



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **7845**

BUENOS AIRES, 18 NOV 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012533-11-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma Boehringer Ingelheim International GmbH representada en la Argentina por Boehringer Ingelheim S.A., solicita autorización para importar la nueva concentración de 2 mg Activador tisular de plasminógeno humano recombinante (=Alteplasa) para la especialidad medicinal denominada ACTILYSE CATHFLO, inscripto bajo el Certificado N° 38.797.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 4º, 14º y concordantes del Decreto N° 150/92.

9
5



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Que el producto habrá de importarse de ALEMANIA como país de origen, que la nueva concentración de la especialidad medicinal ACTILYSE CATHFLO es elaborada en ALEMANIA observándose su consumo en ALEMANIA país que integra el Anexo I del Decreto N° 150/92.

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición Nro. 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado (para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I) serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 84 consta el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma Boehringer Ingelheim International GmbH representada en la Argentina por Boehringer Ingelheim S.A., a



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva concentración 2 mg Activador tisular de plasminógeno humano recombinante (=Alteplasa) para la especialidad medicinal denominada ACTILYSE CATHFLO, inscripto bajo el Certificado N° 38.797, que será importada de ALEMANIA y elaborada en BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co KG Birkendorfer Strasse 65, 88397 - Biberach an der Riss - Alemania.

ARTICULO 2º.- Dispónese que la importación, distribución y comercialización de la nueva concentración 2 mg Activador tisular de plasminógeno humano recombinante (=Alteplasa) para la especialidad medicinal denominada ACTILYSE CATHFLO que será comercializada en forma farmacéutica inyectable liofilizado, siendo su envase primario: Liofilizado: vial de vidrio tipo I transparente - agua de inyección: ampolla de vidrio tipo I transparente para su presentación de venta: 1 vial de liofilizado y una ampolla de agua de inyección para reconstitución y 5 viales de liofilizado y 5 ampollas de agua de inyección para reconstitución.

ARTICULO 3º.- Establécese que la condición de expendio de la nueva concentración autorizada por el Artículo 1º será de venta BAJO RECETA, con período de vida útil es 24 MESES a partir de la fecha de elaboración; siendo su forma de conservación: Conservar en la

9 4



DISPOSICIÓN N° 7845

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

heladera; luego de la reconstitución la solución preparada puede ser conservada por 8 hs a 25° C y por 24 hs a 2 - 8° C.

ARTICULO 4º.- Acéptanse los proyectos de rótulos y prospectos de fojas 33 a 35 y de fojas 36 a 74, desglosando de fojas 33 y de fojas 36 a 48.

ARTICULO 5º.- El control de calidad de las partidas importadas del producto autorizado por la presente, se efectuará BOEHRINGER INGELHEIM S.A. sito en la Avenida del Libertador 7208 - Capital Federal.

ARTICULO 6º.- Practíquese la atestación correspondiente indicando las autorizaciones de los Artículos 1º a 4º inclusive en el Certificado N° 38.797, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

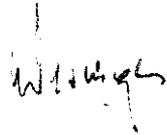
ARTICULO 7º.- Inscribase la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 8º- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-012533-11-0

DISPOSICION N°:

7845


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENIENTE
A.N.M.A.T.

**PROYECTO DE RÓTULO**

ACTILYSE® CATHFLO®
2 mg
Alteplasa (rtPA)

Venta bajo receta
 INDUSTRIA ALEMANA

1 Frasco ampolla liofilizado y
 1 Frasco ampolla diluyente
 Polvo y solvente para solución para instilación

Cada frasco ampolla de liofilizado contiene:
 2 mg de activador tisular del plasminógeno humano recombinante (Alteplasa)
 Excipientes: ácido fosfórico 21,40 mg, L-arginina 69,70 mg, polisorbato 80 ≤ 0,20 mg

Cada frasco ampolla diluyente contiene:
 2,2 de agua esterilizada para inyectable.

Preservar de la luz. No almacenar a más de 25 °C
 La solución reconstituida puede conservarse en heladera hasta 24 horas y a temperatura
 no superior a 25 °C, hasta 8 horas

DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN E INFORMACION:
 Ver prospecto adjunto.

No utilizar más allá de la fecha de vencimiento.

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

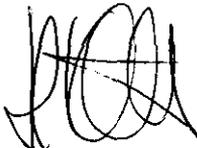
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 38.797

Importado por:
 Boehringer Ingelheim S.A.
 Av. del Libertador 7208, Buenos Aires
 Directora Técnica: Farm. Romina Farrú

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

*El mismo texto será utilizado para la presentaciones por 5 Frascos ampollas liofilizado y
 5 Frascos ampollas diluyente*

FARM. ROMINA FARRÚ
 DIRECTORA TÉCNICA
 INDUSTRIA ALEMANA


Dr. Michael Kraft

ORIGINAL



**Boehringer
Ingelheim**

7845

36

PROYECTO DE PROSPECTO

-----**Información para el Profesional**-----

ACTILYSE® CATHFLO®

ALTEPLASA (rtPA)

Polvo y solvente para solución para instilación

VENTA BAJO RECETA

Para perfusión intravenosa

INDUSTRIA ALEMANA

COMPOSICIÓN

Cada vial de liofilizado contiene:

2 mg activador tisular del plasminógeno humano recombinante (Alteplasa),
excipientes: L-arginina 69,70 mg, Ácido fosfórico 21,40 mg y Polisorbato 80 ≤ 0,20 mg.

Cada vial de disolvente contiene:

2,2 ml de agua esterilizada para inyectables.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Trombolítico.

INDICACIONES

Tratamiento trombolítico de dispositivos de acceso venoso central ocluidos incluyendo los utilizados para hemodiálisis.

El tamaño de envase de 2 mg de alteplasa es la única presentación recomendada para usar en esta indicación.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El ingrediente activo del ACTILYSE® CATHFLO® es el alteplasa, un activador tisular del plasminógeno recombinante humano, una glucoproteína, que activa el plasminógeno directamente a plasmina. Cuando se administra por vía endovenosa, el 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.

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

En dos estudios clínicos, más de 1.100 pacientes, principalmente adultos con dispositivos de acceso venoso central que funcionaban en forma inadecuada, fueron tratados con alteplasa. Los índices de restablecimiento de la función del catéter fueron de entre 74% y 77% después de una dosis y de entre 87% y 90% después de dos dosis de alteplasa. En estudios con

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO

ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

catéteres para hemodiálisis utilizando tiempos de permanencia que abarcaban de 2 horas o más a la próxima sesión de diálisis se informaron índices de restablecimiento comparables.

En un estudio de 310 niños, se observó un índice global de restablecimiento de la función del catéter de 83% después de hasta dos dosis de alteplasa, similar al observado en adultos. En estudios fundamentales de aclaramiento del catéter, un total de 432 pacientes menores de 17 años han recibido una dosis de hasta 2 mg de alteplasa en hasta dos administraciones. Los resultados globales de seguridad y eficacia fueron similares en pacientes pediátricos y adultos.

FARMACOCINÉTICA

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

Cuando ACTILYSE® CATHFLO® se administra para restablecer la función de dispositivos de acceso venoso central de acuerdo con las instrucciones, no se espera que los niveles de alteplasa plasmático circulantes alcancen concentraciones farmacológicas. Si se administró una dosis de 2 mg de alteplasa por inyección en bolo directamente a la circulación sistémica (en lugar de instilarse en el catéter), se esperaría que la concentración de alteplasa circulante retorne a límites no detectables en 30 - 60 minutos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Una dosis de hasta 2 mg de alteplasa administrada hasta dos veces para cualquier oclusión puede usarse para restablecer la función de puertos y catéteres de lumen único y múltiple, incluyendo los usados para hemodiálisis que dejan de funcionar debido a oclusión trombótica.

En pacientes con un peso corporal de 30 kg o más, se instilará una dosis total de 2 mg en 2 ml en el dispositivo de acceso venoso central no funcional.

En pacientes con un peso corporal inferior a 30 kg, el volumen de solución reconstituida que se instilará en los dispositivos de acceso venoso centrales no funcionales corresponderá a 110% del volumen del lumen interno del dispositivo. La dosis total no debe ser mayor que 2 mg.

Si la función del dispositivo de acceso venoso central no se restablece a los 120 minutos posteriores a la primera dosis, puede instilarse una segunda dosis de igual cantidad.

Instrucciones para la administración:

- 1.) Reconstituir el contenido de un vial de inyección a la concentración final de 1 mg de alteplasa por ml (ver Instrucciones de uso/manipuleo). Para catéteres con un volumen de lumen mayor que 2 ml, ACTILYSE® CATHFLO® puede diluirse más con solución salina fisiológica estéril (0,9%) al volumen deseado (ver Instrucciones de uso/manipuleo).
- 2.) Instilar la dosis apropiada de ACTILYSE® CATHFLO® en el dispositivo de acceso venoso central no funcional.

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO

ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

ORIGINAL



7 8 4 5
**Boehringer
Ingelheim**

38

- 3.) Después de un tiempo de permanencia de 30 minutos, evaluar la función del catéter intentando aspirar sangre. Si el catéter funciona, ir al Paso 6. Si el catéter no funciona, ir al Paso 4.
- 4.) Después de un tiempo de permanencia de 120 minutos, evaluar la función del catéter intentando aspirar sangre y los contenidos del mismo. Si el catéter funciona, ir al Paso 6. Si el catéter no funciona, ir al Paso 5.
- 5.) Si no se restablece la función del catéter después de la primera dosis, puede instilarse una segunda dosis de igual cantidad. Repetir el procedimiento empezando con el Paso 1. Si después de una segunda dosis de alteplasa el dispositivo continúa sin funcionar, considerar su reemplazo.
- 6.) Si se ha restablecido la función del catéter, aspirar 4 - 5 ml de sangre en pacientes con un peso corporal de 10 kg o más, o 3 ml en pacientes con un peso corporal inferior a 10 kg para eliminar ACTILYSE® CATHFLO® y coágulos residuales e irrigar suavemente el catéter con solución salina fisiológica estéril (0,9%).

Instrucciones de uso/manipuleo

En condiciones asépticas, se disuelven los contenidos de un vial de inyección de ACTILYSE® CATHFLO® (2 mg), sustancia seca, en 2,2 ml de agua para inyección esterilizada a fin de obtener una concentración final de 1 mg de alteplasa por ml.

Para este propósito debe usarse una jeringa. Al reconstituir el producto a partir de la cantidad respectiva de polvo y solvente, la mezcla se agitará sólo suavemente hasta disolución completa. Debe evitarse toda agitación enérgica a fin de prevenir la formación de espuma.

La preparación reconstituida es una solución transparente e incolora a amarilla pálida. Antes de su administración debe inspeccionarse visualmente para determinar presencia de partículas y coloración. Puede diluirse más con solución de cloruro de sodio estéril 9 mg/ml (0,9%) para inyección hasta una concentración mínima de 0,2 mg/ml.

No se recomienda la dilución de la solución reconstituida con agua para inyección esterilizada o, en general, el uso de soluciones de infusión de carbohidratos, por ej. dextrosa.

ACTILYSE® CATHFLO® no debe mezclarse con otros medicamentos ni en el mismo vial para infusión ni en la misma línea venosa (ni siquiera con heparina).

CONTRAINDICACIONES

ACTILYSE® CATHFLO® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a la sustancia activa alteplasa, gentamicina (rastros de residuo del proceso de fabricación) o cualquiera de los excipientes

ADVERTENCIAS

La presentación de alteplasa de 2 mg no está indicada para usar en infarto de miocardio agudo, embolismo pulmonar agudo o accidente cerebrovascular isquémico agudo (debido al riesgo de subdosificación/masiva).

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO

ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

ORIGINALBoehringer
Ingelheim

Las siguientes advertencias y precauciones especiales se aplican para el tratamiento de dispositivos de acceso venoso central ocluidos, incluyendo los usados para hemodiálisis.

Generales

La coadministración de heparina con ACTILYSE® CATHFLO® no ha mostrado mejorar los índices de restablecimiento de la función del catéter y no está recomendada. En caso de considerarse necesaria la heparina para prevenir la reoclusión, ésta se administrará por separado después de haberse restablecido la función del catéter.

El mal funcionamiento del catéter puede ser causado por una variedad de condiciones distintas a la formación de trombos, como posicionamiento inadecuado del mismo, falla mecánica, constricción causada por una sutura, y depósitos lipídicos o precipitados de medicamentos en su lumen. Debido al riesgo de daño de la pared vascular o colapso de catéteres de paredes blandas, no debe aplicarse succión enérgica durante el intento de determinar la oclusión del catéter. Se evitará la presión excesiva cuando se instile ACTILYSE® CATHFLO® en el catéter. Esta fuerza podría causar la ruptura del mismo o la expulsión del coágulo a la circulación.

Sangrado

La reacción adversa más frecuente asociada con todos los trombolíticos en todas las indicaciones aprobadas es el sangrado. ACTILYSE® CATHFLO® no ha sido estudiado en pacientes con catéteres ocluidos en riesgo conocido de eventos de sangrado que puedan estar asociados con el uso de trombolíticos. Debe tenerse precaución con pacientes que presentan sangrado interno activo o que han tenido alguno de los siguientes dentro de las 48 horas: cirugía, parto obstétrico, biopsia percutánea de vísceras o tejidos profundos, o punción de vasos no compresibles. Además, debe tenerse precaución con pacientes que presentan trombocitopenia, otros defectos hemostásicos (incluyendo los secundarios a hepatopatía o neuropatía grave), o cualquier afección para la cual el sangrado constituye un riesgo significativo o sería particularmente difícil de manejar debido a su localización, o que presentan alto riesgo de complicaciones embólicas (por ej., trombosis venosa en la región del catéter). Se ha informado muerte e incapacidad permanente en pacientes que han experimentado accidente cerebrovascular y otros episodios de sangrado serios al recibir dosis farmacológicas de un trombolítico. En caso de ocurrir sangrado serio en una ubicación crítica (por ej., intracraneal, gastrointestinal, retroperitoneal, pericárdica) debe interrumpirse el tratamiento con ACTILYSE® CATHFLO® y eliminarse el medicamento del catéter.

Infección

El uso de ACTILYSE® CATHFLO® en pacientes cuyos catéteres están ocluidos por trombos infectados puede liberar microorganismos a la circulación sistémica causando sepsis. Al igual que con todos los procedimientos de cateterización, debe tenerse cuidado en mantener una técnica aséptica y emplear tratamiento antibiótico apropiado según sea necesario.

Readministración

Los pacientes pueden recibir hasta 2 mg de alteplasa administrado hasta 2 veces para cualquier oclusión. En el caso que el mal funcionamiento del catéter continúe deben buscarse otras causas para el mismo. Las oclusiones subsiguientes pueden tratarse en forma similar, aunque debe observarse que la reoclusión frecuente puede indicar la necesidad de reemplazar el catéter.

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

ORIGINAL



7845
Boehringer
Ingelheim

40

Hipersensibilidad

No se ha estudiado la formación de anticuerpos en pacientes que reciben una o más dosis de alteplasa para restablecer la función de dispositivos de acceso venoso central. Puede ocurrir hipersensibilidad aunque no se alcancen concentraciones plasmáticas fisiológicamente relevantes. La reacción anafiláctica asociada con la administración de ACTILYSE® CATHFLO® puede ser causada por hipersensibilidad al principio activo alteplasa, por la gentamicina (rastros de residuo del proceso de fabricación) ó por cualquiera de los excipientes. El tapón del vial de vidrio con el polvo de ACTILYSE® CATHFLO® contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede causar reacciones alérgicas. En caso de que aparezca una reacción anafiláctica, la instilación debe ser interrumpida y debe ser iniciado el tratamiento adecuado.

PRECAUCIONES:

INTERACCIONES

No se han realizado estudios de interacción formales con ACTILYSE® CATHFLO®.

Los productos medicinales que afectan la coagulación o alteran la función plaquetaria pueden aumentar el riesgo de sangrado antes, durante o después del tratamiento con ACTILYSE® CATHFLO®.

El tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA puede aumentar el riesgo de sufrir una reacción anafilactoide, ya que en los casos que describen estas reacciones con el uso sistémico del producto una proporción relativamente grande de pacientes estaba recibiendo inhibidores de la ECA en forma concomitante.

EMBARAZO Y LACTANCIA

La experiencia con el uso de ACTILYSE® CATHFLO® durante el embarazo y la lactancia es muy limitada. En casos de una enfermedad aguda que ponga en peligro la vida, se debe evaluar el beneficio contra el riesgo potencial. Se desconoce si alteplasa (rtPA) se excreta en la leche materna.

EMPLEO EN PEDIATRÍA

Sólo existe una limitada experiencia con la utilización de ACTILYSE® CATHFLO® en niños.

REACCIONES ADVERSAS:

En principio, todos los efectos secundarios encontrados para la aplicación sistémica de alteplasa pueden ocurrir también durante el tratamiento de catéteres ocluidos en casos en que ACTILYSE® CATHFLO® alcance la circulación sistémica (por ejemplo: hipersensibilidad, reacción anafiláctica), sin embargo, los datos farmacocinéticos indican que no se alcanzan concentraciones plasmáticas fisiológicamente relevantes utilizando esta dosificación. En estudios clínicos que investigan el tratamiento de catéteres ocluidos con ACTILYSE® CATHFLO® se observaron los siguientes efectos secundarios.

Infecciones e infestaciones:

- sepsis

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración:

- complicaciones relacionadas con el catéter
- pirexia

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO

ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM



Los efectos secundarios reportados, bajo aplicación sistémica de alteplasa (por ejemplo altas dosis en indicaciones tromboembólicas), son los siguientes:

Trastornos del sistema inmune:

- reacciones anafilácticas, que suelen ser leves, pero pueden ser fatales en casos aislados

Pueden aparecer como

- erupción
- urticaria
- broncoespasmo
- angioedema
- hipotension
- shock o cualquier sintoma asociado a hipersensibilidad

Los trastornos del sistema inmune pueden considerarse independientes de la dosis, debido a ello, han sido copiados de la aplicación sistémica, sin embargo, no se han observado en los ensayos clínicos con ACTILYSE® CATHFLO®

SOBREDOSIFICACION:

A pesar de la relativa especificidad de alteplasa (rtPA) por la fibrina, en caso de una sobredosis puede ocurrir una significativa reducción clínica del fibrinógeno y de otros componentes de la coagulación sanguínea.

En la mayoría de los casos es suficiente esperar la regeneración fisiológica de estos factores de la coagulación después de haber terminado del tratamiento con ACTILYSE® CATHFLO®.

Si a pesar de todo, se produce sangrado severo, se recomienda la infusión de plasma fresco congelado o sangre fresca, y si es necesario, se podrían administrar antifibrinolíticos sintéticos.

En Argentina: "Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños 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."

OBSERVACIONES SOBRE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

No almacenar a temperatura superior a 25 °C

Proteger de la luz.

La solución reconstituida puede conservarse bajo refrigeración hasta 24 horas y sólo durante 8 horas a temperaturas no superiores a 25 °C.

No debe utilizarse más allá de la fecha de vencimiento.

PRESENTACION:

1 vial de liofilizado y una ampolla de agua de inyección para reconstitución; y 5 viales de liofilizado y 5 ampollas de agua de inyección para reconstitución

Farm. Marija A. Carcione
APODERADO

ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

ORIGINAL



7 8 4 5
Boehringer
Ingelheim

Fabricado por Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach an der Riss, Alemania
Industria Alemana

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 38.797.

Importado por:

Argentina:

BOEHRINGER INGELHEIM S.A. Av. del Libertador 7208, Buenos Aires. Tel.: (011)-4704-8333

Directora Técnica: Farm. Romina Farrú

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha última revisión:

Farm. *M* **Marisa A. Carcione**
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM



ORIGINAL



7 8 4 5
Boehringer
Ingelheim

43

-----Información para el Paciente-----

ACTILYSE® CATHFLO®

ALTEPLASA (rtPA)

Polvo y solvente para solución para instilación

VENTA BAJO RECETA

Para perfusión intravenosa

INDUSTRIA ALEMANA

COMPOSICIÓN

Cada vial de liofilizado contiene:

2 mg activador tisular del plasminógeno humano recombinante (Alteplasa), excipientes: (especificar) l-arginina, ácido fosfórico, polisorbato 80

Cada vial de disolvente contiene:

2,2 ml de agua esterilizada para inyectables.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Trombolítico.

¿Qué es y para qué se utiliza ACTILYSE® CATHFLO®?

ACTILYSE® CATHFLO® es un agente que actúa en la disolución de coágulos en dispositivos de acceso venoso central ocluidos incluyendo los utilizados para hemodiálisis

El tamaño de envase de 2 de alteplasa es la única presentación recomendada para usar en esta indicación.

No use ACTILYSE® CATHFLO® en:

Pacientes con alergia conocida a la sustancia activa alteplasa o cualquiera de los excipientes

Otras precauciones:

La presentación de alteplasa de 2 mg no está indicada para usar en infarto de miocardio agudo, embolismo pulmonar agudo o accidente cerebrovascular isquémico agudo (debido al riesgo de subdosificación masiva).

Las siguientes advertencias y precauciones especiales se aplican para el tratamiento de dispositivos de acceso venoso central ocluidos, incluyendo los usados para hemodiálisis.

Generales

La coadministración de heparina con ACTILYSE® CATHFLO® no ha mostrado mejorar los índices de restablecimiento de la función del catéter y no está recomendada. En caso de considerarse necesaria la heparina para prevenir la reoclusión, ésta se administrará por separado después de haberse restablecido la función del catéter.

Farm. María A. Carcione
APODERADO

ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM



El mal funcionamiento del catéter puede ser causado por una variedad de condiciones distintas a la formación de trombos, como posicionamiento inadecuado del mismo, falla mecánica, constricción causada por una sutura, y depósitos lipídicos o precipitados de medicamentos en su lumen. Debido al riesgo de daño de la pared vascular o colapso de catéteres de paredes blandas, no debe aplicarse succión enérgica durante el intento de determinar la oclusión del catéter. Se evitará la presión excesiva cuando se instile ACTILYSE® CATHFLO® en el catéter. Esta fuerza podría causar la ruptura del mismo o la expulsión del coágulo a la circulación.

Sangrado

La reacción adversa más frecuente asociada con todos éstos fármacos en todas las indicaciones aprobadas es el sangrado. ACTILYSE® CATHFLO® no ha sido estudiado en pacientes con catéteres ocluidos en riesgo conocido de eventos de sangrado que puedan estar asociados con el uso de éstos trombolíticos. Debe tenerse precaución con pacientes que presentan sangrado interno activo o que han tenido alguno de los siguientes dentro de las 48 horas: cirugía, parto obstétrico, biopsia percutánea de vísceras o tejidos profundos, o punción de vasos no compresibles. Además, debe tenerse precaución con pacientes que presentan trombocitopenia, otros defectos hemostásicos (incluyendo los secundarios a hepatopatía o neuropatía grave), o cualquier afección para la cual el sangrado constituye un riesgo significativo o sería particularmente difícil de manejar debido a su localización, o que presentan alto riesgo de complicaciones embólicas (por ej., trombosis venosa en la región del catéter). Se ha informado muerte e incapacidad permanente en pacientes que han experimentado accidente cerebrovascular y otros episodios de sangrado serios al recibir dosis farmacológicas de un trombolítico. En caso de ocurrir sangrado serio en una ubicación crítica (por ej., intracraneal, gastrointestinal, retroperitoneal, pericárdica) debe interrumpirse el tratamiento con ACTILYSE® CATHFLO® y eliminarse el medicamento del catéter.

Infección

El uso de ACTILYSE® CATHFLO® en pacientes cuyos catéteres están ocluidos por trombos infectados puede liberar microorganismos a la circulación sistémica causando sepsis. Al igual que con todos los procedimientos de cateterización, debe tenerse cuidado en mantener una técnica aséptica y emplear tratamiento antibiótico apropiado según sea necesario.

Readministración

Los pacientes pueden recibir hasta 2 mg de alteplasa administrado hasta 2 veces para cualquier oclusión. En el caso que el mal funcionamiento del catéter continúe deben buscarse otras causas para el mismo. Las oclusiones subsiguientes pueden tratarse en forma similar, aunque debe observarse que la reclusión frecuente puede indicar la necesidad de reemplazar el catéter.

Hipersensibilidad

Puede ocurrir hipersensibilidad aunque no se alcancen concentraciones plasmáticas fisiológicamente relevantes. La reacción anafiláctica (alérgica) asociada con la administración de ACTILYSE® CATHFLO® puede ser causada por hipersensibilidad al principio activo alteplasa, por la gentamicina (rastros de residuo del proceso de fabricación) ó por cualquiera de los excipientes. El tapón del vial de vidrio con el polvo de ACTILYSE® CATHFLO® contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede causar reacciones alérgicas. En caso de que aparezca una reacción anafiláctica (alérgica), la instilación debe ser interrumpida y debe ser iniciado el tratamiento adecuado.

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICAS
BOEHRINGER INGELHEIM


FARMACIA
CALLE 10 N.º 100
BOGOTÁ, COLOMBIA

ORIGINAL



7 8 4 5
Boehringer
Ingelheim



EMBARAZO Y LACTANCIA

La experiencia con el uso de ACTILYSE® CATHFLO® durante el embarazo y la lactancia es muy limitada. En casos de una enfermedad aguda que ponga en peligro la vida, se debe evaluar el beneficio contra el riesgo potencial. Se desconoce si alteplasa (rtPA) se excreta en la leche materna.

EMPLEO EN PEDIATRÍA

Sólo existe una limitada experiencia con la utilización de ACTILYSE® CATHFLO® en niños.

Tratamientos medicamentosos simultáneos:

Comuníquese siempre a su médico si se encuentra utilizando o ha finalizado de utilizar recientemente otros medicamentos, inclusive los que no requieran de una receta para ser adquiridos.

No se han realizado estudios de interacción formales con ACTILYSE® CATHFLO®.

Los productos medicinales que afectan la coagulación o alteran la función plaquetaria pueden aumentar el riesgo de sangrado antes, durante o después del tratamiento con ACTILYSE® CATHFLO®.

El tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA, podría aumentar el riesgo de sufrir una reacción alérgica.

¿Cómo usar ACTILYSE® CATHFLO®?:

Una dosis de hasta 2 mg de alteplasa administrada hasta dos veces para cualquier oclusión puede usarse para restablecer la función de puertos y catéteres de lumen único y múltiple, incluyendo los usados para hemodiálisis que dejan de funcionar debido a oclusión trombótica.

En pacientes con un peso corporal de 30 kg o más, se instilará una dosis total de 2 mg en 2 ml en el dispositivo de acceso venoso central no funcional.

En pacientes con un peso corporal inferior a 30 kg, el volumen de solución reconstituida que se instilará en los dispositivos de acceso venoso centrales no funcionales corresponderá a 110% del volumen del lumen interno del dispositivo. La dosis total no debe ser mayor que 2 mg.

Si la función del dispositivo de acceso venoso central no se restablece a los 120 minutos posteriores a la primera dosis, puede instilarse una segunda dosis de igual cantidad.

Instrucciones para la administración:

- 1.) Reconstituir el contenido de un vial de inyección a la concentración final de 1 mg de alteplasa por ml (ver Instrucciones de uso/manipuleo). Para catéteres con un volumen de lumen mayor que 2 ml, ACTILYSE® CATHFLO® puede diluirse más con solución salina fisiológica estéril (0,9%) al volumen deseado (ver Instrucciones de uso/manipuleo).
- 2.) Instilar la dosis apropiada de ACTILYSE® CATHFLO® en el dispositivo de acceso venoso central no funcional.
- 3.) Después de un tiempo de permanencia de 30 minutos, evaluar la función del catéter intentando aspirar sangre. Si el catéter funciona, ir al Paso 6. Si el catéter no funciona, ir al Paso 4.

Farm. **Marisa A. Carcione**
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM



46

- 4.) Después de un tiempo de permanencia de 120 minutos, evaluar la función del catéter intentando aspirar sangre y los contenidos del mismo. Si el catéter funciona, ir al Paso 6. Si el catéter no funciona, ir al Paso 5.
- 5.) Si no se restablece la función del catéter después de la primera dosis, puede instilarse una segunda dosis de igual cantidad. Repetir el procedimiento empezando con el Paso 1. Si después de una segunda dosis de alteplasa el dispositivo continúa sin funcionar, considerar su reemplazo.
- 6.) Si se ha restablecido la función del catéter, aspirar 4 - 5 ml de sangre en pacientes con un peso corporal de 10 kg o más, o 3 ml en pacientes con un peso corporal inferior a 10 kg para eliminar ACTILYSE® CATHFLO® y coágulos residuales e irrigar suavemente el catéter con solución salina fisiológica estéril (0,9%).

Instrucciones de uso/manipuleo

En condiciones asépticas, se disuelven los contenidos de un vial de inyección de ACTILYSE® CATHFLO® (2 mg), sustancia seca, con 2,2 ml de agua para inyección esterilizada a fin de obtener una concentración final de 1 mg de alteplasa por ml.

Para este propósito debe usarse una jeringa. Al reconstituir el producto a partir de la cantidad respectiva de polvo y solvente, la mezcla se agitará sólo suavemente hasta disolución completa. Debe evitarse toda agitación energética a fin de prevenir la formación de espuma.

La preparación reconstituida es una solución transparente e incolora a amarilla pálida. Antes de su administración debe inspeccionarse visualmente para determinar presencia de partículas y coloración. Puede diluirse más con solución de cloruro de sodio estéril 9 mg/ml (0,9%) para inyección hasta una concentración mínima de 0,2 mg/ml.

No se recomienda la dilución de la solución reconstituida con agua para inyección esterilizada o, en general, el uso de soluciones de infusión de carbohidratos, por ej. dextrosa.

ACTILYSE® CATHFLO® no debe mezclarse con otros medicamentos ni en el mismo vial para infusión ni en la misma línea venosa (ni siquiera con heparina).

Posibles efectos adversos:

En principio, todos los efectos secundarios encontrados para la aplicación sistémica de alteplasa pueden ocurrir también durante el tratamiento de catéteres ocluidos en casos en que ACTILYSE® CATHFLO® alcanza la circulación sistémica (por ejemplo: hipersensibilidad, reacción anafiláctica -alérgica-), sin embargo, los datos farmacocinéticos indican que no se alcanzan concentraciones plasmáticas fisiológicamente relevantes utilizando esta dosificación. En estudios clínicos que investigan el tratamiento de catéteres ocluidos con ACTILYSE® CATHFLO® se observaron los siguientes efectos secundarios.

Infecciones e infestaciones:

- sepsis

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO

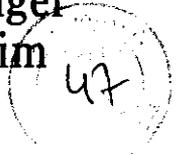
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

ORIGINAL



**Boehringer
Ingelheim**

7 8 4 5



Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración:

- complicaciones relacionadas con el catéter
- pirexia

Los efectos secundarios reportados, bajo aplicación sistémica de alteplasa (por ejemplo altas dosis en indicaciones tromboembólicas), son los siguientes:

Trastornos del sistema inmune:

- reacciones anafilácticas, que suelen ser leves, pero pueden ser fatales en casos aislados

Pueden aparecer como:

- erupción
- urticaria
- broncoespasmo
- angioedema
- hipotensión
- shock o cualquier sintoma asociado a hipersensibilidad (alergia)

Los trastornos del sistema inmune pueden considerarse independientes de la dosis, debido a ello, han sido copiados de la aplicación sistémica, sin embargo, no se han observado en los ensayos clínicos con ACTILYSE® CATHFLO®

SOBREDOSIFICACION:

A pesar de la relativa especificidad de alteplasa (rtPA) por la fibrina, en caso de una sobredosis puede ocurrir una significativa reducción clínica del fibrinógeno y de otros componentes de la coagulación sanguínea.

En la mayoría de los casos es suficiente esperar la regeneración fisiológica de estos factores de la coagulación después de haber terminado del tratamiento con ACTILYSE® CATHFLO®.

Si a pesar de todo, se produce sangrado severo, se recomienda la infusión de plasma fresco congelado o sangre fresca, y si es necesario, se podrían administrar antifibrinolíticos sintéticos.

En Argentina: "Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños 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."

OBSERVACIONES SOBRE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

No almacenar a temperatura superior a 25 °C

Proteger de la luz.

La solución reconstituida puede conservarse bajo refrigeración hasta 24 horas y sólo durante 8 horas a temperaturas no superiores a 25 °C.

No debe utilizarse más allá de la fecha de vencimiento.

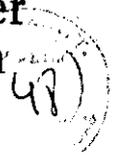
Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

ORIGINAL



**Boehringer
Ingelheim**

7 8 4 5



PRESENTACION:

1 vial de liofilizado y una ampolla de agua de inyección para reconstitución; y 5 viales de liofilizado y 5 ampollas de agua de inyección para reconstitución

Fabricado por Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach an der Riss, Alemania
Industria Alemana

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 38.797.

Importado por:

Argentina:

BOEHRINGER INGELHEIM S.A. Av. del Libertador 7208, Buenos Aires. Tel.: (011)-4704-8333

Directora Técnica: Farm. Romina Farrú

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha última revisión:



Farm. **Marisa A. Carcione**
APODERADO

ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

