, en comparación con pacientes que no reciben terapia trombolítica.

La liberación de α -hidroxibutirato-deshidrogenasa (HBDH) se reduce. La función ventricular global así como la motilidad de la pared regional resulta menos afectada, en comparación con pacientes que no reciben terapia trombolítica.

Infarto agudo de miocardio

Un estudio controlado con placebo realizado con 100 mg de alteplasa durante 3 horas (LATE), demostró una reducción de la mortalidad al cabo de 30 días, en comparación con el placebo, en pacientes tratados dentro de las 6 - 12 horas después de la presentación de los síntomas. En los casos en que se observan signos claros de infarto de miocardio, el tratamiento iniciado hasta 24 horas después del inicio de los síntomas aún puede ser beneficioso.

Embolia pulmonar aguda masiva

En pacientes con embolia pulmonar aguda masiva e inestabilidad hemodinámica, el tratamiento trombolítico con ACTILYSE conduce a una rápida reducción del tamaño del trombo y a una disminución de la presión arterial pulmonar. No se dispone de datos sobre mortalidad.

Pacientes con ictus isquémico agudo

En dos estudios de Estados Unidos (NINDS A/B) una proporción de pacientes significativamente mayor presentó un desenlace favorable con alteplasa en comparación con placebo (sin o con mínima discapacidad). Estos hallazgos se confirmaron en el ensayo ECASS III (ver el siguiente párrafo), después de que entretanto dos estudios europeos y un estudio adicional realizado en EEUU no hubieran proporcionado la correspondiente evidencia según los requisitos de la información de producto europea vigente.

El ensayo ECASS III fue un ensayo de doble ciego controlado con placebo realizado en pacientes con ictus agudo en un intervalo de tiempo de 3 a 4,5 horas en Europa. La administración del tratamiento en el ensayo ECASS III estaba en línea con el Resumen de Características de Producto europeo para ACTILYSE en la indicación de ictus, excepto el límite superior del intervalo de tiempo de tratamiento, esto es 4,5 horas.

El criterio de valoración principal fue la discapacidad a los 90 días, dividido según desenlace favorable (escala de Rankin modificada [mRS] de 0 a 1) o desfavorable (mRS de 2 a 6). Se aleatorizaron un total de 821 pacientes (418 alteplasa/ 403 placebo). Más pacientes alcanzaron un desenlace favorable con alteplasa (52,4%) que con placebo (45,2%; razón de probabilidad [OR], 1,34; 95% IC 1,02-1,76; P=0,038). La incidencia de cualquier HIC//HIC sintomática fue superior con alteplasa que con placebo (cualquier HIC 27,0% *versus* 17,6%, p=0,0012; HIC sintomática definida en ECASS III 2,4 % *versus* 0,2 %, p=0,008). La mortalidad fue baja y no fue significativamente diferente entre alteplasa (7,7%) y placebo (8,4%; P=0,681). Los resultados de los subgrupos del ensayo ECASS III confirmaron que un OTT más largo está asociado a un mayor riesgo de mortalidad y de hemorragia intracraneal sintomática. Los resultados del ensayo ECASS III muestran un beneficio clínico neto positivo para ACTILYSE en el intervalo de tiempo de 3 a 4,5 horas, mientras que los datos combinados demuestran que el beneficio clínico neto ya no es favorable para alteplasa en el intervalo de tiempo por encima de 4,5 horas.

Se ha evaluado la seguridad y la eficacia de ACTILYSE en el tratamiento del ictus isquémico agudo hasta 4,5 horas de tiempo desde el inicio de la presentación de los síntomas de ictus hasta el tratamiento (OTT) mediante un registro en curso (SITS-ISTR: Registro de la implementación segura de la trombolisis en el ictus). En este estudio observacional, se compararon los datos de los resultados de seguridad de 21.566 pacientes tratados en el intervalo de tiempo de 0 a 3 horas con los datos de 2.376 pacientes tratados entre las 3 y las 4,5 horas después del inicio del ictus isquémico agudo. Se observó que la incidencia de hemorragia intracraneal sintomática (de acuerdo con la definición SITS-MOST) era superior en el intervalo de tiempo de 3 a 4,5 horas (2,2%) en comparación con el intervalo de tiempo de hasta 3 horas (1,7%). Las tasas de mortalidad a los 3 meses fueron similares comparando el intervalo de tiempo de 3 a 4,5 horas (12,0%) con el intervalo de tiempo de 0 a 3 horas (12,3%), con un OR no ajustado de 0,97 (95% IC: 0,84-1,13, p=0,70) y un OR ajustado de 1,26 (95% IC: 1,07-1,49, p=0,005). Los datos observacionales SITS avalan la evidencia del ensayo clínico de que el OTT es un buen indicador del desenlace tras el tratamiento de un ictus agudo con alteplasa.

Pacientes de edad avanzada (> 80 años)

Se usaron los meta-análisis con datos ajustados de pacientes individuales de 6.756 pacientes incluyendo los > 80 años en nueve ensayos aleatorizados que comparaban alteplasa con placebo o controles abiertos para evaluar el beneficio-riesgo de alteplasa en pacientes de > 80 años. La probabilidad de un buen desenlace del ictus (mRS 0 – 1 en día 90/180) aumentó y se asoció a un beneficio mayor cuando fueron tratados antes para todos los grupos de edad (p 0,0203 para la interacción) y fue independiente de la edad.

El efecto del tratamiento de alteplasa fue similar para los pacientes de 80 años o más jóvenes (retraso medio del tratamiento 4,1 horas: 990/2512 (39%) tratados con alteplasa frente a 853/2515 (34%) de control consiguieron un buen desenlace del ictus en día 90/180: OR 1,25, 95% IC 1,10-1,42) y para aquellos mayores de 80 años (retraso medio del tratamiento 3,7 horas: 155/879 (18%) tratados con alteplasa frente a 112/850 (13%) de control consiguieron un buen desenlace del ictus: OR 1,56, 95% IC 1,17-2,08).

En pacientes mayores de 80 años tratados con alteplasa en menos o igual a 3 horas, se consiguió un buen desenlace del ictus en 55/302 (18,2%) frente a 30/264 (11,4%) de control (OR 1,86, 95% IC 1,11- 3,13) y en aquellos tratados con alteplasa en 3 horas – 4,5 horas 58/342 (17,0%) consiguieron un buen desenlace del ictus frente a 50/364 (13,7%) de control (OR 1,36, 95% IC 0,87-2,14).

231 (6,8%) de 3.391 pacientes asignados a alteplasa sufrieron hemorragia parenquimal de tipo 2 en 7 días frente a 44 (1,3%) de 3.365 asignados al control (OR 5,55, 95% IC 4,01-7,70).

91 pacientes (2,7%) asignados a alteplasa sufrieron hemorragia parenquimal de tipo 2 fatal en 7 días frente a 13 (0,4%) asignados al control (OR 7,14, 95% IC 3,98-12,79).

En pacientes mayores de 80 años tratados con alteplasa 32/879 (3,6%) sufrieron hemorragia intracraneal fatal en 7 días frente a 4/850 (0,5%) en controles (OR 7,95, 95% IC 2,79-22,60).

De un total de 8.658 pacientes de > 80 años tratados en < 4,5 horas desde el inicio del ictus en el SITS-ISTR, se compararon los datos de los 2.157 pacientes tratados en > 3 a 4,5 horas desde el inicio del ictus con aquellos de los 6.501 pacientes tratados en < 3 horas.

La independencia funcional a los tres meses (puntuación mRS 0 – 2) fue de 36% frente al 37% (OR ajustado 0,79, 95% IC 0,68 – 0,92), la mortalidad fue del 29% frente al 29,6% (OR ajustado 1,10, 95% IC 0,95 – 1,28), y la HIC sintomática (según la definición SITS-MOST) fue de 2,7% frente al 1,6% (OR ajustado 1,62, 95% IC 1,12 – 2,34).

Población pediátrica

Se han obtenido datos observacionales no aleatorizados y no comparativos sobre pacientes con ictus de 16- 17 años de edad con tratamiento de alteplasa confirmado del SITS-ISTR (Implementación segura de tratamientos en ictus: Registro Internacional de Trombolisis de ictus, un registro internacional independiente). Entre 2003 y finales de 2017, se acumularon en el registro SITS un total de 25 pacientes pediátricos con uso de alteplasa confirmado dentro del grupo de edad de 16 a 17 años. La dosis media de alteplasa utilizada en este grupo de edad fue de 0,9 mg/kg (rango: 0,83 a 0,99 mg/kg). 23 de 25 pacientes iniciaron el tratamiento dentro de las 4,5 h posteriores al inicio de los síntomas del ictus (19 a las 3 h, 4 a las 3 - 4,5 h, 1 a las 5 - 5,5 h, 1 caso no informado). El peso varió de 56 a 90 kg. La mayoría de los pacientes presentaron un ictus moderado o de moderado a grave con una NIHSS mediana de 9,0 (rango 1 - 30) al inicio del estudio. Las puntuaciones del día 90 mRS estaban disponibles en 21/25 pacientes. En el día 90, 14/21 pacientes tenían una puntuación mRS de 0-1 (sin síntomas o sin discapacidad significativa) y 5 pacientes más tenían mRS = 2 (ligera discapacidad). Esto significa que 19/21 (más del 90%) de los pacientes tuvieron un resultado favorable en el día 90 según mRS. Los 2 pacientes restantes tuvieron un resultado informado de discapacidad moderada grave (mRS = 4, n = 1) o muerte (mRS = 6) dentro de los 7 días (n = 1).

Cuatro pacientes no tenían una puntuación de día 90 mRS informada. La última información disponible mostró que 2/4 pacientes tenían una mRS de 2 al día 7 y 2/4 pacientes informaron una mejoría global clara al día 7.

Los datos de seguridad sobre los acontecimientos adversos de hemorragias y edema también estaban disponibles en el registro. De los 25 pacientes de la categoría de edad de 16-17 años, ninguno tenía hemorragia intracerebral sintomática (HICs, HIC sangrado tipo PH2). 5 casos desarrollaron edema cerebral después del tratamiento con alteplasa. 4/5 pacientes con edema cerebral tenían reportado un día 90 mRS entre 0 y 2 o mostraron una mejoría global el día 7 después del tratamiento. Un paciente tenía una mRS = 4 (discapacidad moderada grave) informada el día 90.

Ninguno de los casos experimentó un desenlace fatal.

En resumen, hubo 25 informes del Registro SITS de pacientes entre 16 y 17 años de edad con ictus isquémico agudo que han sido tratados de acuerdo con las recomendaciones de adultos con alteplasa. Aunque el tamaño de muestra pequeño impide un análisis estadístico, los resultados globales muestran una tendencia positiva con la dosis de adultos correspondiente utilizada en estos pacientes. Los datos no parecen mostrar un mayor riesgo de hemorragia intracerebral sintomática o edema en comparación con los adultos.

3.2 Propiedades farmacocinéticas

La alteplasa se elimina rápidamente de la sangre circulante y se metaboliza principalmente a través del hígado (aclaramiento plasmático 550 - 680 mL/min). La vida media plasmática relevante, $t_{1/2}$ alfa es de 4 - 5 minutos. Esto significa que, al cabo de 20 minutos, menos de un 10% del valor inicial está presente en el plasma. Para la cantidad residual que permanece en un compartimento profundo, se determinó una vida media beta de aproximadamente 40 minutos.

3.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad subcrónica en ratas y monos titís, no se han observado reacciones adversas inesperadas. En estudios de mutagenicidad, no se observaron indicios de potencial mutagénico.

En animales gestantes no se observaron efectos teratogénicos tras la perfusión intravenosa de dosis farmacológicamente efectivas. En conejos, dosis superiores a 3 mg/kg/día dieron lugar a efectos embriotóxicos (embrioletalidad, retraso en el crecimiento). En ratas, no se observaron efectos en el desarrollo peri-postnatal ni en los parámetros de fertilidad con dosis de hasta 10 mg/kg/día.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Lista de excipientes

Polvo:

L-Arginina

Ácido fosfórico 85%

Polisorbato 80

Nitrógeno

Disolvente:

Agua estéril para solución inyectable.

4.2 Incompatibilidades

La solución reconstituida puede diluirse con una solución inyectable estéril de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) hasta una concentración mínima de 0,2 mg de alteplasa por mL.

Diluciones adicionales, el uso de agua para preparaciones inyectables para dilución o en general el uso de soluciones de carbohidratos para perfusión, como dextrosa, no se recomiendan, debido al aumento de la turbidez de la solución reconstituida.

ACTILYSE no debe mezclarse con otros medicamentos ni en el mismo vial de perfusión ni en el mismo catéter (ni siquiera con heparina).

4.3 Tiempo de vida útil

Viales sin abrir

36 meses.

“No consumir el producto una vez alcanzada la fecha de vencimiento indicada en los rotulados”.

Solución reconstituida

La solución reconstituida ha demostrado ser estable durante 24 horas a 2 °C-8 °C y durante 8 horas a 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente tras su reconstitución. Si no se usa inmediatamente, el período de conservación y las condiciones de uso antes de su utilización son responsabilidad de la persona que lo utilice y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas entre 2 y 8 °C.

4.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Almacenar a una temperatura inferior a 30 °C.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección Tiempo de vida útil.

4.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo I incoloro 50 mg (Polvo), Vial de vidrio tipo I incoloro 50 mg (Disolvente), Tapón de goma elastómero de bromobutilo, Cierre flip off y Cánula de trasvase.

4.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para obtener una concentración final de 1 mg de alteplasa por ml tras la reconstitución, todo el volumen del disolvente proporcionado debe transferirse al vial que contiene el polvo de ACTILYSE. Con este propósito debe utilizarse la cánula de transferencia que se incluye en los tamaños de envases de 50 mg.

Para obtener una concentración final de 2 mg de alteplasa por mL tras la reconstitución, solo debe utilizarse la mitad del disolvente proporcionado (ver tabla). En estos casos, siempre debe utilizarse una jeringa para transferir la cantidad necesaria de disolvente al vial que contiene el polvo de ACTILYSE.

El contenido de un vial para inyección de ACTILYSE 50 mg debe disolverse bajo condiciones asépticas con agua para preparaciones inyectables, según la tabla siguiente, para obtener una concentración final de alteplasa de 1 mg/mL o de 2 mg/mL:

ACTILYSE sustancia seca	50 mg
(a) Volumen de agua esterilizada para preparaciones inyectables que se debe añadir a la sustancia seca	50 mL

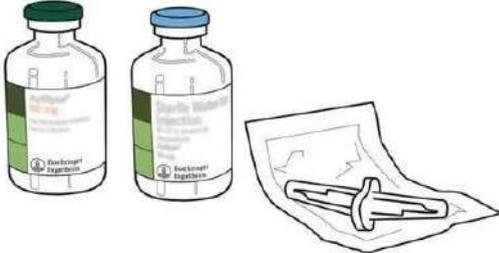
Concentración final:	1 mg alteplasa/mL
(b) Volumen de agua esterilizada para preparaciones inyectables que se debe añadir a la sustancia seca	25 mL
Concentración final:	2 mg alteplasa/mL

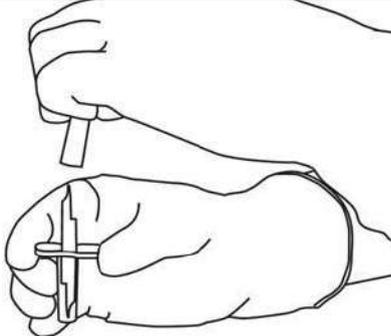
La solución reconstituida debe administrarse a continuación por vía intravenosa. La solución reconstituida de 1 mg/mL puede diluirse adicionalmente con una solución inyectable estéril de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9 %) hasta una concentración mínima de 0,2 mg/mL ya que no puede excluirse la turbidez de la solución reconstituida. No se recomienda la dilución adicional de la solución reconstituida de 1 mg/mL con agua esterilizada para preparaciones inyectables o, en general, el uso de soluciones de carbohidratos para perfusión, p. ej. dextrosa, debido al aumento de formación de turbidez de la solución reconstituida. ACTILYSE no debe mezclarse con otros medicamentos ni en el mismo vial de perfusión (ni siquiera con heparina).

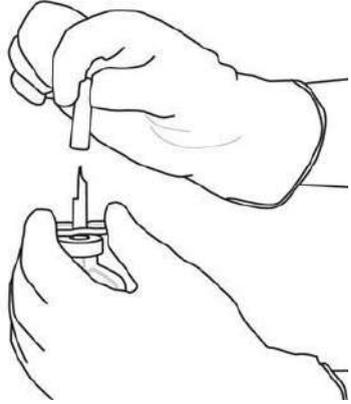
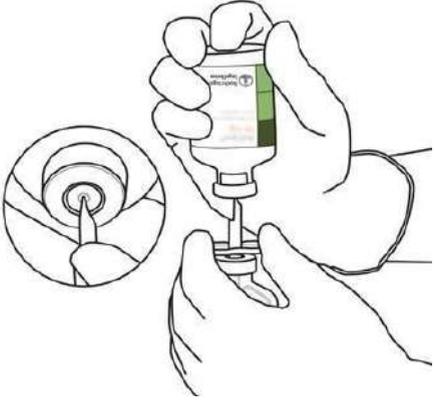
Para incompatibilidades ver sección Incompatibilidades.

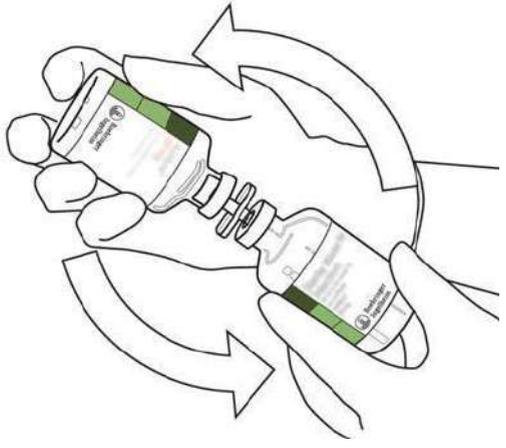
La solución reconstituida es para administración única. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. Cualquier fracción de solución no utilizada debe desecharse.

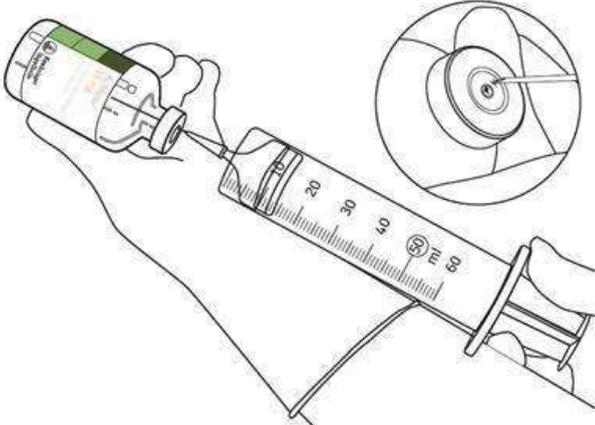
Instrucciones para reconstituir ACTILYSE

1	Reconstituir inmediatamente antes de su administración.	
---	---	--

2	<p>Retirar las tapas protectoras de los dos viales que contienen agua estéril y ACTILYSE sustancia seca, respectivamente, tirándolas hacia arriba con un dedo.</p>	
3	<p>Limpiar el tapón de goma de cada uno de los viales con una toallita con alcohol.</p>	
4	<p>Sacar la cánula de transferencia* de su envoltorio. No desinfectar ni esterilizar la cánula de transferencia; es estéril. Quitar la tapa.</p>	
5	<p>Mantener el vial de agua estéril vertical sobre una superficie estable. Directamente desde arriba, perforar el tapón de goma verticalmente en el centro del tapón con la cánula de transferencia, presionando con cuidado pero firmemente, sin girar.</p>	 <p>Agua estéril para preparaciones inyectables</p>

6	<p>Sujetar el vial de agua estéril y la cánula de transferencia firmemente con una mano utilizando las dos solapas laterales.</p> <p>Retirar la tapa restante de la parte superior de la cánula de transferencia.</p>	
7	<p>Sujetar el vial de agua estéril y la cánula de transferencia firmemente con una mano utilizando las dos solapas laterales.</p> <p>Sujetar el vial con ACTILYSE sustancia seca encima de la cánula de transferencia y posicionar la punta de la cánula de transferencia justo en el centro del tapón.</p> <p>Presionar el vial con la sustancia seca hacia abajo con la cánula de transferencia directamente desde arriba, perforando el tapón de goma verticalmente y con cuidado pero firmemente, sin girar.</p>	 

8	<p>Invertir los dos viales y permitir que el agua drene completamente en la sustancia seca.</p>	 <p>The diagram shows two hands holding two vials. The vial on the left is inverted, and the vial on the right is upright. Arrows indicate the direction of the vials' movement, showing they are being brought together and then inverted. The vial on the right is labeled 'Actilyse® (sustancia seca)'.</p>  <p>The diagram shows a hand holding a vial labeled 'Actilyse® (sustancia seca)'. A second vial labeled 'Agua estéril para preparaciones inyectables' is being poured into the first vial. A downward arrow points from the water vial to the dry substance vial.</p>
9	<p>Retirar el vial de agua vacío junto con la cánula de transferencia. Se pueden desechar.</p>	 <p>The diagram shows a hand holding a vial labeled 'Actilyse® (sustancia seca)'. A second vial labeled 'Agua estéril para preparaciones inyectables' is being removed from the first vial. The vial is tilted, and the cannula is being pulled out.</p>

10	Coger el vial con ACTILYSE reconstituido y girarlo con cuidado para disolver cualquier polvo restante pero no agitar, puesto que esto producirá espuma.	
	Si hay burbujas, mantener la solución inmóvil durante unos minutos para permitir que desaparezcan.	
11	La solución contiene 1 mg/mL de ACTILYSE. Debe ser límpida y de incolora a amarilla clara y no debe contener ninguna partícula.	
12	Extraer la cantidad requerida utilizando una aguja y una jeringa. No utilizar la zona de punción de la cánula de transferencia para evitar pérdidas.	
13	Utilizar inmediatamente. Desechar la solución no utilizada.	

* Si se incluye en el kit una cánula de transferencia. La reconstitución también se puede realizar con una jeringa y una aguja.

“Consulte a su médico o farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto”.

5. Fecha de revisión: 18/12/2021

6. Importado por:

Boehringer Ingelheim Perú S.A.C.

RUC: 20523163320 Tel: (01) 412-5000

Dir. Técnico Q.F. Jesús Peña

**MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
VENTA CON RECETA MÉDICA**

V15 SmpC España

Prospecto: información para el usuario

ACTILYSE® 50mg Alteplasa Polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento porque contiene información importante para usted

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es ACTILYSE y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de recibir ACTILYSE
3. Cómo se administra ACTILYSE
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ACTILYSE

1. Qué es ACTILYSE y para qué se utiliza

El principio activo de ACTILYSE es la alteplasa. Pertenece a un grupo de medicamentos denominados trombolíticos. Estos medicamentos actúan disolviendo los coágulos de sangre que se han formado en los vasos sanguíneos.

ACTILYSE 50 mg se utiliza para tratar enfermedades causadas por la formación de coágulos de sangre dentro de los vasos sanguíneos, incluyendo:

- ataques al corazón causados por coágulos de sangre en las arterias del corazón (infarto agudo de miocardio)
- coágulos de sangre en las arterias de los pulmones (embolia pulmonar aguda masiva)
- ictus causado por un coágulo de sangre en una arteria del cerebro (ictus isquémico agudo)

2. Qué necesita saber antes de recibir ACTILYSE

Usted no debe recibir ACTILYSE:

- si es alérgico (hipersensible) al principio activo alteplasa, a la gentamicina (una traza residual del proceso de fabricación) o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- si tiene o ha tenido recientemente una enfermedad que aumenta el riesgo de hemorragia, incluyendo:
 - trastorno hemorrágico o predisposición al sangrado
 - hemorragia grave o peligrosa en cualquier parte del cuerpo
 - hemorragia dentro del cerebro o del cráneo
 - tensión arterial muy elevada no controlada
 - infección bacteriana o inflamación del corazón (endocarditis), o inflamación de las membranas que envuelven el corazón (pericarditis)
 - inflamación del páncreas (pancreatitis aguda)

- úlcera gástrica o úlceras en el intestino
 - venas varicosas en el esófago (varices esofágicas)
 - anomalías de los vasos sanguíneos, como por ejemplo el ensanchamiento localizado de una arteria (aneurisma)
 - determinados tumores
 - enfermedad grave del hígado
- si está tomando medicamentos para “diluir” la sangre (anticoagulantes orales), a menos que las pruebas apropiadas no muestren actividad clínicamente relevante de dicho medicamento
 - si ha sido sometido alguna vez a cirugía en el cerebro o en la médula espinal
 - si ha sido sometido a cirugía mayor o a un traumatismo importante durante los últimos 3 meses
 - si ha recibido una punción reciente en un vaso sanguíneo mayor
 - si se le ha practicado un masaje cardíaco externo durante los últimos 10 días
 - si ha tenido un bebé en los últimos 10 días

Su médico tampoco le administrará ACTILYSE para el tratamiento de ataques al corazón o coágulos de sangre en las arterias de los pulmones

- si tiene o ha tenido alguna vez un ictus producido por hemorragia en el cerebro (ictus hemorrágico)
- si tiene o ha tenido alguna vez un ictus de causa desconocida
- si ha tenido recientemente (en los últimos 6 meses) un ictus causado por un coágulo de sangre en una arteria del cerebro (ictus isquémico), a menos que sea el ictus por el que le van a tratar ahora

Además su médico no le administrará ACTILYSE para el tratamiento del ictus causado por un coágulo de sangre en una arteria del cerebro (ictus isquémico agudo)

- si los síntomas de ictus empezaron hace más de 4,5 horas o si es posible que los síntomas empezaran hace más de 4,5 horas porque desconoce cuándo empezaron
- si su ictus presenta solamente síntomas muy leves
- si hay signos de hemorragia en el cerebro
- si ha tenido un ictus en los últimos tres meses
- si los síntomas mejoran rápidamente antes de que le sea administrado ACTILYSE
- si presenta un ictus muy grave
- si tenía espasmos (convulsiones) cuando se inició el ictus
- si presenta un tiempo de tromboplastina (un test para comprobar cómo coagula su sangre) anormal. Este test puede ser anormal si se le ha administrado heparina (un medicamento utilizado para “diluir” la sangre) durante las últimas 48 horas
- si es diabético y ha sufrido un ictus alguna vez
- si la cantidad de plaquetas (trombocitos) en su sangre es muy baja
- si su tensión arterial es muy elevada (por encima de 185/110) y solo puede reducirse cuando se le administran medicamentos
- si los niveles de azúcar (glucosa) en sangre son muy bajos (menos de 50 mg/dL)
- si los niveles de azúcar (glucosa) en sangre son muy altos (más de 400 mg/dL)
- si tiene menos de 16 años. (Para adolescentes de 16 años o mayores, ver sección “Su médico tendrá especial cuidado con ACTILYSE”)

Su médico tendrá especial cuidado con ACTILYSE

- si ha sufrido cualquier reacción alérgica diferente a una reacción alérgica repentina y potencialmente mortal (hipersensibilidad grave) al principio activo alteplasa, a la gentamicina (una traza residual del proceso de fabricación) o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- si tiene o ha tenido recientemente cualquier otro trastorno que aumente el riesgo de hemorragia, tal y como:
 - traumatismo menor

- biopsia (un procedimiento utilizado para obtener muestras de tejidos)
- punción de vasos mayores
- inyección intramuscular
- masaje cardíaco externo
- si se le ha administrado ACTILYSE alguna vez
- si tiene más de 65 años de edad
- si tiene más de 80 años de edad, puede tener un peor resultado independientemente del tratamiento con ACTILYSE. Sin embargo, en general el beneficio-riesgo con ACTILYSE en pacientes de más de 80 años es positivo y la edad por si sola no constituye una barrera para el tratamiento con ACTILYSE.
- si es un adolescente de 16 años o mayor se debe evaluar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo de forma individual para el tratamiento de ictus isquémico agudo.

Otros medicamentos y ACTILYSE

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Es especialmente importante que informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente:

- medicamentos utilizados para “diluir” la sangre, incluyendo:
 - ácido acetilsalicílico
 - warfarina
 - cumarina
 - heparina
- algunos medicamentos utilizados para tratar la tensión arterial alta (inhibidores del Enzima Convertidor de Angiotensina, ECA)

Embarazo, lactancia y fertilidad

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento. Su médico le administrará ACTILYSE solamente si los beneficios esperados superan el riesgo para su bebé.

ACTILYSE puede contener gentamicina como una traza residual del proceso de fabricación.

3. Cómo se administra ACTILYSE

ACTILYSE lo preparará y le será administrado por su médico o un profesional de la salud. No está indicado para ser auto-administrado.

El tratamiento con ACTILYSE debe iniciarse lo antes posible después de la presentación de los síntomas.

Hay tres enfermedades para las cuales ACTILYSE está indicado:

Ataque al corazón (infarto agudo de miocardio)

La dosis que le será administrada dependerá de su peso corporal. La dosis máxima de ACTILYSE es 100 mg pero será inferior si pesa menos de 65 kg.

Puede administrarse de dos maneras distintas:

- a) Régimen de dosificación de 90 minutos, para pacientes tratados durante las 6 horas posteriores a la presentación de los síntomas. Consiste en:
 - una inyección inicial de parte de la dosis de ACTILYSE en una vena
 - perfusión del resto de la dosis durante los 90 minutos siguientes.

b) Régimen de dosificación de 3 horas, para pacientes tratados durante las 6-12 horas posteriores a la presentación de los síntomas. Consiste en:

- una inyección inicial de parte de la dosis de ACTILYSE en una vena
- perfusión del resto de la dosis durante las 3 horas siguientes.

Además de ACTILYSE su médico le administrará otro medicamento para impedir la formación de coágulos. Este medicamento le será administrado tan pronto como sea posible después del inicio del dolor en el pecho.

Coágulos de sangre en las arterias de los pulmones (embolia pulmonar aguda masiva)

La dosis que le será administrada dependerá de su peso corporal. La dosis máxima de ACTILYSE es 100 mg pero será inferior si pesa menos de 65 kg.

Normalmente el medicamento se administra así:

- una inyección inicial de parte de la dosis en una vena
- perfusión del resto de la dosis durante las 2 horas siguientes.

Después del tratamiento con ACTILYSE, su médico comenzará (o continuará) el tratamiento con heparina (un medicamento utilizado para “diluir” la sangre).

Ictus causado por un coágulo de sangre en una arteria del cerebro (ictus isquémico agudo)

ACTILYSE debe administrarse durante las 4,5 horas posteriores a la presentación de los primeros síntomas. Cuanto antes reciba ACTILYSE, más se puede beneficiar del tratamiento y menor es la probabilidad de que aparezcan efectos adversos perjudiciales. La dosis que le será administrada dependerá de su peso corporal. La dosis máxima de este medicamento es 90 mg pero será inferior si pesa menos de 100 kg. ACTILYSE se administra así:

- una inyección inicial de parte de la dosis en una vena
- perfusión del resto de la dosis durante los 60 minutos siguientes.

No debe tomar ácido acetilsalicílico durante las primeras 24 horas después de ser tratado de un ictus con ACTILYSE. Su médico podría administrarle una inyección de heparina si fuera necesario.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o a un profesional de la salud.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos descritos a continuación han sido observados en pacientes a los que se administró ACTILYSE:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- fallo cardíaco – puede ser necesaria la interrupción del tratamiento
- hemorragia en el cerebro (hemorragia cerebral) tras el tratamiento de un ictus causado por un coágulo de sangre en una arteria del cerebro (ictus isquémico agudo)- puede ser necesaria la interrupción del tratamiento
- líquido en los pulmones (edema pulmonar)
- sangrado en el vaso sanguíneo dañado (como hematoma)
- tensión arterial baja (hipotensión)
- dolor en el pecho (angina de pecho)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- más ataques al corazón
- hemorragia en el cerebro (hemorragia cerebral) tras el tratamiento de un ataque al corazón (infarto de miocardio) – puede ser necesaria la interrupción del tratamiento
- cese de los latidos del corazón (paro cardíaco) - puede ser necesaria la interrupción del tratamiento
- shock (tensión arterial muy baja) debido a fallo cardíaco – puede ser necesaria la interrupción del tratamiento
- hemorragia en la garganta
- hemorragia en el estómago o intestino, incluyendo sangre en vómitos (hematemesis) o sangre en heces (melenas o hemorragia rectal), hemorragia en las encías
- hemorragia en tejidos corporales causando cardenales purpúreos (equimosis)
- hemorragia del tracto urinario o de los órganos reproductores, que puede originar la presencia de sangre en la orina (hematuria)
- hemorragia o formación de cardenales (hematoma) en el lugar de inyección

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- hemorragia relacionada con el pulmón, como flema manchada con sangre (hemoptisis) o hemorragia en el tracto respiratorio - puede ser necesaria la interrupción del tratamiento
- hemorragias nasales (epistaxis)
- latidos irregulares del corazón después de que el aporte de sangre al corazón se haya restaurado
- lesiones en las válvulas del corazón (regurgitación mitral) o en las paredes que dividen las cavidades del corazón (defecto del tabique ventricular) - puede ser necesaria la interrupción del tratamiento
- bloqueo repentino de una arteria de los pulmones (embolia pulmonar), del cerebro (embolia cerebral) y de otras áreas del cuerpo (embolia sistémica)
- hemorragia de la oreja
- disminución de la presión sanguínea

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- hemorragia en la capa membranosa que envuelve el corazón (hemopericardio) – puede ser necesaria la interrupción del tratamiento
- hemorragia interna en la parte posterior del abdomen (hemorragia retroperitoneal) – puede ser necesaria la interrupción del tratamiento
- formación de coágulos de sangre en vasos sanguíneos que pueden llegar a otros órganos del cuerpo (embolismo). Los síntomas dependerán del órgano afectado
- reacciones alérgicas, por ejemplo, ronchas (urticaria) y erupción, dificultad para respirar hasta asma (broncoespasmo), líquido debajo de la piel y de la membrana mucosa (angioedema), tensión arterial baja o shock – puede ser necesaria la interrupción del tratamiento
- hemorragia en el ojo (hemorragia ocular)
- indisposición del estómago (náuseas)

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes)

- reacciones alérgicas graves (p. ej. anafilaxia que suponga una amenaza para la vida) – puede ser necesaria la interrupción del tratamiento
- acontecimientos que afectan el sistema nervioso como por ejemplo:
 - espasmos (convulsiones, ataques)
 - dificultad para hablar
 - confusión o delirio (confusión muy grave)
 - ansiedad acompañada de inquietud (agitación)
 - depresión
 - pensamientos alterados (psicosis)

Estos trastornos suelen suceder a menudo asociados a un ictus causado por un coágulo de sangre o hemorragia en el cerebro.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- hemorragia en órganos internos, por ejemplo hemorragia en el hígado (hemorragia hepática) – puede ser necesaria la interrupción del tratamiento
- formación de cristales de colesterol, que pueden llegar a otros órganos del cuerpo (embolización por cristales de colesterol). Los síntomas dependerán del órgano afectado – puede ser necesaria la interrupción del tratamiento
- hemorragia que pueda requerir una transfusión sanguínea
- vómitos
- aumento de la temperatura del cuerpo (fiebre)

Los pacientes que han padecido una hemorragia en el cerebro u otros acontecimientos de hemorragias graves pueden morir o sufrir discapacidad permanente.

Notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos:

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Se invita a los usuarios así como a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas al siguiente e-mail: pv_local_peru@boehringer-ingelheim.com y teléfono (+51) 412-5000. Mediante la notificación Ud. puede contribuir a proporcionar mayor información sobre la seguridad del medicamento.

“Por favor comunicarse con su médico o farmacéutico en caso se presente cualquier reacción adversa que no esté descrita en este inserto”.

5. Conservación de ACTILYSE

No es habitual que usted deba conservar ACTILYSE ya que le será administrado por su médico.

Almacenar a una temperatura inferior a 30 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No utilice ACTILYSE después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta del vial y en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Solución reconstituida

La solución reconstituida ha demostrado ser estable durante 24 horas a 2 °C-8 °C y durante 8 horas a 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente tras su reconstitución. Si no se usa inmediatamente, el período de conservación y las condiciones de uso antes de su utilización serán responsabilidad de la persona que lo utilice y no debería ser superior a 24 horas a 2-8 °C.

“Consulte a su médico o farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto”.

Importado por:

Boehringer Ingelheim Perú S.A.C.

RUC: 20523163320 Tel: (01) 412-5000

Dir. Técnico Q.F. Jesús Peña

**MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
VENTA CON RECETA MÉDICA**

V15 SmpC España