

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

**Actilyse®**  
**Fibrinolítico**  
**Boehringer Ingelheim**

**Composición:**

Cada set de Actilyse contiene:

- 1 vial con 50 mg de alteplasa (activador del plasminógeno humano recombinante/ rt-PA)
- 1 vial con 50 ml de agua estéril para inyectables
- 1 cánula de transferencia
- Excipientes: L-arginina, ácido fosfórico, polisorbato 80

La solución reconstituida contiene 1 mg alteplasa por ml.

**Indicaciones:**

1. Tratamiento trombolítico en infarto agudo al miocardio
  - Régimen de dosis acelerada 90 minutos (Ver dosis y administración): Para pacientes en los que el tratamiento se puede iniciar dentro de seis horas de aparecidos los síntomas.
  - Régimen de dosis de 3 horas (Ver dosis y administración): Para pacientes en los que el tratamiento se puede iniciar entre seis y doce horas de aparecidos los síntomas.

**Actilyse** ha probado reducir la mortalidad a los 30 días en pacientes con infarto agudo al miocardio.

2. Tratamiento trombolítico de la embolia pulmonar aguda con inestabilidad hemodinámica.  
 El diagnóstico debe ser confirmado lo antes posible en forma objetiva como la angiografía pulmonar o por procedimientos no invasivos como el scanning pulmonar.  
 No existen estudios clínicos en mortalidad y mortalidad tardía relacionada a embolismo pulmonar.

3. Tratamiento trombolítico del accidente cerebrovascular isquémico agudo.  
 El tratamiento debe ser iniciado tan pronto como sea posible dentro de las 4,5 horas del inicio de los síntomas del accidente cerebrovascular y luego de la exclusión previa de hemorragia intracraneal mediante técnicas de imágenes apropiadas (por ej. tomografía computada craneal u otro método diagnóstico por imágenes sensible para la presencia de hemorragia). El efecto del tratamiento es dependiente del tiempo; por lo tanto el tratamiento temprano aumenta la probabilidad de un resultado favorable.

**Dosis y administración:****Posología**

**Actilyse** debe administrarse lo antes posible luego del inicio de los síntomas.

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL	
SUBDEPTO REGISTRO	
UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
16 SEP 2010	
N° Ref.:	MT 10692/09
N° Registro:	B-936/05
Firma Profesional:	

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

1) **Infarto al miocardio:**

- a) **Régimen de dosis Acelerado:** de 90 minutos para pacientes con infarto al miocardio en los que el tratamiento se puede iniciar dentro de 6 horas comenzados los síntomas:
- **15 mg.** como bolo endovenoso
  - **50 mg.** como infusión durante 30 minutos seguido de una infusión de **35 mg** durante los 60 minutos siguientes hasta una dosis máxima de 100 mg.
  - En pacientes con un peso corporal menor de 65 kg, la dosis total se debe ajustar a **15 mg** como bolo endovenoso 0,75 mg/kg durante 30 minutos (máx. 50 mg), seguido de una infusión de 0,5 mg/kg durante 60 minutos (máx. de 35 mg)
- b) **Régimen de dosis de 3 horas** para aquellos pacientes en los que el tratamiento se inicia entre las 6-12 horas de iniciados los síntomas:
- **10 mg** como bolo endovenoso
  - **50 mg** como infusión endovenosa durante la primera hora, seguido de infusiones 10 mg durante los 30 minutos siguientes hasta completar la dosis máxima de 100 mg en tres horas.
  - En pacientes con peso corporal inferior a 65 kg la dosis total no debe ser superior a 1,5 mg/kg.

La dosis máxima aceptada para **Actilyse** es de 100 mg.

**Terapia concomitante:**

El ácido acetilsalicílico se debe administrar lo antes posible una vez iniciados los síntomas y debe ser continuado durante los primeros meses después del infarto al miocardio. La dosis recomendada es de 160-300 mg/día.

La heparina debe ser administrada en forma concomitante durante 24 horas o más (al menos 48 horas con el régimen de dosis acelerado). Se recomienda comenzar con un bolo intravenoso de 5,000 unidades antes de la terapia trombolítica y debe continuarse con una infusión de 1,000 unidades por hora. La dosis de heparina debe ser ajustada de acuerdo a las mediciones repetitivas de los valores TTPK de 1,5 a 2,5 veces del valor inicial.

2) **Embolia Pulmonar:**

Una dosis total de 100 mg debe ser administrada en un período de 2 horas. La mayoría de la experiencia disponible es con el siguiente régimen de administración:

- **10 mg** como bolo endovenoso durante 1-2 minutos.
- **90 mg** como infusión endovenosa durante 2 horas.

La dosis total no debe exceder a 1,5mg/kg en pacientes con peso corporal menor de 65 kg.

**Terapia concomitante:**

Luego del tratamiento con **Actilyse** debe iniciarse el tratamiento con heparina cuando los valores de TTPK son menores al doble del límite superior de normalidad. La infusión debe ajustarse de acuerdo a los valores TTPK de 1,5 a 2,5 veces el valor inicial.

3) **Ataque Cerebral Isquémico agudo:**

La dosis recomendada es de 0,9 mg/kg (máximo de 90 mg), como infusión en 60 minutos con el 10% de la dosis total administrado como bolo endovenoso inicial. El tratamiento debe ser iniciado tan pronto como sea posible dentro de las 4,5 horas del inicio de los síntomas. El efecto

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

del tratamiento es dependiente del tiempo; por lo tanto el tratamiento temprano aumenta la probabilidad de un resultado favorable.

**Terapia concomitante:**

La seguridad y eficacia con administración concomitante de heparina y aspirina durante las primeras 24 horas después del inicio de los síntomas no ha sido investigada en forma sistemática. Por lo tanto se debería evitar la administración de ácido **acetilsalicílico** o heparina intravenosa durante las primeras 24 horas después del tratamiento con **Actilyse**. Si la heparina es administrada para otras indicaciones (prevención trombosis profunda de venas), la dosis no debe exceder 10.000 UI al día, administradas vía subcutánea.

**Instrucciones de Uso:**

Bajo condiciones asépticas el contenido de un vial de polvo liofilizado (**Actilyse 50 mg**) se disuelve con 50 ml de agua esterilizada, para obtener una concentración final de 1 mg de alteplasa por ml. Para ello se incluye una cánula de transferencia en el envase.

La mezcla debe ser agitada suavemente hasta la disolución completa. Debe evitarse la agitación vigorosa para evitar la formación de espuma.

El preparado reconstituido es una solución clara e incolora a amarillo pálido. Antes de la administración se debe inspeccionar visualmente verificando que no haya partículas y confirmando la coloración. Esta solución puede ser diluída en suero fisiológico (1: 5) hasta una concentración de 0,2 mg/ml. Sin embargo, no debe ser diluída con agua destilada o soluciones de carbohidratos, como glucosa.

Actilyse no debe ser mezclada con otras drogas ni tampoco debe usarse la misma vía venosa para otras drogas (ni siquiera heparina).

**Contraindicaciones:**

En general, en todas las indicaciones, **Actilyse** no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo alteplasa o a alguno de sus excipientes.

Al igual que con otros agentes trombolíticos, **Actilyse** no debe ser utilizado en casos donde existe gran riesgo de hemorragia como:

- \* Alteraciones significativas de la coagulación actuales o dentro de los últimos 6 meses, diátesis hemorrágica conocida (hemofilia - púrpura )
- \* Pacientes tratados con anticoagulantes orales como warfarina sódica (INR > 1.3)
- \* Cualquier antecedente de daño del sistema nervioso central (neoplasmas, aneurismas, intervención quirúrgica intracerebral o intraespinal)
- \* Historia, evidencia ó sospecha de hemorragia intracraneal incluyendo hemorragia subaracnoidea.
- \* Hipertensión arterial severa no controlada.
- \* Grandes traumatismos o intervenciones quirúrgicas en el transcurso de los últimos 10 días.
- \* Resucitación cardiopulmonar prolongada o traumática (> de 2 minutos)
- \* Parto en el transcurso de los últimos 10 días.
- \* Punción reciente de vasos no compresibles como la Yugular o Subclavia.
- \* Alteración hepática severa incluyendo deficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal, (várices esofágicos) y hepatitis activa.
- \* Retinopatía hemorrágica como en diabetes (alteraciones de la visión pueden ser síntoma de Retinopatía hemorrágica) u otras condiciones de hemorragia oftálmica.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

- \* Endocarditis bacteriana aguda, pericarditis.
- \* Pancreatitis aguda.
- \* Diagnóstico confirmado de úlcera gastrointestinal durante los últimos 3 meses.
- \* Aneurisma arterial, malformaciones arterio-venosas.
- \* Neoplasias con alto riesgo de sangramiento.

En la indicación de infarto al miocardio y embolismo pulmonar aplican las siguientes contraindicaciones adicionales:

- Historia de accidente vascular encefálico de origen desconocido.
- ACV isquémico o TIA en los 6 meses previos, excepto stroke actual con menos de 4,5 horas de evolución.

En la indicación de accidente cerebral isquémico aplican las siguientes contraindicaciones adicionales:

- Más de 4.5 horas desde el inicio de los síntomas del ataque isquémico o cuando la hora de inicio no se conoce.
- Cuando los síntomas mejoran rápidamente o sólo son leves al comenzar la infusión.
- Al diagnosticar accidente vascular severo clínicamente (NIHSS < 25) y/o por técnicas de imagen apropiadas.
- Convulsiones al inicio del accidente cerebral.
- Historia de accidente previo o trauma severo de cabeza durante los últimos 3 meses
- La combinación de accidente cerebrovascular y diabetes mellitas.
- Administración de heparina durante las 48 horas previas al inicio del accidente con aumento del tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT) al llegar.
- Cuenta de plaquetas menor a 100.000 / mm<sup>3</sup>
- Presión sanguínea sistólica > 185 o diastólica < 110 mmHg o la necesidad de realizar un manejo agresivo (~~W~~ medicaciones **IV**) para reducir la presión a esos límites.
- Glucosa sanguínea < de 50 ó > 400 mg/dl

**Actilyse** no está indicado para el tratamiento de accidentes cerebrales agudos en niños y adolescentes menores de 18 años. Para el tratamiento de pacientes mayores de 80 años, por favor vea precauciones.

**Precauciones:**

Las siguientes recomendaciones aplican para las 3 indicaciones (Infarto agudo al miocardio, Embolia Pulmonar y Accidente cerebrovascular isquémico agudo)

**Actilyse** debe ser usado por médicos con experiencia en el uso de tratamientos trombolíticos y con las facilidades para monitorear su uso. Al igual que con otros trombolíticos, se recomienda que al administrar **Actilyse** se cuente con el equipo y medicamentos de resucitación standard.

En general se debe tener en cuenta las siguientes precauciones:

La complicación más común observada durante el tratamiento con **Actilyse** es el sangramiento. La administración concomitante de heparina puede contribuir a los sangramientos. Como la fibrina es lisada durante el tratamiento, pueden sangrar los lugares de reciente punción. Se debe poner atención a todos los lugares con posible sangramiento (incluyendo los lugares de inserción de catéteres, punciones de vasos mayores). El uso de catéteres rígidos, inyecciones intramusculares y todo manejo innecesario del paciente debe ser evitado durante el tratamiento con **Actilyse**.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

De ocurrir sangramiento serio, particularmente hemorragia cerebral, el tratamiento fibrinolítico debe ser discontinuado y la administración de heparina debe ser terminada de inmediato. La administración de protamina se debe considerar si se administró heparina dentro de 4 horas previas al inicio del sangramiento. En los pocos pacientes que no responden a estas medidas básicas, se debe considerar el uso de productos de transfusión como crio- precipitados, plasma fresco congelado y plaquetas con las respectivas evaluaciones. Es deseable lograr un nivel de fibrinógeno de 1 g/l tras la infusión de crio- precipitado. Se debe considerar el uso de agentes antifibrinolíticos.

No se ha observado formación de anticuerpos anti activador del plasminógeno humano sostenida después del tratamiento. No existe experiencia sistemática con la re-administración de **Actilyse**. De ocurrir una reacción anafilactoidea se debe discontinuar la infusión y se debe iniciar el tratamiento apropiado. Se recomienda el monitoreo principalmente de pacientes que reciben inhibidores de la ECA en forma concomitante (ver efectos secundarios).

Al igual que con todos los trombolíticos se debe evaluar cuidadosamente los beneficios en relación a los potenciales riesgos en las siguientes situaciones:

- inyecciones intramusculares recientes o traumas menores recientes, como biopsias, punciones
- condiciones con riesgo aumentado de hemorragia que no se mencionan en contraindicaciones.

**Para el tratamiento del infarto al miocardio y del embolismo pulmonar aplican además las siguientes precauciones:**

- presión sistólica > 160 mmHg
- edad avanzada que aumenta el riesgo de hemorragia cerebral. Como el beneficio terapéutico también aumenta en este tipo de pacientes, la evaluación debe ser cuidadosa.

**Para el tratamiento del infarto al miocardio aplican además las siguientes precauciones:**

**Arritmias**

La trombolisis coronaria puede resultar en arritmias asociadas con la reperfusión

**Antagonistas de glicoproteínas IIb/IIIa:**

El uso concomitante de antagonistas de GPIIb/IIIa aumentan el riesgo de sangrado.

**Trombo-embolismo**

El uso de trombolíticos puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con trombo en corazón izquierdo, como estenosis mitral y fibrilación auricular.

**Para el tratamiento de ACV isquémico agudo, por favor considere las siguientes precauciones:**

El tratamiento sólo lo debe realizar un médico entrenado y con experiencia en el cuidado neurológico.

Comparado con otras indicaciones, los pacientes con ACV isquémico tratados con **Actilyse** tienen un riesgo mayor de hacer hemorragias intracraneales, dado a que el sangramiento ocurre hacia el interior del área infartada. Esto aplica particularmente en los siguientes casos:

- Todas las situaciones mencionadas en el ítem contraindicaciones y en general en toda situación que implique alto riesgo de hemorragia.
- Pequeños aneurismas asintomáticos de los vasos cerebrales.
- Retraso en el tiempo de inicio de tratamiento.
- Pacientes pre-tratados con ácido acetilsalicílico (ASA) pueden tener mayor riesgo de hemorragia intracerebral, particularmente si el tratamiento con **Actilyse** se atrasa. No se debe

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

administrar más de 0.9 mg alteplasa/kg peso corporal (máx. de 90 mg) debido al aumento en el riesgo de hemorragia cerebral.

- Pacientes mayores de 80 años pueden tener riesgo adicional de hemorragia intracerebral y una reducción del beneficio neto del tratamiento comparado a pacientes más jóvenes. Por lo tanto, el uso de **Actilyse** debe ser evaluado cuidadosamente considerando los riesgos que se anticipan en cada paciente en particular.

El tratamiento no se debe iniciar más tarde que 4.5 horas después de iniciados los síntomas, dado a la negativa relación beneficio/riesgo basado principalmente en lo siguiente:

- los efectos positivos del tratamiento disminuyen con el tiempo.
- particularmente en pacientes con tratamiento previo con ASA, la tasa de mortalidad aumenta.
- riesgo aumentado de hemorragia sintomática.

El monitoreo de la presión sanguínea durante la administración del tratamiento y hasta 24 horas es muy necesario; se recomienda tratamiento antihipertensivo si la presión sistólica es > 180 mmHg o la diastólica > 105 mmHg.

El beneficio terapéutico se reduce en pacientes que han tenido un ACV previo o en los que presentan diabetes no controlada. La relación riesgo beneficio se considera menos favorable, aunque aún positiva en estos pacientes.

En pacientes con ACV muy leve, los riesgos sobrepasan los beneficios y en estos casos no se recomienda tratar con **Actilyse**.

Pacientes con ACV muy severo y con riesgo aumentado de hemorragia cerebral y muerte no debieran ser tratados con **Actilyse**.

Pacientes con infartos extensos tienen mayor riesgo de malos resultados, incluyendo hemorragias severas y muerte. En estos pacientes se debe considerar cuidadosamente la relación riesgo/beneficio.

En pacientes con ACV la probabilidad de un resultado favorable disminuye con la edad, mayor severidad del cuadro y niveles de glicemia aumentados al momento del ingreso, en tanto que la probabilidad de incapacidad y muerte o de sangramientos intracraneales de importancia aumentan, independientemente del tratamiento. Pacientes mayores de 80 años con ACV severo (determinado clínicamente y/o con técnicas de imagen adecuadas) y pacientes con niveles de glicemia < 50 mg/dL o > 400 mg/dL al ingreso no debieran tratarse con **Actilyse**.

La reperfusión del área isquémica puede inducir edema cerebral en la zona infartada. Dado al aumento en el riesgo de hemorragia, el tratamiento con antiagregantes plaquetarios no se debiera iniciar dentro de las 24 horas siguientes a la trombolisis con alteplasa.

**Interacciones:**

No se han realizado estudios de interacción formal con **Actilyse** y otros productos comúnmente utilizados en pacientes con infarto agudo al miocardio.

Los medicamentos que afectan la coagulación o aquellos que alteran la función plaquetaria pueden aumentar el riesgo de sangrado antes, durante o después del tratamiento con **Actilyse**.

El tratamiento concomitante con iECA puede aumentar el riesgo de sufrir reacciones anafilactoideas de acuerdo a lo descrito en los casos en que se han producido estas reacciones.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL****Embarazo y lactancia**

Existe experiencia muy limitada en relación al uso de **Actilyse** durante el embarazo y lactancia. En casos de enfermedades de alto riesgo se debe evaluar el beneficio en relación al riesgo potencial. NO se sabe si alteplasa pasa o no a la leche materna.

**Efectos sobre la habilidad de operar maquinaria y de manejo:**

No aplica

**Reacciones adversas:**

Los efectos adversos mas frecuentes asociados a **Actilyse** son sangramientos ( $> 1:100$ ,  $\leq 1:10$ : sangramientos mayores:  $> 1:10$ : cualquier hemorragia) que resultan en una caída del hematocrito y/o de los valores de hemoglobina. Las hemorragias pueden ocurrir en cualquier parte del cuerpo o en cualquier cavidad y pueden resultar en situaciones vitales, incapacidad permanente o muerte.

El tipo de sangramiento asociados a terapia trombolítica puede ser dividida en dos amplias categorías:

- \* sangramiento superficial, generalmente consecuencia de daño de vasos sanguíneos.
- \* sangramientos internos en cualquier órgano o cavidad.

Con hemorragias intracraneales se asocian generalmente síntomas neurológicos como somnolencia, afasia, hemiparesis y convulsiones.

La clasificación de embolización con cristales de colesterol que no se observó en la población estudiada, se basó en reportes espontáneos.

El número de pacientes tratados en estudios clínicos por embolia pulmonar y stroke (dentro de la ventana de 4.5 horas) es muy pequeño comparado al número en los estudios de infarto al miocardio descrito arriba. Por lo tanto las diferencias numéricas observadas en infarto al miocardio puede deberse al pequeño tamaño de muestra. Exceptuando la hemorragia intracraneal como efecto secundario en ACV y las arritmias secundarias a reperfusión en la indicación IAM, no existen razones médicas para suponer que el perfil de seguridad de **Actilyse** en la indicación embolia pulmonar y ACV es diferente que la observada en IAM.

**Alteraciones del sistema inmune:**

- reacciones anafilactoideas, generalmente leves pero que en casos aislados pueden ser graves.

Pueden presentarse como:

- o rash
- o urticaria
- o broncoespasmo
- o angioedema
- o hipotensión
- o shock o cualquier síntoma asociado a hipersensibilidad

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

De ocurrir, se debe iniciar cualquier tratamiento antialérgico. En estos casos, una mayor proporción de pacientes está en tratamiento con inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina. No se conocen reacciones anafilácticas definidas (mediadas por IgE) contra **Actilyse**. Rara vez se han observado títulos de anticuerpo anti **Actilyse** pero han sido en títulos bajos y la relevancia clínica de estos hallazgos no se ha podido determinar.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

Alteraciones oculares:

- hemorragia ocular

Alteraciones Cardíacas:

- hemorragia pericárdica

Alteraciones Vasculares:

- hemorragia, como hematomas
- embolismo, que puede llevar a las consecuencias esperadas en los órganos implicados
- sangramiento de órganos parenquimatosos como:
  - o hemorragia hepática
  - o hemorragia pulmonar

Alteraciones Respiratorias, torácicas y del mediastino:

- hemorragia del tracto respiratorio, como:
  - o hemorragia faríngea
  - o hemoptisis
  - o epistaxis

Alteraciones Gastrointestinales:

- hemorragias gastrointestinales como:
  - o hemorragia gástrica
  - o ulcera gástrica hemorrágica
  - o hemorragia rectal
  - o hematemesis
  - o melena
  - o hemorragia bucal
  - o náuseas
  - o vómito

La náusea y el vómito pueden ocurrir como síntomas de infarto al miocardio.

- Hemorragia retroperitoneal, tales como:

- o hematoma retroperitoneal
- o sangramiento gingival

Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo:

- equimosis

Alteraciones renales y urinarias:

- hemorragia urogenital, tales como:
  - o hematuria
  - o hemorragia del tracto urinario

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL



**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

Exámenes

- disminución de la presión arterial
- aumento en la temperatura corporal

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento:

- embolismo graso, que puede llevar a las correspondientes consecuencias en los órganos afectados

Procedimientos médicos y quirúrgicos:

- transfusión

**Indicación Infarto de Miocardio**

Alteraciones Cardíacas:

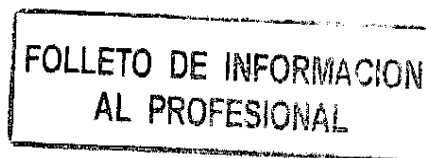
- arritmias de reperfusión, tales como:
  - o arritmia
  - o extrasístoles
  - o fibrilación atrial
  - o bloqueo atrioventricular de primer grado a bloqueo atrioventricular completo
  - o bradicardia
  - o taquicardia
  - o arritmia ventricular
  - o fibrilación ventricular
  - o la taquicardia ventricular se relaciona fuertemente con el tiempo de tratamiento con Actilyse.

Las arritmias de reperfusión pueden llevar a paro cardíaco, pueden poner en peligro la vida y pueden requerir del uso de tratamiento antiarrítmico convencional.

**Indicación Infarto de Miocardio y Embolia Pulmonar**

Alteraciones del Sistema nervioso:

- hemorragias intracraneales, tales como:
  - o hemorragia cerebral
  - o hematoma cerebral
  - o ACV hemorrágico
  - o ACV transformación hemorrágica
  - o Hematoma intracraneal
  - o Hemorragia subaracnoidea



**Indicación Accidente Cerebrovascular Isquémico Agudo:**

Alteraciones del Sistema nervioso:

- hemorragias intracraneales, tales como:
  - o hemorragia cerebral
  - o hematoma cerebral
  - o ACV hemorrágico
  - o ACV transformación hemorrágica

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

- Hematoma intracraneal
- Hemorragia subaracnoidea

Las hemorragias intracerebrales representan el principal evento adverso (hasta en 10% de los pacientes). Sin embargo, esto no ha llevado a un aumento en la morbilidad y mortalidad general.

**Sobredosificación:**

A pesar de su especificidad por la fibrina, en caso de sobredosificación (por error de la dosis o administración más rápida que la recomendada) puede producirse una manifiesta reducción del fibrinógeno y de otros componentes de la coagulación. Por lo general, será suficiente esperar hasta la neosíntesis fisiológica de estos factores, después de la interrupción inmediata del tratamiento fibrinolítico.

En caso de producirse por esta razón una hemorragia, se recomienda el uso de plasma fresco congelado o sangre fresca. Pueden agregarse además antifibrinolíticos sintéticos.

**Mecanismo de Acción:**

**Actilyse** es una glucoproteína, capaz de activar el plasminógeno directamente en plasmina.

Con la administración endovenosa **Actilyse** se mantiene en circulación en un estado de relativa inactividad, hasta fijarse en la fibrina, solo entonces se activa e induce la conversión de plasminógeno en plasmina, que provoca la disolución del coágulo de fibrina.

Debido a su relativa especificidad por la fibrina, **Actilyse** en dosis de 100 mg provoca una moderada disminución de los niveles de fibrinógeno circulante (60% a las 4 horas), la cual es generalmente revertida a las 24 horas (> a 80%). El plasminógeno y la antiplasmina alfa2 disminuyen hasta un 20% y 35% respectivamente al cabo de 4 horas y ambas incrementan nuevamente a más del 80% a las 24 horas. Se ha visto una marcada y prolongada disminución del fibrinógeno circulante solamente en muy escasos pacientes.

**En pacientes con IAM**

Se han estudiado dos regímenes de dosis con **Actilyse** en pacientes con IAM. No se ha evaluado la eficacia comparativa de estos dos regímenes.

**Infusión acelerada en pacientes con IAM**

La infusión acelerada de **Actilyse** fue estudiada en un estudio internacional, multicéntrico (GUSTO) que randomizó a 41.021 pacientes con IAM a 4 esquemas de trombolisis. La administración de 100 mg de **Actilyse** en 90 minutos, con infusión i.v. concomitante de heparina, llevó a una disminución de la mortalidad a los 30 días (6.3%) comparado a la administración de estreptokinasa, 1.5 millón UI en 60 minutos, con heparina s.c. o i.v. (7.3%). La disminución absoluta de 1% de la mortalidad a 30 días para **Actilyse** versus estreptokinasa fue estadísticamente significativa ( $p = 0.007$ ).

Los pacientes tratados con **Actilyse** mostraron mayores tasas de patencia vascular relacionada al infarto a los 60 y 90 minutos post trombolisis que los pacientes tratados con estreptokinasa. No se observaron diferencias en las tasas de patencia a los 180 minutos o más.

Un estudio de mortalidad a gran escala (ASSENT 2) en aprox. 17.000 pacientes, mostró que alteplasa y tenecteplasa son terapéuticamente equivalentes en la reducción de mortalidad (6.2% para ambos tratamientos, a 30 días). El uso de tenecteplasa se asoció con una incidencia significativamente menor de sangramientos o intracraneales comparado con alteplasa (26.4% versus 28.9%,  $p = 0.0003$ ). La reducción en el riesgo de sangrado parece estar relacionado a la mayor especificidad por fibrina de tenecteplasa y a su régimen adaptado por peso.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL****Infusión en 3-horas en pacientes con IAM**

En un estudio doble ciego, randomizado (5013 pacientes) que compara **Actilyse** con placebo (ASSET) los pacientes con infusión de **Actilyse** dentro de las 5 horas de iniciados los síntomas de IAM mejoraron la sobrevida a 30 días en comparación a los tratados con placebo. Al mes, las tasas de mortalidad general fueron de 7.2% para el grupo tratado con **Actilyse** y de 9.8% para el grupo tratado con placebo ( $p = 0.001$ ). Este beneficio se mantuvo a los 6 meses para los pacientes tratados con **Actilyse** (10.4%) comparado a aquellos tratados con placebo (13.1%,  $p = 0.008$ ).

En un estudio doble-cego, randomizado (721 pacientes) que comparó **Actilyse** con placebo, los pacientes con infusión **Actilyse** dentro de las 5 horas de iniciados los síntomas mejoraron la función ventricular a los 10 - 22 días post tratamiento comparado con el grupo placebo, cuando la fracción de eyección global fue medida por ventriculografía de contraste (50.7% versus 48.5%,  $p = 0.01$ ). Los pacientes tratados con **Actilyse** tuvieron una reducción del tamaño del infarto 19%, medido por la actividad de liberación acumulada de HBD ( $\alpha$ -hydroxybutyrate dehydrogenase) comparado con los pacientes tratados con placebo ( $p = 0.001$ ). Los pacientes tratados con **Actilyse** tuvieron significativamente menos episodios de shock cardiogénico ( $p = 0.02$ ), fibrilación ventricular ( $p < 0.04$ ) y pericarditis ( $p = 0.01$ ) comparado con los pacientes tratados con placebo. La mortalidad a los 21 días en el grupo tratado con **Actilyse** se redujo a 3.7% comparado con 6.3% en el grupo tratado con placebo (1-sided  $p = 0.05$ ). Aunque estos datos no demuestran de manera inequívoca una reducción significativa de la mortalidad para este estudio, indican una tendencia que es avalada por los resultados del estudio ASSET.

En un estudio controlado con placebo (LATE) en 5711 pacientes con IAM e inicio de sintomatología entre 6 y 24 horas, se comparó una infusión de 100 mg de **Actilyse** durante 3 horas con placebo. Hubo una reducción no significativa de 14.1% (95% CI 0 - 28.1%,  $p > 0.05$ ) en la mortalidad a 30 días con **Actilyse**. En un análisis de sobrevida pre-especificado en pacientes tratados dentro de las 12 horas desde inicios los síntomas, se observó una reducción significativa de la mortalidad 25.6% en favor de **Actilyse** (95% CI 6.3 - 45%;  $p = 0.023$ ).

**Pacientes con Embolia Pulmonar**

En un estudio comparativo aleatorizado de alteplasa versus urokinasa en 63 pacientes con embolismo pulmonar masivo agudo documentado con angiografía, ambos grupos de tratamiento tuvieron una reducción significativa de la hipertensión pulmonar relacionada inducida por el embolismo. La hemodinámica pulmonar mejoró significativamente más rápido con **Actilyse** que con urokinasa.

**Pacientes con ACV isquémico agudo**

Diversos estudios se han realizado en el campo del ACV isquémico agudo. El estudio NINDS es el único sin límite superior de edad, por lo que incluye pacientes mayores de 80 años. Todos los demás estudios randomizados excluyen a pacientes mayores de 80 años. Por lo tanto, las decisiones de tratamiento en este grupo de pacientes requieren cuidado particular y basado en cada paciente.

Dos estudios controlados con placebo, doble-cegos (NINDS t-PA Stroke, Parte 1 y Parte 2) enrolaron pacientes con déficit neurológico medible que pudieran completar el screening e iniciar el tratamiento dentro de las 3 horas de iniciados los síntomas. Se realizó una tomografía computarizada craneal (CT) antes del tratamiento para descartar la presencia de hemorragia intracraneal. (SICH). Se excluyó además a pacientes que tuvieran condiciones asociadas a riesgo de

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

sangrado, con déficit neurológico menor, aquellos con rápida mejora de síntomas antes de iniciar el tratamiento o aquellos con glucosa sanguínea de: < 50 mg/dL o > 400 mg/dL. Los pacientes fueron randomizados para recibir 0.9 mg/kg **Actilyse** (max. 90 mg), o placebo. **Actilyse** fue administrado como bolo inicial del 10% durante 1 minuto, seguido de infusión intravenosa del resto en 60 minutos.

El estudio inicial (NINDS-Parte 1, n = 291) evaluó la mejoría neurológica a las 24 horas de iniciado los síntomas de ACV. El objetivo primario, proporción de pacientes con mejora de 4 o más puntos en la escala de ACV del National Institutes of Health Stroke (NIHSS) o recuperación completa (NIHSS score = 0), no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento. Un análisis secundario sugirió mejores resultados a los 3 meses asociados con **Actilyse** usando las siguientes escalas de stroke: Índice de Barthel, Escala modificada de Rankin (mRS), Glasgow Outcome Scale, y la escala NIHSS. Un estudio secundario (NINDS-Parte2, n = 333) determinó los resultados clínicos a los 3 meses como objetivo primario. Se definió como resultado favorable mínimo o cero discapacidad usando las 4 escalas: Índice de Barthel (score > 95), escala modificada de Rankin (score < 1), Glasgow Outcome Scale (score = 1), y NIHSS (score < 1). El odds ratio para un resultado favorable en el grupo **Actilyse** fue 1.7 (95% CI; 1.2 - 2.6). Comparado con placebo hubo un crecimiento absoluto de 13% en el número de pacientes con mínima o no discapacidad (mRS 0 - 1) (OR 1.7; 95% CI 1.1 - 2.6). También se observó un beneficio consistente con **Actilyse** en otras escalas neurológicas o de discapacidad. Los análisis secundarios demostraron una mejoría funcional y neurológica consistente a través de las 4 escalas, como indican los puntajes medios. Estos resultados fueron altamente consistentes con los resultados a tres meses del estudio parte 1. Las incidencias de mortalidad por toda causa a los 90 días, SICH y nuevo ACV isquémico tras el tratamiento con **Actilyse** comparado con placebo indicaron un aumento significativo en SICH sintomático (de acuerdo a la definición NINDS) después del tratamiento con **Actilyse** dentro de las 36 horas (**Actilyse** 6.4%; Placebo 0.65%). En los pacientes tratados con **Actilyse** -no hubo aumentos en las incidencias de mortalidad a 90 días o de discapacidad severa comparado con placebo (**Actilyse** 20.5%; Placebo 17.3%).

Un análisis integrado de 2775 pacientes a partir de 6 estudios randomizados de importancia (NINDS partes 1 y 2, 2 estudios ECASS y ATLANTIS partes A y B) evaluaron el nivel de discapacidad de los pacientes tratados con **Actilyse** o placebo. En este análisis, los índices para un resultado favorable a los 3 meses fueron mayores a medida que disminuía el tiempo hasta iniciar el tratamiento con **Actilyse**. En 5,9% de los pacientes tratados con **Actilyse** se observó un índice de SICH versus 1,1% de los controles (p < 0.0001) lo que se asoció a la edad pero no al momento del tratamiento. Este análisis confirma de manera sólida que un rápido tratamiento con **Actilyse** se asocia a mejores resultados a los 3 meses. Además aporta evidencia que la ventana terapéutica se puede extender hasta 4.5 horas.

En un estudio observacional a gran escala (SITS-MOST: The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study) se determinaron y compararon los resultados de seguridad y de eficacia de **Actilyse** para el tratamiento de ACV agudo dentro de las 3 horas en una clínica de práctica habitual con la de diferentes estudios clínicos randomizados. Todos los pacientes debían cumplir con las características descritas en la monografía del producto. Se juntaron los datos de tratamiento y de resultados de 6483 pacientes de 285 centros en 14 países europeos. El objetivo primario fueron hemorragias intracraneales sintomáticas dentro de las 24 horas y la tasa de mortalidad a los 3 meses. La tasa de SICH observada en SITS-MOST fue comparable a la reportada en los estudios clínicos randomizados 7.3% (95% CI 6.7 - 8.0) en SITS-

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

MOST versus 8.6% (95% CI 6.1 - 11.1) en estudios clínicos. La mortalidad fue de 11.3% (95% CI 10.5 - 12.1) en SITS-MOST versus 17% (95% CI 13.9 - 20.7) en estudios clínicos randomizados. Los resultados del SITS-MOST indican que el uso clínico rutinario de **Actilyse** dentro de las 3 horas de iniciado el ACV es seguro de acuerdo a lo reportado en los estudios clínicos.

El estudio ECASS III fue un estudio controlado con placebo, doble-ciego realizado en pacientes con ACV agudo en una ventana terapéutica de entre 3 – 4.5 horas. El estudio enroló pacientes con déficit neurológico medible y que cumplieran con el perfil descrito en la monografía del producto, excepto por la ventana terapéutica. Tras la exclusión de hemorragia cerebral o de un infarto mayor por tomografía computarizada, los pacientes con ACV agudo fueron randomizados de manera ciega en razón de 1:1 a alteplasa intravenoso (0.9 mg/kg peso corporal) o placebo. El objetivo primario fue discapacidad a los 90 días, dicotomizados en resultados favorables (modified Rankin scale [mRS] 0 a 1) o desfavorable (mRS 2 a 6). El objetivo secundario principal fue el análisis de resultado global para la combinación de cuatro scores neurológicos y de discapacidad. Los objetivos de seguridad incluyeron mortalidad, hemorragia intracraneal sintomática y eventos adversos serios. Un total de 821 pacientes fueron randomizados (418 alteplasa/403 placebo). Mas pacientes alcanzaron resultados favorables con alteplase (52.4%) versus placebo (45.2%; odds ratio [OR], 1.34; 95% CI 1.02 - 1.76; p = 0.038). En el análisis global, los resultados también mejoraron (OR, 1.28; 95% CI 1.00 - 1.65; p = 0.048). La incidencia de hemorragia intracraneal sintomática fue más alta con alteplasa comparado con placebo (cualquier SICH 27.0% versus 17.6%, p = 0.0012; SICH by NINDS definición 7.9% versus 3.5%, p = 0.006). La mortalidad fue baja y sin diferencia significativa entre alteplasa (7.7%) y placebo (8.4%; p = 0.681). Los resultados de ECASS III muestran que **Actilyse**, dentro de una ventana terapéutica de entre 3 y 4.5 horas de iniciados los síntomas mejora los parámetros clínicos de manera significativa en pacientes con ACV agudo.

La seguridad y eficacia de **Actilyse** para el tratamiento del ACV agudo hasta 4.5 horas de iniciados los síntomas se ha determinado por un registro en curso AIS (SITS-ISTR: The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke registry). Los datos de los objetivos primarios de y de mortalidad de 15.294 pacientes en la ventana terapéutica de 0 a 3 horas se compararon con los datos de 947 pacientes tratados entre 3 a 4.5 horas de iniciados los síntomas. A los 3 meses, la incidencia de hemorragias intracraneales sintomáticas (de acuerdo a la definición de NINDS) fue levemente superior en la ventana de 3 a 4.5 horas (9.13%; 95% CI 7.38 - 11.24) comparado a la ventana terapéutica hasta 3 horas (7.49% CI 7.07 - 7.93). Las tasas de mortalidad fueron similares comparadas a las ventanas entre 3 y 4.5 horas (12.4) y la de 0 a 3 horas 12.3%.

**Farmacocinética:**

El **Actilyse** es rápidamente eliminado de la circulación sanguínea principalmente por metabolización hepática (clearance plasmático 550-680 ml/min.). La vida media plasmática alfa es de 4 -5 minutos. Esto significa que al cabo de 20 minutos menos del 10% de la administración inicial está presente en el plasma. Para la cantidad residual remanente en compartimientos profundos, se ha medido una vida media beta de 40 minutos.

**Toxicología.**

En estudios de toxicidad subcrónica realizados en ratas y monos títi no se encontraron otros efectos inesperados más que el incremento en la tendencia al sangramiento. No se observó ninguna tendencia mutagénica en test específicos.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

**Incompatibilidades:**

Una vez reconstituída la solución ésta puede ser diluída con solución fisiológica estéril (0,9%) hasta un volumen de 1: 5. Sin embargo, no debe ser diluída con agua destilada o soluciones de carbohidratos como glucosa.

Actilyse no debe ser mezclada con otras drogas ni tampoco debe usarse la misma vía venosa para otras drogas (ni siquiera heparina).

**Observación respecto a la Conservación:**

- Preservar de la luz solar
- ~~No Almacenar a más de 30° C~~ **entre 2 y 8° C**
- La solución reconstituída puede conservarse **entre 2 y 8° C** ~~bajo refrigeración (4° C)~~ hasta 24 horas y sólo 8 horas a temperatura **no mayor a 22° C** ~~entre 4° y 30° C.~~
- No debe utilizarse más allá de la fecha de vencimiento indicada en el envase
- Mantener en lugar firme y seguro.

**Presentación:**

Envases con 2 set completos para el tratamiento fibrinolítico.

Cada set incluye:

- 1 frascos ampolla con 50 mg. de Actilyse liofilizado
- 1 frascos con 50 ml. de disolvente
- 1 cánula de transferencia

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL