

# República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

2019 - Año de la Exportación

### Disposición

Número:	
Referencia: EX2018-51810458-APN-DGA#ANMAT	

VISTO el EX2018-51810458-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; y

#### CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. solicita la autorización de nuevo rótulo y prospecto para la Especialidad Medicinal denominada ACTILYSE / ALTEPLASA rtPA, Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO PARA PERFUSION INTRAVENOSA, aprobada por Certificado N° 38.797.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos  $N^{\circ}$  16.463 y el Decreto  $N^{\circ}$  150/92.

Que en el IF-2019-85455509-APN-DECBR#ANMAT de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

# EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízanse a la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. los nuevos rótulo y prospecto

presentados para la Especialidad Medicinal denominada ACTILYSE / ALTEPLASA rtPA, Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO PARA PERFUSION INTRAVENOSA, aprobada por Certificado N° 38.797.

ARTÍCULO 2°- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 38.797 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3°.- Acéptase el texto de rótulo que consta en el Anexo IF-2019-94138515-APN-DECBR#ANMAT.

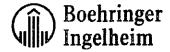
ARTÍCULO 4°.- Acéptase el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2019-94138091-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 5°- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX2018-51810458-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio Date: 2019.11.06 09:28:32 ART Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

# Proyecto de rótulo caja erciaria



Actilyse®
Alteplasa
50 mg
Conjunto para tratamiento

2 viales de Actilyse 50 mg + 2 viales con 50 ml de agua para inyectables + 2 cánulas para transferencia.

### Polvo liofilizado y solvente para perfusión intravenosa

Venta bajo receta médica Industria Alemana

### **BI Logo**

Cada vial de liofilizado contiene:

50 mg de activador tisular de plasminógeno humano recombinante (Alteplasa).

Excipientes (ácido fosfórico, L-arginina, polisorbato 80), c.s.p.

Traza residual: gentamicir a proveniente del proceso de fabricación

Cada vial de solvente con iene:

50 ml de agua estéril para invectables.

La solución reconstituida contiene 1 mg de Alteplasa por ml.

Indicaciones, posología, n odo de administración, contraindicaciones, advertencias e información adicional: ver prospecto a ljunto.

### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Consérvese a una temperatura no mayor de 25 °C. Proteger de la luz. La solución reconstituida es estable durante 24 horas a 2 – 8 °C y durante 8 horas a 25 °C.

No utilizar más allá de la fecha de vencimiento.

Bajo licencia de:

Boehringer Ingelheim Inte national GmbH

Ingelheim am Rhein, Alen ania.

Elaborado en Biberach an der Riss, Alemania.

#### En Argentina:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 38.797.

Importado por Boehringer Ingelheim S.A.

Juana Azurduy 1534, C.A B.A - Tel: +54-011-4704-8600.

Director Técnico: Marcelo Ostrower. Farmacéutico y Bioquímico.

En Chile:

VF-2019-6683(095/APN-DGA#ANMA Marcello Gartos Ostrower Secretager ingeriodin Fantaceutico M.N N° 14.225

Página 81 de 104 Presenta Per atolita de ato



Importado por Boehringer Ingelheim Ltda., y distribuido por Novofarma Service S.A. Av. Victor Uribe 2280, por cuenta dε Boehringer Ingelheim Ltda., Isidora Goyenechea 3000, piso 18. Las Condes, Santiago. Reg. I.S.P. N° B-936

#### En Ecuador:

Importado y distribuido por Boehringer Ingelheim del Ecuador Cía. Ltda., Quito, Ecuador. Reg. San. No. 29776-05-1

Producto de uso delicado Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica. Uso hospitalario.

### En Paraguay:

Importado por: Lab. Bagó del Paraguay S.A. - Av. España 1525 - Reg. Q.F. Gloria C. Delgado. R.P. N° 4599. D stribuido por: Intercom Farmacéutica del Paraguay S.A. Tel.: 021-228 047/8 - Tte. Rómulo Ríos c/Perú, Asunción. Venta aut. por la D.N.V.S. del M.S.P. y B.S. Reg. Sanitario N° 03227-04-EF

### En Uruguay:

Representa, importa y dis ribuye: Boehringer Ingelheim S.A. – World Trade Center torre 4 – Of 2601. Dr. Luis Bonavita 1::66 Montevideo - Dir. Téc.: Q.F. Angel Guerra – Aut. por el M.S.P. Nº 29.936 – Aut. M.S.P. Nº 334, 690 y 458 – Ley 15.443 – Venta Bajo Receta Profesional. Vía de administración perfusión i ntravenosa.

#### En Venezuela:

Importado y distribuido pc r Boehringer Ingelheim C.A. RIF J-00081399-0, Reg. MPPS. N° P.B.1.155/13 – Uso hospitalario. Farm. Patr. Dra. Yinet Aza r CPE 1009177948

Partida: Vence:

> F-2019-66831095-APN-DGA#ANMAT Mercelle Certos Ostrower Bestroger regelitetin Ferrischaug M. N. 14 225

Página 82 de 1044 les seu Aprocentos

## Proyecto de rótulo estuches



Actilyse® Alteplasa 50 mg

1 vial de Actilyse 50 mg + 1 vial con 50 ml de agua para inyectables + cánula para transferencia.

### Polvo liofilizado y solvente para perfusión intravenosa

Venta bajo receta médica Industria Alemana

# **BI Logo**

Cada vial de liofilizado contiene:

50 mg de activador tisular de plasminógeno humano recombinante (Alteplasa).

Excipientes (ácido fosfórico, L-arginina, polisorbato 80), c.s.p.

Traza residual: gentamicir a proveniente del proceso de fabricación

Cada vial de solvente con iene:

50 ml de agua estéril para inyectables.

La solución reconstituida contiene 1 mg de Alteplasa por ml.

Indicaciones, posología, rr odo de administración, contraindicaciones, advertencias e información adicional: ver prospecto adjunto.

#### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Consérvese a una temperatura no mayor de 25 °C. Proteger de la luz. La solución reconstituida es estable durante 24 horas a 2 – 8 °C y durante 8 horas a 25 °C.

No utilizar más allá de la fecha de vencimiento.

Bajo licencia de:

Boehringer Ingelheim Inte national GmbH

Ingelheim am Rhein, Aler ania.

Elaborado en Biberach an der Riss, Alemania.

### En Argentina:

Especialidad medicinal au orizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 38.797.

Importado por Boehringer Ingelheim S.A.

Juana Azurduy 1534, C.A B.A - Tel: +54-011-4704-8600.

Director Técnico: Marcelo Ostrower. Farmacéutico y Bioquímico.

#### En Chile:

Importado por Boehringer Ingelheim Ltda., y distribuido por Novofarma Service S.A. Av. Victor Uribe 2280, por cuenta de Boehringer Ingelheim Ltda., Isidora Goyenechea 3000, piso 18. Las Condes, Santiago. Reg. I. 3.P. N° B-936

Página 87 de 104 dos la ratura de salar do

# Proyecto de rótulo estuches



#### En Ecuador:

Importado y distribuido po Boehringer Ingelheim del Ecuador Cía. Ltda., Quito, Ecuador. Reg. San. No. 29776-05-11 Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica. Uso hospitalario.

### En Paraguay:

Importado por: Lab. Baç ó del Paraguay S.A. - Av. España 1525 - Reg. Q.F. Gloria C. Delgado. R.P. N° 4599. D stribuido por: Intercom Farmacéutica del Paraguay S.A. Tel.: 021-228 047/8 - Tte. Rómulo Ríos c/Perú, Asunción. Venta aut. por la D.N.V.S. del M.S.P. y B.S. Reg. Sanitario N° 03227-04-EF

### En Uruguay:

Representa, importa y dis ribuye: Boehringer Ingelheim S.A. – World Trade Center torre 4 – Of 2601. Dr. Luis Bonavita 1266 Montevideo - Dir. Téc.: Q.F. Angel Guerra – Aut. por el M.S.P. Nº 29.936 – Aut. M.S.P. Nº 334, 690 y 458 – Ley 15.443 – Venta Bajo Receta Profesional. Vía de administración perfusión intravenosa.

#### En Venezuela:

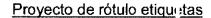
Importado y distribuido po Boehringer Ingelheim C.A. RIF J-00081399-0, Reg. MPPS. N° P.B.1.155/13 – Uso hospitalario. Farm. Patr. Dra. Yinet Azɛ r CPE 1009177948

Partida:

Vence:

IF-2049-66831095#APK-DCW#ANMAT Extractly entingetherm Farmaco, von Mit Nº 14 2vg Ovedic Téculou Apodemius

Página 88 de 104





# Para el LIOFILIZADO

Actilyse® Alteplasa 50 mg

Para perfusión intravenosa

# **BI** Logo

50 mg de activador tisular ce plasminógeno humano recombinante (Alteplasa). Excipientes: c.s.p. No almacenar a una temperatura superior a los 25 °C. Proteger de la luz. Conservación de la solución reconstituida: ver estuche y prospecto.

Boehringer Ingelheim International GmbH Ingelheim am Rhein, Alemania.

Partida: Vence:

Para el SOLVENTE
DISOLVENTE
50 ml
Para Actilyse® 50 mg polvo liofilizado

# **Bi** Logo

No almacenar a una temperatura superior a los 25 °C.

Boehringer Ingelheim International GmbH Ingelheim am Rhein, Alemania.

Partida: Vence:

IF-2019-66831095-APN-DGA#ANMAT



# República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional 2019 - Año de la Exportación

# Hoja Adicional de Firmas

Anexo
Número:
Referencia: ROTULO ACTILYSE
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.
Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE Date: 2019.10.18 11:24:41 -03:00

# INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

Actilyse<sup>®</sup> ALTEPLASA

Polvo liofilizado y solvente para perfusión intravenosa

VENTA BAJO RECETA N ÉDICA

INDUSTRIA ALEMANA

### COMPOSICIÓN

Cada vial de liofilizado contiene:

50 mg de activador tisular de plasminógeno humano recombinante (Alteplasa).

Excipientes (ácido fosfórico, L-arginina, polisorbato 80), c.s.

Traza residual: gentamicir a proveniente del proceso de fabricación

Cada vial de solvente con iene:

50 ml de agua estéril para inyectables.

La solución reconstituida contiene 1 mg de alteplasa por ml.

## **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Trombolítico.

**CODIGO ATC: B01AD** 

#### **INDICACIONES**

# Tratamiento trombolítico en el infarto agudo de miocardio

Régimen posológico de 90 minutos (acelerado) (Véase la sección Posología, modo de administración): para aquellos pacientes en los cuales el tratamiento puede iniciarse dentro de las 6 horas subsiguientes a la aparición de los síntomas.

Régimen posológico de 3 horas (Véase la sección Posología, modo de administración): para aquellos pacientes en los cuales el tratamiento puede iniciarse dentro de las 6 a 12 horas subsiguientes a la aparició i de los síntómas.

ACTILYSE® ha demostraco reducir la mortalidad a los 30 días en pacientes con infarto agudo de miocardio.

Tratamiento trombolítico en la embolia pulmonar aguda con inestabilidad hemodinámica El diagnóstico debe ser confirmado siempre que sea posible por un medio objetivo, como la angiografía pulmonar o procedimientos no invasivos como el scanner pulmonar. No se han realizado estucios clínicos sobre la mortalidad y la morbilidad tardía relacionadas

con la embolia pulmonar.

Tratamiento trombolítico del accidente cerebrovascular isquémico agudo

El tratamiento debe iniciars e a la mayor brevedad posible dentro de las 4,5 horas subsiguientes al inicio de los síntomas de accidente cerebrovascular y luego de haberse descartado una hemorragia intracraneal mediante técnicas de diagnóstico por imágenes adecuadas (p. ej., tomografía computarizada craneal u otro método de diagnóstico por imágenes que tenga sensibilidad para detectar la presencia de hemorragia). El efecto del tratamiento depende del tiempo; por lo tanto, cuanto antes se inicie el tratamiento, mayores son las probabilidades de un resultado favorable.

2018 Boehringer ingelheim Todos los derechos reservados, 2018/ 406-14 Marcelo Carlos Ostre 2018-52228069-APN-DGA#ANMAT Page 1 of 23

Boehringer Ingelheim Farmacéutico M N N1 14,225 



000073

# ACCIÓN FARMACOLÓGICA

#### Modo de acción

El ingrediente activo de ACTILYSE, es alteplasa, un activador tisular del plasminógeno recombinante humano, ur a glucoproteína que activa el plasminógeno directamente a plasmina. Cuando se administra por vía endovenosa, alteplasa permanece relativamente inactivo en el sistema circulatorio. Una vez unido a la fibrina, se activa induciendo la conversión de plasminógeno a plasmina, conduciendo a la disolución del coágulo de fibrina.

#### **Farmacodinamia**

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

#### Estudios clínicos

Pacientes con Infarto Aguclo de Miocardio (IAM)

Se han estudiado dos reç ímenes de dosis de ACTILYSE en pacientes con infarto agudo de miocardio agudo. No se ha evaluado la eficacia comparativa de estos dos regímenes.

# Perfusión acelerada en pa sientes con IAM

Se investigó la perfusión acelerada de ACTILYSE en un estudio internacional, multicéntrico (GUSTO), que randomizó \$1,021 pacientes con infarto agudo de miocardio a cuatro regímenes trombolíticos. La administración de 100 mg de ACTILYSE durante 90 minutos con perfusión de heparina intravenosa concomitante, dio como resultado menor mortalidad después de 30 días (6,3%) comparado con la administración de estreptoquinasa 1,5 millones de UI durante 60 minutos con heparina sub sutánea o intravenosa (7,3%). La disminución absoluta de 1% en la mortalidad a 30 días para ACTILYSE comparado con la estreptoquinasa fue estadísticamente significativa (p = 0,001).

Los pacientes tratados cor ACTILYSE mostraron tasas de distensibilidad vascular relacionada con infarto mayores a los ( 0 y 90 minutos después de la trombólisis que los pacientes tratados con estreptoquinasa. No se observaron diferencias en las tasas de distensibilidad a más de 180 minutos.

Un estudio de mortalidad a gran escala (ASSENT 2) en aproximadamente 17,000 pacientes mostró que alteplasa y ter ecteplasa son terapéuticamente equivalentes en la reducción de la mortalidad (6,2% para amt os tratamientos a los 30 días). El uso de tenecteplasa se asoció con una incidencia significativa nente menor de sangrados intracraneales comparado con alteplasa (26,4% versus 28,9%, p = 0,0003). La reducción del riesgo de sangrado está probablemente relacionada con el aumento de la especificidad a fibrina de tenecteplasa y su régimen adaptado al peso corporal.

# Perfusión de 3 horas en pabientes con IAM

En un estudio doble ciego, randomizado (5013 pacientes) que comparó ACTILYSE con placebo (estudio ASSET) los pacientes infundidos con ACTILYSE en las 5 horas del comienzo de los síntomas de infarto agudo de miocardio experimentaron mejor supervivencia a los 30 días comparado con los tratados con placebo. Al mes, las tasas de mortalidad global fueron 7,2% para el grupo tratado con ACTILYSE y 9,8% para el grupo tratado con placebo (p = 0,001). Este beneficio se mantuvo a los 6 meses para los pacientes tratados con ACTILYSE (10,4%) comparado con los tratados con placebo (13,1%, p = 0,008).

En un estudio doble ciego, randomizado (721 pacientes) que comparó ACTILYSE con placebo, los pacientes infundidos con ACTILYSE dentro de las 5 horas del comienzo de los síntomas experimentaron mejor función ventricular 10 - 22 días después del tratamiento comparado con

2018 Boehringer ingelheim Todos los derechos reservados, 2018 )406-14 JF-2018-52228069-APN-DGA#ANMAT

Monda de la Strower Boehringer ingelheim Farmaceutico M B Ag ilia 275 de 220 Page 2 of 23



el grupo placebo, cuando la fracción de eyección global se midió por ventriculografía de contraste (50,7% versus 48,5%, p = 0,01) Los pacientes tratados con ACTILYSE tuvieron una reducción de 19% en e tamaño del infarto, medido mediante la liberación acumulativa de actividad de HBD (α-hidroxibutirato deshidrogenasa) comparado con los pacientes tratados con placebo (p = 0,001). Los pacientes tratados con ACTILYSE tuvieron significativamente menos episodios de shock cardixgénico (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 los pacientes tratados con / CTILYSE se redujo a 3,7% comparado con 6,3% en los pacientes tratados con placebo (p = 0,05 unilateral). Aunque estos datos no demuestran inequívocamente una reducción significativa en 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 con comienzo de síntomas entre 6 y 24 horas, se comparó una perfusión de 100 mg de ACTILYSE durante 3 horas con placebo. Se observó una reducción no significativa de 14,1% (IC 95% 0 - 28,1%, p > 0,05) en la mortalidad i 30 días con ACTILYSE. En un análisis de supervivencia pre-especificado en paciente: tratados dentro de las 12 horas de comienzo de los síntomas, se observó una reducción sì inificativa de 25,6% en la mortalidad a favor de ACTILYSE (IC 95% 6,3 - 45%, p = 0,023).

# Pacientes con embolismo pulmonar aguda

En un estudio comparativ >, randomizado, de alteplasa versus uroquinasa en 63 pacientes con embolia pulmonar aguda documentada angiográficamente, ambos grupos de tratamiento experimentaron una redu xión significativa en la hipertensión pulmonar inducida por embolia pulmonar. La hemodinám ica pulmonar mejoró significativamente más rápido con ACTILYSE que con uroquinasa.

# Pacientes con accidente c rebrovascular isquémico aqudo:

Se han llevado a cabo varios estudios en el área del accidente cerebrovascular isquémico agudo. El estudio NINDS as el único sin límite superior de edad, es decir, que también incluyó pacientes de más de 80 años. Todos los demás estudios randomizados han excluido pacientes de más de 80 años. En los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo (ACIA), la trombólisis debe evaluarse en función de la relación riesgo-beneficio en cada caso.

Dos estudios controlados con placebo, doble ciego (NINDS t-PA Stroke Trial, Parte 1 y Parte 2), enrolaron pacientes con déficit neurológico mensurable que pudieron completar la selección y empezaron el tratamiento del estudio dentro de las 3 horas del comienzo de los síntomas. Se realizó una tomografía computada (TC) craneal antes del tratamiento para descartar la presencia de hemorragia intracraneal sintomática (SICH). También se excluyó a pacientes por la presencia de condiciones relacionadas con el riesgo de sangrado, déficit neurológico menor, mejoría rápida de síntomas previa al inicio del tratamiento del estudio, o glucosa sanguínea < 50 mg/dl o > 400 mg/dl. Se randomizó a los pacientes para recibir 0,9 mg/kg de ACTILYSE máximo de 90 mg) o placebo. Se administró ACTILYSE como bolo inicial de 10% durante 1 minutos seguido por perfus ión intravenosa continua del remanente durante 60 minutos.

El estudio inicial (NINDS-Parte 1, n = 291) evaluó la mejoría neurológica a las 24 horas después del comienzo del accidente cerebrovascular. El criterio de valoración primario, la proporción de pacientes con una mejoría de 4 o más puntos en el puntaje de la Escala de Accidente Cerebrovascular de los Institutos Nacionales de Salud (NIHSS) o recuperación completa (puntaje NIHSS = 0), no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento. Un análisis se undario sugirió mejoría en el resultado a los 3 meses asociado con el tratamiento con ACTIL YSE usando las siguientes escalas de evaluación de accidente cerebrovascular: Índice de Barthel, Escala de Rankin Modificada (mRS), Escala de Resultado de Glasgow y NIHSS. Un segundo estudio (NINDS-Parte 2, n = 333) evaluó el resultado clínico a los 3 meses como resultado primario. Un resultado favorable se definió como discapacidad mínima o ausente usando las cuatro escalas de evaluación de accidente cerebrovascular: Índice de Barthel (puntaje ≥ 95), Escala de Rankin Modificada (puntaje ≤ 1), Escala de

2018 Boehringer ingelheim Todos los derechos reservados. 2018 )406-14 VF-2018-52228069-APN-DGA#ANMAT
Page 3 of 23

Boehringer Ingelheim Farmacéutico (4 b) Nº 1476 de 220 Director Temperatura (14 de 220



000075

Resultado de Glasgow (puntaje = 1) y NIHSS (puntaje ≤ 1). El índice de probabilidades para resultado favorable en el grupo ACTILYSE fue 1,7 (IC 95%; 1,2 - 2,6). Comparado con el placebo hubo un aumer to absoluto de 13% en el número de pacientes con discapacidad mínima o ausente (mR\$. 0 - 1) (OR 1,7 (IC 95% 1,1 - 2,6). Hubo también un beneficio consistente observado con ACTILYSE en otras escalas neurológicas y de discapacidad. Los análisis secundarios den ostraron mejoría funcional y neurológica consistente en las cuatro escalas de accidente os rebrovascular como indican las medianas de los puntajes. Estos resultados fueron altamente consistentes con los resultados a los 3 meses de los efectos del tratamiento observados en el estudio Parte 1. Las incidencias de mortalidad a los 90 días por todas las causas, SICH y accidente cerebrovascular isquémico nuevo después del tratamiento con ACTILYSE compara do con placebo indicaron un aumento significativo en la SICH sintomática (de acuerdo con la definición de 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 aumento comparado con placebo en las incidencias de mortalidad a los 90 días o de discapacidad se vera (ACTILYSE 20,5%; Placebo 17,3%.)

Un análisis agrupado de 2775 pacientes de 6 estudios clínicos randomizados principales (NINDS Parte 1 y 2, dos estudios ECASS y ATLANTIS parte A y B) evaluaron el estado de discapacidad de pacien es tratados con ACTILYSE o placebo. En este análisis, las probabilidades de un resu tado favorable a los 3 meses aumentaron a medida que disminuía el tiempo al tratamiento con ACTILYSE. Se observó una tasa de SICH en 5,9% de los pacientes tratados con ACTILYSE versus 1,1% de los controles (p < 0,0001) lo cual se asoció con la edad pero no con el tiempo al tratamiento. Este análisis confirma fuertemente que el tratamiento rápido con ACTILYSE se asocia con mejores resultados a los 3 meses. También proporciona evidencia de que la ventar a terapéutica puede ser tanto como de 4,5 horas.

En un gran estudio observacional (SITS-MOST: The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study) se evaluó la seguridad y eficacia de ACTILYSE para el tratamiento del accidente cerebrovascular agudo dentro de las 3 horas en un contexto clínico de rutina y se comparó con los resultad a de estudios clínicos randomizados (RCTs). Todos los pacientes debían cumplir con el resu men de las características del producto ACTILYSE para Europa. Se recolectaron datos del tratamiento y el resultado de 6483 pacientes de 285 centros en 14 países europeos. El resultado primario fue hemorragia intracraneal sintomática dentro de las 24 horas y mortalidad a los 3 meses. La tasa de SICH encontrada en el estudio SITS-MOST fue comparable con la tasa de SICH informada en estudios randomizados de 7,3% (IC 95% 6,7 - 8,0) en SITS-MOST versus 8,6% (IC 95% 6,1 - 11,1) en RCTs. La mortalidad fue 11,3% (IC 95% 10,5 - 12,1) en SITS-MOST versus 17% (IC 95% 13,9 - 20,7) en RCTs. Los resultados del estudio SITS-MOST indica a que el uso clínico de rutina de ACTILYSE dentro de tas 3 horas de comienzo del accidente ce ebrovascular es tan seguro como se informó en los estudios clínicos randomizados.

ECASS III fue un estudio controlado con placebo, doble ciego, conducido en pacientes con accidente cerebrovascular agudo en una ventana temporal de 3 a 4,5 horas. El estudio enroló pacientes con déficit neurc lógico mensurable que cumplían con el resumen de características del producto (SmPC) par i Europa, excepto por la ventana temporal. Después de excluir hemorragia cerebral o infarto mayor por tomografía computada, los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico fueron randomizados 1:1 en forma doble ciego a alteplasa intravenoso (0,9 mg/kg d∈ peso corporal) o placebo. El criterio de valoración primario fue discapacidad a los 90 cías, dicotomizada para resultado favorable (escala de Rankin modificada [mRS] 0 a 1) > desfavorable (mRS 2 a 6). El criterio de valoración secundario principal fue un análisis de resultado global de cuatro puntajes neurológicos y de discapacidad combinados. Los criterios de valoración de seguridad incluían mortalidad, SICH y eventos adversos serios. Se rando nizó un total de 821 pacientes (418 alteplasa/403 placebo). Más pacientes lograron un resul ado favorable con alteplasa (52,4%) versus placebo (45,2%, índice de probabilidades [OR], 1,34; (IC 95% 1,02 - 1,76; p = 0,038). En el análisis global, mejoró también el resultado (OR, 1 28 (IC 95% 1,00 - 1,65; p = 0,048). La incidencia de algún SICH fue mayor con alteplasa versus placebo (cualquier SICH 27,0% versus 17,6%, p = 0,0012; SICH

2018 Boehringer ingelheim Todos los derechos reservados. 2018/406-14

Maresie Carles Osirove Bod ágjaan Jorden 230 Famacéulico M.N.N. Nº 14.225

№-2018-52228069-APN-DGA#ANMAT

Page 4 of 23



000076

por definición de NINDS 7,9% versus 3,5%, p = 0,006; SICH por definición ECASS III 2.4% versus 0.2%, p=0.008). La mortalidad fue baja y no significativamente diferente entre alteplasa (7,7%) y placebo (8,4%; p = 0,681). Los resultados del estudio ECASS III mostraron que ACTILYSE entre 3 y 4,5 h pras después del comienzo de los síntomas mejora significativamente los resultados clínicos en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo.

La seguridad y eficacia de ACTILYSE para el tratamiento de accidente cerebrovascular isquémico agudo hasta 4,5 horas de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el comienzo del tratamiento (OTT) se ha evaluado en un estudio de registro AIS en curso (SITS-ISTR: The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke registry). Los datos de resultado primario y mortalidad de 21.566 pacientes en la ventana temporal de 0 a 3 horas se compararon con datos de 2376 pacientes tratados entre 3 a 4,5 horas después del inicio de AIS (datos de 2010). La incidencia de hemorragia intracerebral sintomática (de acuerdo con la definición de NINDS) era ligeramente superior en la ventana temporal de 3 a 4,5 horas (7,4%) comparado con la ventana temporal de hasta 3 horas (IC 7,1%) cociente de probabilidades ajustada IC 95 %: 1,18 (0,99 -1,41) p =0,06). Las tasas de mortalidad a los 3 meses fueron similares comparando la ventana temporal de 3 a 4 5 horas (12,3%).

#### **Farmacocinética**

ACTILYSE se elimina rápi lamente de la sangre circulante y se metaboliza principalmente en el hígado (depuración plasmática 550-680 ml/min). El t½ alfa, vida media plasmática relevante, es de 4-5 minutos. Esto signi ica que después de 20 minutos, menos del 10% del valor inicial está presente en el plasma. Para la cantidad residual que queda en un compartimiento profundo, se midió una vida media beta de alrededor de 40 minutos.

### Toxicología

En estudios de toxicidad subcrónica en ratas y monos tití no se observaron otros efectos secundarios inesperados r as que el aumento en la tendencia al sangrado en dosis altas. En las pruebas de mutagenia no se observaron indicios de potencial mutagénico.

En animales preñados, no se observaron efectos teratogénicos luego de la perfusión intravenosa de dosis farma cológicamente efectivas. En conejos, dosis superiores a 3 mg/kg/día dieron lugar a efectos em priotóxicos (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.

# POSOLOGÍA, MODO DE ADMINISTRACIÓN

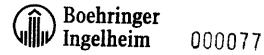
La administración de ACTI\_YSE debe ser iniciada tan pronto como se presenten los síntomas. En condiciones de asepsia, debe disolverse el contenido de un vial de liofilizado de ACTILYSE de 50 mg con agua para in vectables estéril (50 ml), llevando la solución a una concentración de 1 mg de ACTILYSE por ml de solución y luego debe ser administrado en forma intravenosa de inmediato.

2018 Boehringer Ingelheim Todos los derechos reservados. 2018 3406-14 Marcelo Carlos Ostrovasi Boehringer Ingelheim

Familiacinilico M.N.N° 14 225 Disecto Pagina 7,8 de 220

F-2018-52228069-APN-DGA#ANMAT

Page 5 of 23



# Instrucciones para la reconstitución de Actilyse®

1	Reconstituir inmec iatamente antes de la administración.	
2	Retire las tapas pro ectoras de los dos viales que contienen el agua estéril y el polvo seco de Actilyse <sup>®</sup> deslizándo las hacia arriba con el pulgar	Rockringer Angelsten
3	Limpie la parte superior de caucho de cada vial con un paño impregnado en alcohol.	

2018 Boehringer Ingelheim Todos los derechos reservados, 2018( 406-14

Bodhringer Ingelheim Page 6 of 23
Farmacéutico M N° 14.225
Director Téculico Apoderado
Página 79 de 220

4	Retire la cánula de	
	transferencia* de s i cubierta.  No desinfecte ni e: terilice la cánula de transferencia; es estéril.  Quite una de las ta as.	
5	Coloque el vial de agua estéril hacia arriba en una superficie estable. Directamente desde arriba, pinche el ce atro del tapón de caucho ve ticalmente con la cánula de transferencia, presionando suave pero firmemente, sin gir ar.	Agua estéril para inyectable
6	Sostenga constanter iente el vial de agua estéril i la cánula de transferencia con una mano, usando las dos aletas laterales.  Retire la tapa que queda en la parte superior de la ánula de transferencia.	

IF-2018-52228069-APN-DGA#ANMAT

Marcelo Carlos Ostrowe)
Boahringer Ingelheim
Farmaceutop M.N. Nº 14 225
Director 160 Pagina, 80 de 220

Page 7 of 23

000079

7	Sostance constant	
7	Sostenga constant mente el vial de agua estéri! y la cánula de transferencia con una mano, usando las dos ale as laterales.  Mantenga el vial con polvo seco de Actilyse <sup>®</sup> urriba de la cánula de transferencia y coloque la punta de la cánula de transferencia justo en el medio del tapón.	
	Presione el vial con el polvo seco contra la cánu la de transferencia directamente desde arriba, pinch ando el tapón de caucho en forma vertical y suave, pero firmemente sin gira r.	Actilyse®(polvo seco)  Agua estéril para inyectables
8	Invertir los dos viales y dejar que el agua drene completamente en el polvo seco.	



000080

		Agua estéril paru inyectables  Actilyse®(polvo seco)
9	Retire el vial de a jua vacío junto con la cánul a de transferencia. Ya puede desecharlos.	

VF-2018-52228069-APN-DGA#ANMAT grios Osirower Page 9 of 23

Macho Larlos Ostrower

Robinster nigement
Farmacéutico MM N° 14 225

Director TePágina-82 de 220



000081

10	Tome el vial con actilyse reconstituido y agrelo suavemente para disolver el polvo que pudiera quedar, pero no lo agite brúscar iente ya que eso produce espun a.  Si hay burbujas, deje reposar la solución durante u nos minutos	
	para que desaparez can.	R
11	La solución consiste en 1 mg/ml o ligeramente amarillenta y no debe	le Actilyse <sup>®</sup> . Debe ser límpida, entre incolora y contener ninguna partícula.

2018 Boehringer ingelheim Todos los derechos reservados. 2018:406-14 1F-2018-52228069-APN-DGA#ANMAT

1000 Charles Ostrower Bothringer Ingelheim Fermaceulico M.N.N° 14,225 Director Tech-«Pagrina"83 de 220

12	Retire la cantidac requerida usando una aguja y una jeringa. No use el lugar donde pinchó con la cánula de transferencia a fin de evitar filtraciones.
13	Use inmediatamente.  Deseche la solucion que no utilice.

(\* si el kit incluye una cánula de transferencia. La reconstitución también puede realizarse con una jeringa y una aguja).

La solución reconstituida de 1mg/ml puede diluirse más con solución estéril para inyectables de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) hasta una concentración mínima de 0,2 mg/ml dado que no puede descartarse que la solución reconstituida presente turbidez.

No se recomienda una dil·ición adicional de la solución reconstituida de 1mg/ml con agua para inyectables estéril o el uso de soluciones que contengan glúcidos en general (por ej. dextrosa), debido a la creciente formación de turbidez de la solución reconstituida.

ACTILYSE no debe ser administrado junto con otros fármacos (ni siquiera heparina) ni en el mismo equipo de perfusión, ni en la misma vena.

# Infarto agudo de miocarc io

a) Régimen posológico de 90 minutos (acelerado) para los pacientes con infarto agudo de miocardio en los cuales el tratamiento puede iniciarse dentro de las 6 horas subsiguientes al inicio de los síntomas.

En pacientes con un peso corporal ≥ 65 kg:

- 15 mg como bolo in:ravenoso, seguido inmediatamente de:
- 50 mg como perfusión intravenosa durante los primeros 30 minutos, seguida de una perfusión intravenos a de:
- 35 mg durante 60 m inutos, hasta la dosis máxima de 100 mg.

En pacientes con un peso corporal < 65 kg, la dosis total debe ajustarse en función del peso a

- 15 mg como bolo in ravenoso, seguido inmediatamente de:
- 0,75 mg/kg de pero corporal como perfusión intravenosa durante los primeros 30 minutos (máximo 50 mg), seguido de una perfusión intravenosa de:
- 0,5 mg/kg durante 6) minutos (hasta un máximo de 35 mg).
- b) Régimen posológico de 3 horas para los pacientes con infarto agudo de miocardio en los cuales el tratamiento puede iniciarse dentro de las 6 a 12 horas subsiguientes al inicio de los síntomas.

2018 Boehringer ingelheim Todos los derechos reservados. 2018/ 406-14 IF-2018-52228069-APN-DGA#ANMAT
Page 11 of 23

Boshringer Ingelhaim Farmacéutico M.N.N° 14.225 Director Técrico Pagina 84 de 220



000083

En pacientes con un pes∋ corporal ≥ 65 kg:

10 mg como bolo intravenoso, seguido inmediatamente de:

- 50 mg como perlusión intravenosa durante la primera hora, seguida de una perfusión intravenosa de:
- 40 mg durante las dos horas siguientes, hasta alcanzar la dosis máxima de 100 mg.

En pacientes con un peso corporal inferior < 65 kg:

10 mg como bolc intravenoso, seguido inmediatamente de una perfusión intravenosa hasta alcanzar un i dosis total máxima de 1,5 mg/kg

# Tratamiento complementario

Se recomienda tratamiento antitrombótico complementario de acuerdo a las guías internacionales actuales para el tratamiento de pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST.

# Embolia pulmonar agud :

En pacientes con un peso corporal ≥ 65 kg:

Debe administrarse una closis total de 100 mg en 2 horas. La mayor experiencia disponible corresponde al siguiente r igimen posológico:

- 10 mg como bolo intravenoso durante 1-2 minutos, seguido inmediatamente de
- 90 mg como perfusión intravenosa durante 2 horas hasta alcanzar la dosis total de 100 mg.

En pacientes con un peso corporal inferior a < 65 kg:

- 10 mg como bolo intrav enoso durante 1-2 minutos, seguido inmediatamente de:
- una perfusión intravenc sa hasta alcanzar una dosis total máxima de 1,5 mg/kg.

# Tratamiento complementario

Después del tratamiento con ACTILYSE® debe iniciarse (o reanudarse) el tratamiento con heparina cuando los valcres de Tiempo de Tromboplastina Parcial activada (TTPa) sean inferiores al doble del lím te normal superior. La perfusión debe ajustarse de manera tal de mantener los valores de TI Pa entre 50-70 segundos (1,5 a 2,5 veces el valor de referencia).

# Accidente cerebrovascular isquémico agudo

La dosis total recomendada es de 0,9 mg/kg de peso corporal (máximo de 90 mg), comenzando con el 10 % de la dosis total en forma de bolo intravenoso inicial, seguido inmediatamente del resto de la dosis total administrada por perfusión intravenosa durante 60 minutos.

El tratamiento debe iniciars a la mayor brevedad posible dentro de las 4,5 horas subsiguientes al inicio de los síntomas (V anse las secciones de Advertencias y Precauciones). El efecto del tratamiento depende del tie npo; por lo tanto, cuanto antes se inicie el tratamiento, mayores son las probabilidades de un res ultado favorable.

2018 Boehringer ingelheim Todos los derechos reservados, 20180 106-14 IF-2018-522 IF-2018-52228069-APN-DGA#ANMAT

Page 12 of 23

Boehringer Ingelheirn Farmacéutico M N N° 14.225 Director Tés Página:85 de 220

Peso	Dosis	De sis en	Dosis de	IICO AGUDO Administración de la perfusión		
	total	liolo	perfusión			
(kg)	(mg)	(mg)	(mg)	1ra. jeringa 2da. jeringa		Velocidad
<del>-</del>				, in the same	Jour Jeringa	perfusión
		•			i l	(ml/hora
40	36,0	3,6	32,4	32,4	No aplica	32,4
42	37,8	3,8	34,0	34,0	No aplica	34,0
44	39,6	1,0	35,6	35,6	No aplica	35,6
46	41,4	1,1	37,3	37,3	No aplica	37,3
48	43,2	1,3	38,9	38,9	No aplica	38,9
50	45,0	1,5	40,5	40,5	No aplica	40,5
52	46,8	.1,7	42,1	42,1	No aplica	42,1
54	48,6	.1,9	43,7	43,7	No aplica	43,7
56	50,4	5,0	45,4	45,4	No aplica	45,4
58	52,2	:,2	47,0	47,0	No aplica	47,0
60	54,0	5,4	48,6	48,6	No aplica	48,6
62	55,8	:,6	50,2	50,2	No aplica	50,2
64	57,6	8	51,8	50,0	1,8	51,8
66	59,4		53,5	50,0	3,5	53,5
68	61,2	(,1	55,1	50,0	5,1	55,1
70	63,0	(,3	56,7	50,0	6,7	56,7
72	64,8	€,5	58,3	50,0	8,3	58,3
74	66,6	6,7	59,9	50,0	9,9	59,9
76	68,4	6,8	61,6	50,0	11,6	61,6
78	70,2	7.0	63,2	50,0	13,2	63,2
80	72,0	7,2	64,8	50,0	14,8	64,8
82	73,8	7.4	66,4	50,0	16,4	66,4
84	75,6	7.6	68,0	50,0	18,0	68,0
86	77,4	77	69,7	50,0	19,7	69,7
88	79,2	79	71,3	50,0	21,3	71,3
90	81,0	8 1	72,9	50,0	22,9	72,9
92	82,8	8 3	74,5	50,0	24,5	74,5
94	84,6	8.5	76,1	50,0	26,1	76,1
96	86,4	8.6	77,8	50,0	27,8	77,8
98	88,2	8,8	79,4	50,0	29,4	79,4
00+	90,0	9.0	81,0	50,0	31,0	81,0

Tratamiento complementari >

2018 Boehringer Ingelheim Todos los derechos reservados, 2018 406-14 IF-2018-52228069-APN-DGA#ANMAT

Hito La Rivoc Ostrovici Page 13 of 23

Boehringer Ingelheim Farmaceutico M N N° 14 225 Director Tilo Página: 87 ide 220



000085

La seguridad y la eficacia de este régimen con la administración concomitante de heparina o antiagregantes plaquetarios tales como ácido acetilsalicílico durante las primeras 24 horas después de la presentación de los síntomas no han sido suficientemente evaluadas. Por lo tanto, debe evitarse la administración de heparina intravenosa o de inhibidores de la agregación plaquetaria tales como ácido acetilsalicílico en las primeras 24 horas luego del tratamiento con ACTILYS E® debido al mayor riesgo de hemorragia.

Si se requiere heparina para otras indicaciones (p. ej., para la prevención de la trombosis venosa profunda), la dosis no debe superar las 10.000 UI por día, administrada por vía subcutánea.

### **CONTRAINDICACIONES**

ACTILYSE® está contrair dicado en

- pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo alteplasa, a la gentamicina (una traza residual del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes.
- casos en que exist e un alto riesgo de hemorragia como:
  - Trastorno de sancrado significativo, actual o dentro de los últimos 6 meses, diátesis hemorrágica conocida.
  - Pacientes en tratamiento efectivo con anticoagulantes orales, p.ej. warfarina sódica (INR> 1,3) (ver AD VERTENCIAS Y PRECAUCIONES, sección Sangrado).
  - Antecedente de daño al sistema nervioso central (p.ej., neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneana o de médula espinal).
  - Antecedente, evidencia o sospecha de hemorragia intracraneana incluyendo, hemorragia subara moidea.
  - Hemorragia severe o grave, manifiesta o reciente.
  - Masaje cardiaco externo traumático o prolongado reciente (> 2 minutos) en los últimos 10 días.
  - Parto dentro de los últimos 10 días.
  - Punción reciente de un vaso sanguíneo no comprimible (p.ej. vena subclavia o yugular).
  - Hipertensión arterial severa no controlada.
  - Endocarditis bacter ana, pericarditis.
  - Pancreatitis aguda.
  - Enfermedad ulcerosa gastrointestinal comprobada durante los 3 últimos meses.
  - Enfermedad hepát ca severa, incluyendo falla hepática, cirrosis, hipertensión portal (várices esofágicas y hepatitis activa.
  - Cirugía mayor, trau natismos importantes en los últimos 10 días (esto incluye cualquier trauma asociado con el infarto agudo de miocardio actual).
  - Traumatismos recientes de la cabeza o el cráneo.
  - Aneurismas arterialis, malformaciones arterio/venosas.
  - Neoplasias con ries 30 de sangrado aumentado.

En el caso de infarto agu lo de miocardio aplican además las siguientes contraindicaciones adicionales:

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

En las indicaciones de embolia pulmonar aguda también aplican las siguientes contraindicaciones:

2018 Boehringer ingelheim Todos los derechos reservados, 2018: 406-14 IF-2018-52228069-APN-DGA#ANMAT

Page 14 of 23

Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N I Págiñá 88 de 220
Director Feorem Apoderado

Marcelo Carios Ostrowei

- antecedentes de a cidente cerebrovascular hemorrágico o accidente cerebrovascular de origen desconocido.
- accidente cerebro ascular isquémico o ataques isquémicos transitorios (AIT) dentro de los 6 meses previos, excepto accidente cerebrovascular isquémico agudo actual producido dentro de las últimas 4,5 horas.

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

- Síntomas ACV isquémico que comenzaron más de 4.5 horas antes del inicio de la perfusión o cuando el tiempo de inicio de los sintomas es desconocido.
- Síntomas de ACV isquémico agudo que hayan mejorado rápidamente o que hayan resultado sólo mínir los, antes del inicio de la perfusión.
- ACV severo según la evaluación clínica (por ej. NIHSS > 25) y/o según las técnicas de imagen apropiadas.
- Convulsiones al inic o del ACV.
- Antecedente de ACV previo o traumatismo de cabeza severo, dentro de los últimos 3 meses.
- Combinación de AC √ previo y diabetes mellitus.
- Administración de heparina dentro de las 48 horas previas al inicio del ACV con un tiempo de tromboplastina parcial activado (TPTa/KPTT) elevado al momento del inicio.
- Recuento de plaque as menor a 100,000 / mm<sup>3</sup>.
- Presión arterial sistólica > 185 mmHg o presión arterial diastólica > 110 mm Hg, o necesidad de manej > agresivo (medicación IV) necesario para reducir la presión arterial a estos límites.
- Glucemia < 50mg/dl 5 > 400 mg/dl.
- Niños menores de 16 años (para obtener información sobre niños ≥16 años véanse las secciones Advertencias y Precauciones)

#### **ADVERTENCIAS**

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

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

#### Hipersensibilidad

Las reacciones de hiper ensibilidad mediadas por el sistema inmunitario asociadas a la administración de ACTIL'SE® pueden ser causadas por el principio activo alteplasa, la gentamicina (una traza residual del proceso de fabricación), cualquiera de los excipientes (Véase también la sección Contraindicaciones) o el tapón de los viales de vidrio (polvo ACTILYSE® y agua estéril para inyectable) que contiene caucho natural (un derivado del látex).

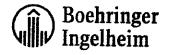
Tras el tratamiento no se ha observado formación sostenida de anticuerpos contra la molécula del activador recombinante del plasminógeno tisular humano. No hay experiencia sistemática con la readministración de ACTILYSE®.

También existe el riesgo ce reacciones de hipersensibilidad mediada por un mecanismo no inmunitario.

El angioedema representa a reacción de hipersensibilidad más frecuentemente informada con ACTILYSE®. Este riesgo puede aumentar en la indicación de accidente cerebrovascular isquémico agudo y/o por el ratamiento concomitante con inhibidores de la Enzima Convertidora de angiotensina (ECA( (Véz se la sección Interacciones).

2018 Boehringer ingelheim Todos los derechos reservados, 2018( 406-14 IF-2018-52228069-APN-DGA#ANMAT
Carlos Ostrower Page 15 of 23

Farmaceutico M.N.N° 14 25 Director Yest Pagina 89 de 220



000087

Se debe monitorear a los pacientes tratados por cualquiera de las indicaciones autorizadas a fin de detectar casos de angioedema durante la perfusión y hasta las 24 h posteriores.

En el caso de producirse una reacción de hipersensibilidad severa (ej. angioedema), debe suspenderse la perfusión e iniciarse de inmediato el tratamiento adecuado, que puede incluír la intubación.

### Sangrado

La complicación más con ún observada durante el tratamiento con ACTILYSE® es el sangrado. El uso concomitante de anticoagulación con heparina puede contribuir al sangrado. Como la fibrina es lisada durante el tratamiento con ACTILYSE®, puede presentarse sangrado en lugares de punción reciente. Por lo tanto, el tratamiento trombolítico requiere prestar cuidadosa atención a todos los posibles lugares de sangrado (incluyendo los de inserción de catéteres, punción arterial y venosa y punción con agujas). El uso de catéteres rígidos, inyecciones intramusculares y todo manejo innecesario del paciente debe ser evitado durante el tratamiento con ACTILYSE®. En caso de presentarse sangrado severo, en particular hemorragia cerebral, debe interrumpirse el tratamiento fibrinolítico y la administración concomitante de heparina debe suspenderse inmediatamente. Debe considerarse la administración de protamina si se ha administrado heparina dentro de las 4 l oras previas al inicio del sangrado. 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 clínica y de laboratorio, para considerar la necesidad de transfundir crioprecipitado, plasma fresco congelado y plaquetas. Es deseable alcanzar un nivel de fibrinógeno de 1 g/l con la perfusión de crioprecipitado. También debe considerarse el uso ce antifibrinolíticos.

No debe administrarse una dosis superior a 100 mg de ACTILYSE® en el infarto agudo de miocardio ni en la embol a pulmonar, así como tampoco una dosis superior a 90 mg en el accidente cerebrovascular isquémico agudo, ya que esto ha sido asociado con un aumento del sangrado intracraneal.

Al igual que con todos los trombolíticos, el uso del tratamiento con ACTILYSE® tiene que ser evaluado cuidadosamente para balancear los posibles riesgos de sangrado con los beneficios esperados en las siguiente a condiciones:

- inyecciones intramu sculares recientes o traumatismos menores recientes, como biopsias, punción de vasos mayores masaje cardíaco para reanimación.
- afecciones en las que existe un riesgo incrementado de hemorragia que no estén mencionadas en las contra ndicaciones.
- pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral:

Puede considerarse el us de ACTILYSE® cuando las pruebas de actividad anticoagulante apropiadas para los produc os correspondientes no muestren actividad clínicamente relevante.

Para el tratamiento del infarto agudo de miocardio aplican además las siguientes advertencias y precauciones especiales:

- presión arterial sistó ica >160 mmHg, véase también la sección Contraindicaciones
- edad avanzada, lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragia intracerebral. Como el beneficio terapéutico también es positivo en pacientes de edad avanzada, debe evaluarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

<u>Arritmias</u>

2018 Boehringer ingelheim Todos los derechos reservados, 2018/ 406-14 IF-2018-52228069-APN-DGA#ANMAT

Page 16 of 23

Boehringer Ingelhaim
Farmaceutico hPagina 90 de 220
Director Teurico Auditeredo



000088

La trombólisis coronaria puede conducir a arritmia asociada con la reperfusión.

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

Antagonistas de la glicop oteína IIb/IIIa

El uso concomitante de a rtagonistas de la GPIIb/Illa aumenta el riesgo de sangrado.

### **Tromboembolismo**

El uso de trombolíticos puede incrementar el riesgo de eventos tromboembólicos en los pacientes con trombos en el lado izquierdo del corazón, p. ej., estenosis mitral o fibrilación auricular.

Para el tratamiento de la embolia pulmonar aguda aplican además las siguientes advertencias y precauciones especiales:

presión arterial sis ólica >160 mmHg, véase también la sección Contraindicaciones

edad avanzada, le cual puede aumentar el riesgo de hemorragia intracerebral. Como el beneficio terapéutico tan bién es positivo en pacientes de edad avanzada, debe evaluarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

Para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo aplican además las siguientes advertencias y precauciones especiales:

El tratamiento debe ser realizado bajo la responsabilidad de un médico entrenado y con experiencia en cuidados neurológicos. Para verificar la indicación a tratar, las medidas de diagnóstico remoto pueden considerarse adecuadas (Véase la sección Indicaciones; Tratamiento trombolítico del accidente perebrovascular isquémico agudo).

#### Sangrado

Las hemorragias intra erebrales representan el principal evento adverso (hasta aproximadamente 15% de los pacientes). Sin embargo, esto no ha evidenciado un aumento en la morbilidad y mortalidad y eneral.

En comparación con otras indicaciones, los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo tratados con ACT:LYSE® tienen un riesgo considerablemente mayor de hemorragia intracraneal ya que el sar grado se produce principalmente en la región infartada. Esto aplica especialmente en los siguientes casos:

- todas las situaciones citadas en la sección Contraindicaciones y, en general, todas las situaciones que involucran un alto riesgo de hemorragia.
- demora en el inicio del tratamiento.
- los pacientes pretratados con ácido acetilsalicílico (AAS) pueden tener un mayor riesgo de hemorragia intracerebra, particularmente si se demora el tratamiento con ACTILYSE®.
- en comparación cor los pacientes más jóvenes, los pacientes de edad avanzada (más de 80 años) pueden tener resultados ligeramente peores independientemente del tratamiento y un riesgo incrementado de remorragia intracerebral cuando son tratados con trombólisis. En general, el índice riesgo/beneficio de la trombólisis en los pacientes de edad avanzada sigue siendo posítivo. En los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo (ACIA), la trombólisis debe evaluarse en función de la relación riesgo-beneficio en cada caso.

El tratamiento no debe ini liarse más de 4,5 horas después de la aparición de los síntomas puesto que la relación riesgo-beneficio es desfavorable, principalmente debido a lo siguiente:

los efectos positivos del tratamiento disminuyen con el tiempo.

2018 Boehringer ingelheim Todos los derechos reservados. 2018( 406-14 IF-2018-52228069-APN-DGA#ANMAT

Page 17 of 23

Boehringer Ingelheim ) Famtaceuticop**ágina 19 í de** 220 Director Tecchico do daráith



000089

- particularmente en los pacientes con tratamiento previo con AAS, la tasa de mortalidad se incrementa.
- existe un mayor ri esgo de hemorragia sintomática.

# Control de la presión arte ial

Es necesario controlar la presión arterial durante la administración del tratamiento y durante las 24 horas posteriores. Se recomienda tratamiento antihipertensivo intravenoso si la presión arterial sistólica es superior a 180 mmHg o la presión arterial diastólica es superior a 105 mmHg.

Grupos especiales de par jentes con relación riesgo-beneficio reducida

El beneficio terapéutico se reduce en los pacientes con accidente cerebrovascular previo (Véase también la sección Contraindicaciones) o con diabetes no controlada. La relación riesgobeneficio en estos pacien es se considera menos favorable pero todavía positiva.

Los pacientes con infartos extensos presentan un mayor riesgo de un resultado desfavorable, incluidas hemorragia seve ra y muerte. En estos pacientes, debe considerarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

En los pacientes con accidente cerebrovascular, la probabilidad de un resultado favorable disminuye cuanto mayor es el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento, con el aumento de la edad, el aumento de la severidad del accidente cerebrovascular y el aumento de los niveles de glucemia al momento del ingreso, mientras que la probabilidad de discapacidad severa y muerte o sangrado intracraneal sintomático aumenta, independientemente del tratamiento.

#### Edema cerebral

La reperfusión del área afectada por la isquemia puede inducir edema cerebral en la zona infartada.

# Población pediátrica

Por el momento, sólo exis e experiencia limitada con el uso de ACTILYSE® en los niños. En los niños ≥ 16 años de edad, ∋l beneficio debe sopesarse cuidadosamente frente a los riesgos para cada paciente en particula .

Después de confirmarse un accidente cerebrovascular isquémico por tromboembolia arterial, los niños ≥ 16 años de edad deben ser tratados de acuerdo con las guías de tratamiento para la población adulta (descarta ido "imitadores del accidente cerebrovascular").

#### **PRECAUCIONES**

#### Interacciones

No se han realizado estudios formales de interacciones entre ACTILYSE® y los medicamentos administrados comúnmente a pacientes con infarto agudo de miocardio.

Medicamentos que afectan la coagulación / función plaquetaria

Los medicamentos que afe tan la coagulación o aquellos que alteran la función plaquetaria pueden aumentar el riesgo de sangrado antes, durante o después del tratamiento con ACTILYSE®, véase la secc ón Contraindicaciones.

### Inhibidores de la ECA

El tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA puede aumentar el riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad (Véanse las secciones Advertencias y Precauciones).

2018 Boehringer ingelheim Todos los derechos reservados, 2018: 406-14 F-2018-52228069-APN-DGA#ANMAT

arios Ostrower

Page 18 of 23



000090

## Fertilidad, Embarazo y lactancia

Existe una limitada canticlad de datos clínicos del uso de ACTILYSE durante el embarazo. En estudios preclínicos realizados con alteplasa en dosis mayores a las dosis usadas en el ser humano, se observa inmadurez fetal y/o embriotoxicidad, secundaria a la conocida actividad farmacológica de la drog a. Alteplasa no es considerada una droga teratogénica. En casos de una enfermedad aguda que ponga en peligro la vida, se debe evaluar el beneficio contra el riesgo potencial.

No se conoce si alteplasa se excreta por leche materna.

No existe disponibilidad de datos clínicos sobre el impacto sobre la fertilidad de ACTILYSE. En estudios preclínicos reali; ados con alteplasa, no se ha observado eventos adversos sobre la fertilidad.

### REACCIONES ADVERSAS

En indicación infarto açudo de miocardio, tromboembolismo agudo de pulmon y ACV isquémico agudo:

La reacción adversa más recuente asociada con ACTILYSE® es el sangrado (≥1:100 a <1:10: sangrados importantes; ≥1:10: cualquier hemorragia) que provoca una disminución en los valores de hematocrito y/o hemoglobina. Puede producirse hemorragia en cualquier lugar o cavidad corporal y puece resultar en situaciones de riesgo para la vida, discapacidad permanente o muerte.

Los tipos de sangrados asociados con la terapia trombo lítica se pueden dividir en dos grandes categorías:

- Sangrado superficial, r ormalmente como consecuencia de la punción de los vasos o vasos sanguíneos lesionados.
- Hemorragias internas en cualquier sitio o cavidad corporal.

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

El número de pacientes tratados en ensayos clínicos con las indicaciones de embolismo pulmonar agudo y acciden e cerebro vascular isquémico agudo (dentro del periodo ventana de 0 - 4.5 horas) fue muy pe queño en comparación al número estudiado en el infarto agudo de miocardio. Por lo tanto, pe queñas diferencias numéricas podrían atribuirse al pequeño tamaño de la muestra. Con excepción de hemorragia intracraneal como efecto secundario en la indicación de ACV así como en el caso de arritmias de reperfusión en la indicación de infarto de miocardio, no hay fundamentos médicos para asumir que el perfil cualicuantitativo de los efectos adversos de ACTILYSE en las indicaciones de embolismo pulmonar y ACV isquémico agudo es diferente al perfil en la indicación infarto de miocardio.

# Trastomos del sistema inn unitario:

- reacciones anafilactoides, generalmente leves, pero que en casos aislados pueden ser potencialmente mortales.

Pueden presentarse como

- o exantema
- o urticaria
- o broncoespasmo
- o angioedema
- o hipotensión

IÆ-2018-52228069-APN-DGA#ANMAT Carles Ostrover

Boehringer Ingelhein Farmacéutico M.N.N° 1/ 225 Directo Página 93 de 220

2018 Boehringer ingelheim Todos los derechos reservados, 2018 406-14

Page 19 of 23



000091

shock o cualquiei otro síntoma asociado con hipersensibilidad

# Trastornos del sistema n ervioso:

- hemorragias intracrane iles, como
  - o hemorragia cerebral
  - o hematoma cerebral
  - ACV hemorrágico
  - o transformación he morrágica de ACV
  - o hematoma intracr meal
  - o hemorragia subar acnoidea

# Trastomos oftalmológicos:

> hemorragia conjuntival.

### Trastornos cardíacos:

> hemorragia del pericar tio.

# Trastornos vasculares:

- > hemorragia tal como hematoma
- > embolización, que pue de llevar hacia las correspondientes consecuencias según el órgano afectado.
- > sangrado de órganos parenquimatosos tal como hemorragia hepática.

# Trastomos respiratorios, torácicos y mediastinales:

> hemorragia del tracto respiratorio tal como hemorragia de faringe, hemoptisis, epistaxis, hemorragia pulmonar

### Trastornos gastrointestina es:

- > hemorragia gastrointes inal tal como hemorragia gástrica, úlcera gástrica con hemorragia, hemorragia rectal, hem itemesis, melena, hemorragia bucal, hemorragia gingival.
- > hemorragia retroperiton sal tal como hematoma retroperitoneal,
- > naúseas
- > vómitos

Las náuseas y vómitos, también pueden aparecer como síntomas de un infarto de miocardio.

# Trastornos de la piel y del ejido subcutáneo:

equimosis.

# Trastornos renales y urinar os:

> hemorragia urogenital tal como hematuria, hemorragia del tracto urinario.

# Trastornos generales y consplicaciones en el sitio de administración:

 sangrado en los lugares de inyección o punción tales como hematoma en el sitio del catéter, hemorragia en el sitio del catéter, hemorragia en el sitio de punción.

#### Parámetros clínicos:

- > caída en presión arterial
- > aumento de la temperati ra corporal.

# Heridas, intoxicación y com dicaciones del procedimiento:

> embolismo graso\*, los quales pueden producir las consecuencias correspondientes en el órgano afectado.

2018 Boehringer ingelheim Todos los derechos reservados, 2018/ 406-14 IF-2018-52228069-APN-DGA#ANMAT Carlos Ostrower Page 20 of 23

Fameceutico M.N.N.º 14.25
Director T-Página 94 de 220



000092

\* El evento de embolia grasa no fue observado en la población del estudio clínico, sino que se detectó en reportes espuntáneos.

# Procedimientos quirúrgicos y médicos:

> transfusión sanguínea

Lista de reacciones adversas adicionales para la indicación de infarto agudo de

### Trastornos cardíacos:

- arritmias por reperfusión, como
  - o arritmia
  - o extrasístoles
  - fibrilación auricular
  - o bloqueo auriculoventricular de grado I hasta bloqueo auriculoventricular completo
  - bradicardia
  - taquicardia
  - o arritmia ventricular
  - fibrilación ventricu ar
  - o la taquicardia ven ricular se relaciona estrechamente con el tiempo de tratamiento con **ACTILYSE®**

# SOBREDOSIFICACIÓN

#### **Síntomas**

Si se excede la dosis máx ma recomendada, aumenta el riesgo de sangrado intracraneal. A pesar de la relativa especificidad por la fibrina, puede producirse una reducción clínicamente significativa de los niveles de fibrinógeno y otros componentes involucrados en la coagulación sanguínea luego de una sobredosis.

#### **Tratamiento**

En la mayoría de los casos, es suficiente con aguardar la regeneración fisiológica de estos factores luego de finalizado el tratamiento con ACTILYSE®. Si, a pesar de ello, se produjera un sangrado severo, se recon ienda la perfusión de plasma fresco congelado o de sangre fresca y, en el caso de ser necesario, pueden administrarse antifibrinolíticos sintéticos.

En Argentina: "Ante esta e ventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niño: R. Gutiérrez tel. (011)-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. (011)-4300-2115, Htal. Fernández (011)-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. (011)-4658-7777/4654-6648."

En Ecuador: Notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos: "Es importante notificar las sospechas de reacciones a Iversas después de la autorización del medicamento. Se invita a los usuarios así como a los p ofesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas al siguiente e-mail: pv\_local\_ecuador@boehringer-ingelheim.com; cel. +593 994870886.

"Mediante la notificación t ld. puede contribuir a proporcionar mayor información sobre la seguridad del medicamento "

En Paraguay: En caso de una sobredosificación acudir al hospital más cercano o comunicarse con el Hospital de Emergencia Médicas Centro Nacional de Toxicología.

2018 Boehringer ingelheim Todos los derechos reservados. 20180 106-14 IF-2018-52228069-APN-DGA#ANMAT

taylaid Cartes Ostower Page 21 of 23 Soonringer Ingelheim Famiaceutico M.N Nº 14 225

Umeda Jest Página-95-de 220



000093

Tel.: 220-418 - Gral. Santos y Teodoro Mongelos.

En Uruguay: Ante una eventualidad concurrir al hospital, al Centro de Tóxico y Farmacovigilancia, Hospital de Clínicas-Facultad de Medicina, Tel. 1722.

# OBSERVACIONES SOBRE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Consérvese a una temp ratura no mayor de 25 °C. Proteger de la luz. Se ha demostrado que la solución reconstituida es estable durante 24 horas a 2 – 8 °C y

# Estabilidad microbiológica durante el uso

Desde el punto de vista nicrobiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente luego de ser reconstituido. De no usarse de inmediato, el tiempo y las condiciones de conservación durante el uso antes de ser administrado son responsabilidad del usuario y normalmente no deben superar las 24 horas a 2-8 °C.

### **PRESENTACIÓN**

2 viales de Actilyse 50 r 1g + 2 viales con 50 ml de agua para inyectables + 2 cánulas para transferencia.

Elaborado por Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach an der Riss, Alemania.

Bajo licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

### **ARGENTINA**

Especialidad medicinal au orizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 38.797. Importado por Boehringer Ingelheim S.A.

Juana Azurduy 1534, C.A.B.A - Tel: +54-011-4704-8600.

Director Técnico: Marcelo Ostrower. Farmacéutico y Bioquímico.

### CHILE

Importado por Boehringer ngelheim Ltda., y distribuído por Novofarma Service S.A. Av. Victor Uribe 2280, por cuenta de 3oehringer Ingelheim Ltda., Isidora Goyenechea 3000, piso 18. Las Condes, Santiago. Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A. Reg. I.S.P. N° B-936

#### **ECUADOR**

Importado y distribuido por Boehringer Ingelheim del Ecuador Cía. Ltda., Quito, Ecuador. Reg. San. No. 29776-05-11

Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica. Uso hospitalario.

# **PARAGUAY**

Importado por: Lab. Bagć del Paraguay S.A. - Av. España 1525 - Reg. Q.F. Gloria C. Delgado. R.P. N° 4599. Dis ribuido por: Intercom Farmacéutica del Paraguay S.A. Tel.: 021-228 047/8 - Tte. Rómulo Ríos c/Perú, Asunción. Venta aut. por la D.N.V.S. del M.S.P. y B.S. Reg. Sanitario N° 03227-04-EF

2018 Boehringer ingelheim Todos los derechos reservados. 20180: 06-14 IF-2018-52228069-APN-DGA#ANMAT Ostrowei Page 22 of 23

Famacéutia M.N.N° 14.225 / Director Técnico: April 14.225 / Pagina 97 de 220

ringer ingelheim



000094

# URUGUAY

Representa, importa y cistribuye: Boehringer Ingelheim S.A. – World Trade Center torre 4 – Of 2601. Dr. Luis Bonavita 1266 Montevideo - Dir. Téc.: Q.F. Angel Guerra – Aut. por el M.S.P. № 29.936 – Aut. M.S.P. № 384, 690 y 458 – Ley 15.443 – Venta Bajo Receta Profesional. Vía de administración perfusiór intravenosa.

VENEZUELA Importado y distribuido r or Boehringer Ingelheim C.A. RIF J-00081399-0, Reg. MPPS. N° P.B.1.155/13 – Uso hospitalario. Farm. Patr. Dra. Yinet A::ar CPE 1009177948

Fecha última revisión:

MANTENER FUERA DE L ALCANCE DE LOS NIÑOS

2018 Boehringer ingelheim Todos los derechos reservados, 20180 06-14 Marcelo CalidFc2018;52228069-APN-DGA#ANMAT

Director Vecreco Acoderado Página 99 de 220



# República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional 2019 - Año de la Exportación

# Hoja Adicional de Firmas