

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ACTILYSE® (Alteplasa)
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para solución inyectable IV
Fortaleza:	50 mg
Presentación:	Estuche con 2 frascos ampollas de vidrio incoloro con 50 mg cada uno de polvo liofilizado, 2 frascos ampollas de vidrio incoloro con 50 mL cada uno de diluyente y 2 cánulas de conducción de plástico.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO, S.A DE C.V., Ciudad de México, México.
Fabricante (s) del producto, ciudad(es), país (es):	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG, Biberach an der Riss, Alemania. Ingrediente farmacéutico activo Producto terminado Diluyente
Número de Registro Sanitario:	B-16-146-B01
Fecha de Inscripción:	21 de julio de 2016
Composición:	Cada frasco ampolla de polvo liofilizado contiene: Alteplasa 50 mg L-arginina Polisorbato 80 Cada frasco ampolla de diluyente contiene: Agua estéril para inyección 50,0 mL
Plazo de validez:	Producto sin reconstituir: 36 meses. Producto reconstituido: 24 horas de 2°C a 8°C. 8 horas por debajo de 30°C.
Condiciones de almacenamiento:	Producto sin reconstituir: Almacenar por debajo de 30 ° C. Producto reconstituido: 24 horas de 2°C a 8°C. 8 horas por debajo de 30°C.

Indicaciones terapéuticas:

Anticoagulante.

ACTILYSE® está indicado en:

Tratamiento trombolítico en el infarto agudo de miocardio (IAM):

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

Ha demostrado reducir la mortalidad al cabo de 30 días en pacientes con IAM.

Tratamiento trombolítico en embolia pulmonar masiva aguda con inestabilidad hemodinámica:

El diagnóstico deberá ser confirmado, siempre que sea posible, mediante medios objetivos, como por 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, también conocido como accidente cerebro vascular isquémico:

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.

Contraindicaciones:

Por lo general, en todas las indicaciones, ACTILYSE® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida al **ingrediente farmacéutico** activo alteplasa, a la gentamicina (una traza residual del proceso de fabricación) o a alguno de los excipientes.

Contraindicaciones adicionales en caso de IAM, embolia pulmonar aguda e ictus isquémico agudo:

ACTILYSE® está contraindicado en casos en los que existe un alto riesgo de hemorragia como:

- trastorno hemorrágico significativo actual o durante los últimos 6 meses.
- diátesis hemorrágica conocida.
- pacientes en tratamiento efectivo con anticoagulantes orales, p.ej. warfarina sódica (INR > 1,3). Véase Precauciones generales.
- 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 IAM:
 - 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:
 - cualquier historia conocida de ictus hemorrágico o ictus de origen desconocido.
 - historia conocida de ictus isquémico o 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.
- déficit neurológico leve o síntomas de rápida mejora antes del inicio de la perfusión.
- ictus grave evaluado clínicamente (por ej. NIHSS > 25) y/o por técnicas de imagenología apropiadas.
- convulsiones al inicio del ictus.
- evidencia de una hemorragia intracraneal en la tomografía axial computarizada (TAC).
- síntomas que sugieran hemorragia subaracnoidea, incluso con TAC normal.
- administración de heparina dentro de las 48 horas previas y un tiempo de tromboplastina que exceda el límite superior normal.
- pacientes con historia previa de ictus y diabetes concomitante
- ictus previo en los últimos 3 meses.

- recuento de plaquetas inferior a 100.000 / mm³.
- presión sanguínea sistólica > 185 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 ó > 400 mg/dL.

Uso en niños y adolescentes:

ACTILYSE® no está indicado en el tratamiento del ictus agudo en pacientes menores de 18 años.

ACTILYSE® está contraindicado en el tratamiento del ictus agudo en niños y adolescentes.

Uso en pacientes de edad avanzada:

ACTILYSE® no está indicado en el tratamiento del ictus agudo en adultos mayores de 80 años.

Precauciones:

Las siguientes advertencias y precauciones aplican para el tratamiento de IAM, embolismo pulmonar agudo e ictus isquémico agudo

El tratamiento trombolítico / fibrinolítico requiere una monitorización adecuada. ACTILYSE® debe ser utilizado sólo 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 resucitación estándar y farmacoterapia. Este es un medicamento de uso exclusivo hospitalario.

Hipersensibilidad

Tras el tratamiento no se ha observado formación de anticuerpos para la molécula del activador recombinante del plasminógeno tisular humano. No hay experiencia sistémica con la readministración de este fármaco. Las reacciones anafilácticas asociadas a la administración de ACTILYSE® son raras y pueden ser provocadas por hipersensibilidad al **ingrediente farmacéutico** activo alteplasa, a la gentamicina (traza residual del proceso de fabricación) o a alguno de los excipientes.

El tapón del vial de vidrio con ACTILYSE® contiene goma natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.

Si se presenta alguna reacción anafiláctica, se debe suspender la perfusión e iniciar un tratamiento adecuado.

Hemorragias

Si se produce una hemorragia potencialmente peligrosa, en particular cerebral, debe interrumpirse el tratamiento fibrinolítico. Sin embargo, por regla general, no es necesario sustituir los factores de coagulación debido a la corta vida media de la alteplasa 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 anticoagulantes, sustitutivos del plasma 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 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 resucitación.
- trastornos con mayor riesgo de hemorragia no mencionada con anterioridad.
- pacientes con tratamiento de anticoagulantes orales: El uso de ACTILYSE® puede ser considerado cuando las pruebas apropiadas de actividad anticoagulante para los productos en cuestión, no muestren actividad clínicamente relevante. Debe evitarse la utilización de catéteres rígidos.

Pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral:

Se puede considerar adecuado el uso de ACTILYSE® cuando las pruebas de actividad anticoagulante apropiadas para los correspondientes medicamentos no muestren actividad clínicamente relevante sobre el sistema de coagulación (por ej. INR \leq 1,3 para los antagonistas de la vitamina K u otras pruebas pertinentes para otros anticoagulantes orales que estén dentro del correspondiente límite superior de lo normal).

Advertencias especiales y precauciones de uso:

- Comparado con otras indicaciones, los pacientes con ictus isquémico agudo que son 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 las contraindicaciones y en general todas las situaciones que conlleven alto riesgo de hemorragia.
- aneurisma pequeño asintomático de los vasos cerebrales.
- cuanto mayor sea el tiempo transcurrido hasta el tratamiento desde la presentación de los síntomas de ictus, el beneficio clínico neto disminuye y se puede asociar a un mayor riesgo de hipertensión intracraneal (HIC) y muerte en comparación con los pacientes tratados antes. Por tanto, no debe retrasarse la administración de Actilyse®.
- los pacientes pre-tratados con ácido acetilsalicílico (ASA) pueden tener un mayor riesgo de hemorragia intracerebral, sobre todo si se retrasa el tratamiento con Actilyse®.

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.

El beneficio terapéutico se reduce en pacientes con un ictus previo o en los cuales se conoce una diabetes no controlada; de este modo la relación beneficio / riesgo en estos pacientes se considera menos favorable pero todavía positiva.

En pacientes con ictus muy leve, el riesgo supera el beneficio esperado (ver las contraindicaciones).

Los pacientes con ictus muy grave presentan un riesgo mayor de hemorragia intracerebral y muerte y no deben ser tratados (ver contraindicaciones).

Los pacientes con infartos extensos presentan un mayor riesgo de resultados insatisfactorios, incluyendo hemorragia grave y muerte. En estos pacientes, debe considerarse cuidadosamente la relación beneficio / riesgo.

En los pacientes con ictus la probabilidad de un buen desenlace disminuye 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 destacables aumenta, independientemente del tratamiento. Los pacientes de más de 80 años, pacientes con ictus grave (evaluado clínicamente y/o mediante técnicas de imagenología apropiadas) y pacientes con niveles basales de glucosa en sangre < 50 mg/dL o > 400 mg/dL, no deben ser tratados con ACTILYSE® (véase contraindicaciones).

Los datos disponibles del ensayo ECASS III y el análisis combinado, indican que el beneficio clínico neto se reduce con la edad en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes jóvenes, dado que el beneficio del tratamiento con ACTILYSE® parece disminuir y el riesgo de mortalidad parece aumentar con la edad.

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

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.

El beneficio terapéutico esperado debe ser ponderado cuidadosamente frente al posible riesgo, especialmente en pacientes con la presión sanguínea sistólica > 160 mm Hg.

Antagonistas GPIIb / IIIa: Su uso concomitante aumenta el riesgo de hemorragia.

Precauciones especiales de empleo:

El tratamiento sólo debe ser realizado bajo la responsabilidad y supervisión de un médico entrenado y con experiencia en cuidados neurovasculares.

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, sólo se dispone de experiencia limitada sobre el uso de ACTILYSE® en niños y adolescentes.

Efectos indeseables:

La reacción adversa más frecuente asociada a ACTILYSE® es la hemorragia 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 intracraneal como reacción adversa en la indicación ictus y de las arritmias de reperfusión en la indicación infarto de miocardio, no existe alguna razón médica para suponer que el perfil cualitativo y cuantitativo de reacciones adversas de ACTILYSE® en las indicaciones embolia pulmonar e ictus isquémico agudo sea diferente del perfil en la indicación infarto de miocardio.

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

Clasificación por órganos y Hemorragia	Reacción adversa
Muy frecuentes	La hemorragia intracerebral representa la reacción adversa más importante en el tratamiento del ictus isquémico agudo (hasta un 15 % de los pacientes pero sin aumento de la mortalidad y sin algún aumento relevante en la mortalidad global y en la discapacidad grave combinada) Hemorragia de vasos sanguíneos lesionados (como hematoma).
Frecuentes	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 embolismo pulmonar agudo. Hemorragia faríngea. Hemorragia gastrointestinal (como hemorragia gástrica, úlcera gástrica sangrante, hemorragia rectal, hematemesis, melena, hemorragia bucal, hemorragia gingival). Equimosis. Hemorragia urogenital (como hematuria, hemorragia del tracto urinario) 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).
Poco frecuentes	Hemorragia pulmonar (como hemoptisis, hemotorax, hemorragia del tracto respiratorio). Epístaxis. Hemorragia en el oído.
Raras	Hemorragia en el ojo. Hemorragia pericardial. Hemorragia retroperitoneal (como hematoma retroperitoneal).

Clasificación por órganos y	Reacción adversa
Frecuencia no conocida***	Hemorragia en los órganos parenquimatosos (como hemorragia hepática).
Trastornos del sistema inmunológico*	
Raras	Hipersensibilidad / reacciones anafilactoides (p.ej. reacciones alérgicas incluyendo exantema, urticaria, broncoespasmo, angioedema, hipotensión, shock o cualquier otro síntoma asociado con reacciones alérgicas).
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 recurrentes, hipotensión e insuficiencia cardíaca / edema pulmonar.
Frecuentes	Shock cardiogénico, paro cardíaco y reinfarto.
Poco frecuentes	Arritmias de reperfusión (como arritmias, extrasístoles, bloqueo aurículo-ventricular (AV) de primer grado a bloqueo aurículo-ventricular 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	

Clasificación por órganos y	Reacción adversa
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).

* Trastornos del sistema inmunológico

Raramente y a dosis bajas se ha observado formación transitoria de anticuerpos contra Actilyse®, pero no pudo establecerse la relevancia clínica de este hallazgo.

** Trastornos cardíacos

Como ocurre con otros agentes trombolíticos, se han notificado los siguientes acontecimientos 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 post-comercialización. 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.

Posología y modo de administración:

ACTILYSE® es un medicamento de **uso exclusivamente intrahospitalario**. Debe administrarse lo antes 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:

	Concentración de alteplasa	
	1 mg/mL	2 mg/mL
	mL	mL
15 mg en forma de bolo intravenoso	15	7,5
50 mg en forma de perfusión durante 30 minutos	50	25
seguidos de una perfusión de 35 mg durante 60 minutos hasta una dosis máxima de 100 mg	35	17,5

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

	Concentración de	
	1 mg/mL	2 mg/mL
	mL	mL
15 mg en forma de bolo intravenoso	15	7,5
	mL/kg p.c.	mL/kg p.c.
y 0,75 mg/kg de peso corporal (p.c.) durante 30 minutos (máximo 50 mg)	0,75	0,375
seguidos de una perfusión de 0,5 mg/kg peso corporal (p.c.) durante 60 minutos (máximo 35 mg)	0,5	0,25

b) Régimen de dosificación de 3 horas para pacientes en los cuales pueda iniciarse el tratamiento entre las 6 y 12 horas después de la presentación de los síntomas:

	Concentración de alteplasa	
	1 mg/mL	2 mg/mL
	mL	mL
10 mg en forma de bolo intravenoso.	10	5
50 mg en forma de perfusión durante la primera hora.	50	25
	mL/30 min	mL/30 min
seguidos por perfusiones de 10 mg durante 30 minutos, hasta una dosis máxima de 100 mg durante 3 horas.	10	5

En pacientes con un peso corporal por debajo de 65 kg, la dosis total no debería ser superior a 1,5 mg/kg.

La dosis máxima de alteplasa es de 100 mg.

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. Véase las instrucciones previas a la reconstitución / administración.

Embolia pulmonar

Posología

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:

	Concentración de alteplasa	
	1 mg/mL	2 mg/mL
	mL	mL
10 mg en forma de bolo intravenoso durante 1-2 minutos	10	5
seguido de 90 mg como perfusión intravenosa durante 2 horas	90	45

En pacientes con un peso corporal por debajo de 65 kg, la dosis total no debería ser superior a 1,5 mg/kg.

Tratamiento coadyuvante

Después del tratamiento con ACTILYSE® debe iniciarse (o reanudarse) un tratamiento con heparina si los valores del Tiempo de Tromboplastina Total activada (aPTT, de sus siglas en inglés) 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. Véase las instrucciones previas a la reconstitución / administración.

Ictus isquémico agudo

El tratamiento sólo debe ser realizado bajo la responsabilidad y supervisión de un médico entrenado y con experiencia en cuidados neurovasculares.

Posología

La dosis recomendada es de 0,9 mg de alteplasa/kg de peso (hasta un máximo de 90 mg) perfundidos por vía intravenosa durante 60 minutos con un 10 % de la dosis total administrada como bolo intravenoso inicial.

El tratamiento con ACTILYSE® debe iniciarse tan pronto como sea posible dentro de las 4,5 horas desde la presentación de los síntomas. 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.

Tratamiento coadyuvante

La seguridad y eficacia de este régimen con la administración concomitante de heparina y ASA durante las primeras 24 horas después de la presentación de los síntomas no han sido suficientemente evaluadas.

La administración de ASA o heparina intravenosa debe evitarse en las primeras 24 horas después del tratamiento con Actilyse®. Si se requiere heparina para otra indicación (por 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. Véase las instrucciones previas a la reconstitución / administración.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ACTILYSE® en niños y adolescentes. ACTILYSE® está contraindicado en el tratamiento del ictus agudo en niños y adolescentes.

Interacciones con otros productos medicinales 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.

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 u otras sustancias activas que interfieran con la coagulación (antes, durante o dentro de las primeras 24 horas después del tratamiento con Actilyse®).

El tratamiento concomitante con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) puede aumentar el riesgo de sufrir una reacción anafilactoide, debido a que en los casos en los que se han descrito estas reacciones, una proporción de pacientes relativamente alta estaba recibiendo simultáneamente inhibidores de la ECA.

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

Uso en embarazo y lactancia:

Embarazo:

Existe una cantidad limitada de datos a partir del uso de ACTILYSE® en mujeres embarazadas. Estudios no clínicos realizados con alteplasa en dosis mayores que las equivalentes a las de humanos, exhibieron inmadurez fetal y/o embriotoxicidad, secundarios a la actividad farmacológica conocida. La alteplasa no se considera teratogénica.

Lactancia:

Se desconoce si la alteplasa es excretada en la leche materna humana.

Fertilidad:

No se dispone de datos clínicos de fertilidad para Actilyse®. Estudios en animales realizados con alteplasa no mostraron ningún efecto adverso en fertilidad.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

No aplica.

Sobredosis:

A pesar de la especificidad relativa por la fibrina, puede producirse una reducción clínica significativa del fibrinógeno y otros componentes de la coagulación sanguínea después de una sobredosificación. 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.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: B01AD02

Grupo farmacoterapéutico: B - sangre y órganos formadores de sangre, B01 – agentes antitrombóticos, B01A - agentes antitrombóticos, B01AD - enzimas

El ingrediente farmacéutico 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 que produce la disolución del coágulo de fibrina.

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. Sólo en unos pocos pacientes se observa una disminución marcada y prolongada del nivel de fibrinógeno circulante.

En un estudio que incluía más de 40.000 pacientes con infarto de miocardio agudo (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 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. El tratamiento puede ser beneficioso en los casos en que todavía se observan signos claros de infarto de miocardio, si el tratamiento se inicia hasta 24 horas después de la presentación de los síntomas.

Embolia pulmonar

En pacientes con embolia pulmonar masiva aguda 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 aleatorizó 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 comparan 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.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

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.

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 (embriofetalidad, 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.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz, a no más de 30°C hasta el momento de su preparación.

Desde el 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 será responsabilidad de la persona que lo utilice y no debería ser superior a 24 horas.

Hecha la mezcla el producto se conserva en refrigeración entre 2 °C y 8 °C por 24 horas, y hasta 8 horas a no más de 30 °C.

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 la presentación de 50 mg.

Para obtener una concentración final de 2 mg de alteplasa por mL tras la reconstitución, sólo 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

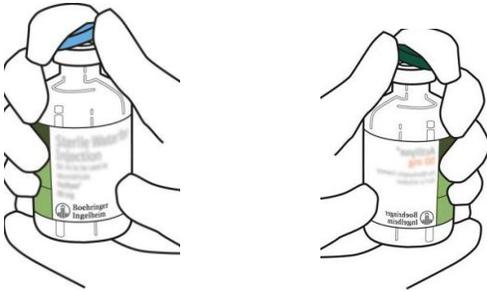
La solución reconstituida debe administrarse a continuación por vía intravenosa. La solución reconstituida de 1 mg/mL puede diluirse adicionalmente con una solución inyectable estéril de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9 %) hasta una concentración mínima de 0.2 mg/mL. No se recomienda la dilución adicional 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. ACTILYSE® no debe mezclarse con otros medicamentos ni en el mismo vial de perfusión (ni siquiera con heparina).

Instrucciones para reconstituir ACTILYSE®

1. Reconstituir inmediatamente antes de su administración.



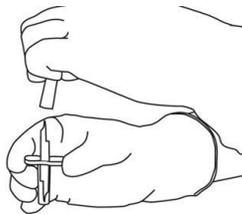
2. Retirar las tapas protectoras de los dos viales que contienen agua estéril y ACTILYSE® sustancia seca, respectivamente, tirándolas hacia arriba con un dedo.



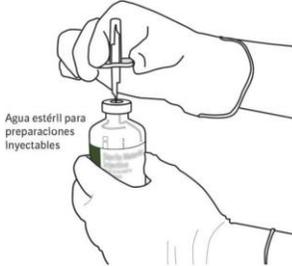
3. Limpiar el tapón de goma de cada uno de los viales con una toallita con alcohol.



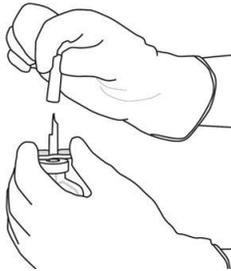
4. Sacar la cánula de transferencia* de su envoltorio. No desinfectar ni esterilizar la cánula de transferencia; es estéril. Quitar la tapa.



5. 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.



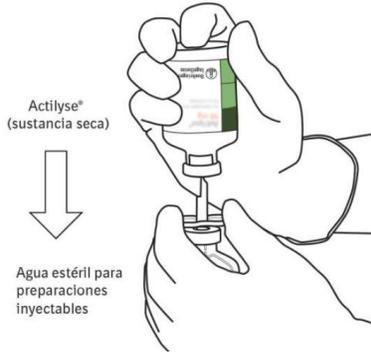
6. Sujetar el vial de agua estéril y la cánula de transferencia firmemente con una mano utilizando las dos solapas laterales. Retirar la tapa restante de la parte superior de la cánula de transferencia



7. Sujetar el vial de agua estéril y la cánula de transferencia firmemente con una mano utilizando las dos solapas laterales. 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.



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.



8. Invertir los dos viales y permitir que el agua drene completamente en la sustancia seca.



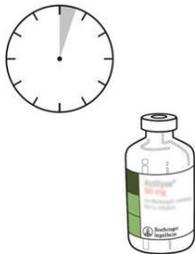
9. Retirar el vial de agua vacío junto con la cánula de transferencia. Se pueden desechar.



10. Coger el vial con ACTILYSE® reconstituido y girarlo con cuidado para disolver cualquier polvo restante pero no agitar, puesto que esto producirá espuma.

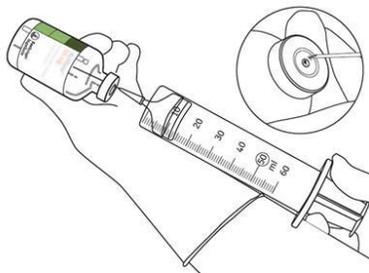


Si hay burbujas, mantener la solución inmóvil durante unos minutos para permitir que desaparezcan.



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.

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 las normativas locales.

Fecha de aprobación del texto: 2021-12-12.