República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-495-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 27 de Septiembre de 2018

Referencia: 1-0047-1110-000409-17-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-1110-000409-17-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. solicita la autorización de nuevos prospectos, para la especialidad medicinal denominada ACTILYSE®/ALTEPLASA (rtPA), forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN INTRAVENOSA, autorizado por el certificado N° 38.797.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgados en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición N° 6077/97.

Que de foja 198 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 los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

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. nuevos prospectos, para la especialidad medicinal denominada ACTILYSE®/ALTEPLASA (rtPA), forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN INTRAVENOSA, autorizado por el certificado N° 38.797.

ARTÍCULO 2°- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38.797 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3°- Acéptese el texto de Prospectos que consta en el Anexo IF-2018-34305151-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición y Anexo; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-1110-000409-17-6

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.09.27 11:15:24 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.27 11:15:32 -03'00'

ORIGINAL

Boehringer Ingelheim

A.N.M.A.T. FOLIO 120 MESA DE ENTRADAS

Información para el Profesional

Actilyse®

ALTEPLASA (rtPA)

Polvo liofilizado para perfusión intravenosa

VENTA BAJO RECETA

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.

Cada vial de disolvente contiene:
50 ml de agua estéril para inyectables.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Trombolítico.

CODIGO ATC: B01AD

INDICACIONES

Tratamiento trombolítico en infarto agudo de miocardio, tratamiento trombolítico en el embolismo pulmonar agudo con inestabilidad hemodinámica, tratamiento trombolítico del accidente cerebro vascular isquémico agudo.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El ingrediente activo del ACTILYSE, es alteplasa, un activador tisular del plasminógeno recombinante humano, una 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.

Debido a su relativa especificidad por la fibrina, ACTILYSE a una dosis de 100 mg 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.

Pacientes con Infarto Agudo de Miocardio (IAM)

Se han estudiado dos regímenes 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 pacientes con IAM

Se investigó la perfusión acelerada de ACTILYSE en un estudio internacional, multicéntrico (GUSTO), que randomizó 41,021 pacientes con infarto agudo de miocardio a cuatro regímenes trombolíticos. La administración de 100 mg de ACTILYSE durante 90 minutos con perfusión de heparina i.v. 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 s.c. o i.v. (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 con ACTILYSE mostraron tasas de distensibilidad vascular relacionada con infarto mayores a los 60 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.

IF-2018-34305151-APN-DECBR#ANMAT

Ignacio Nicolás Spotti
Boehringer Ingelheim S.A.
Farmacéutico M.N. 16.551
Co-Director Técnico Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 131 MESA DE ENTRADAS

Un estudio de mortalidad a gran escala (ASSENT 2) en aproximadamente 17,000 pacientes mostró que alteplasa y tenecteplasa son terapéuticamente equivalentes en la reducción de la mortalidad (6,2% para ambos tratamientos a los 30 días). El uso de tenecteplasa se asoció con una incidencia significativamente 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 pacientes 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 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 el 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 cardiogénico (p = 0,02), fibrilación ventricular (p < 0,04) y pericarditis (p = 0,01) comparado con los pacientes tratados con placebo. La mortalidad a los 21 días en los pacientes tratados con ACTILYSE 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 a 30 días con ACTILYSE. En un análisis de supervivencia pre-especificado en pacientes tratados dentro de las 12 horas de comienzo de los síntomas, se observó una reducción significativa de 25,6% en la mortalidad a favor de ACTILYSE (IC 95% 6,3 - 45%, p = 0,023).

Pacientes con embolismo pulmonar:

En un estudio comparativo, randomizado, de alteplasa versus uroquinasa en 63 pacientes con embolia pulmonar masiva aguda documentada angiográficamente, ambos grupos de tratamiento experimentaron una reducción significativa en la hipertensión pulmonar inducida por embolia pulmonar. La hemodinámica pulmonar mejoró significativamente más rápido con ACTILYSE que con uroquinasa.

Pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo:

Se han llevado a cabo varios estudios en el área de accidente cerebrovascular isquémico agudo. El estudio NINDS es 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. Por consiguiente, las decisiones de tratamiento en este grupo de pacientes requieren particular atención considerando cada paciente en forma individual.

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

2017 Boehringer Ingelheim Argentina.
Todos los derechos reservados.

IF-2018-34305151-APN-DECBR#ANMAT
Ignacio Nicolás Spoti
Boehringer Ingelheim S.A.
Farmacéutico M.N. 16.551
Co-Director Técnico Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 132 MESA DE ENTRADAS

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 perfusión 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 secundario sugirió mejoría en el resultado a los 3 meses asociado con el tratamiento con ACTILYSE 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 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 aumento absoluto de 13% en el número de pacientes con discapacidad mínima o ausente (mRS 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 demostraron mejoría funcional y neurológica consistente en las cuatro escalas de accidente cerebrovascular 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 comparado 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 severa (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 pacientes tratados con ACTILYSE o placebo. En este análisis, las probabilidades de un resultado 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 ventana 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 resultados de estudios clínicos randomizados (RCTs). Todos los pacientes debían cumplir con el resumen 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

IF-2018-34305151-APN-DECBR#ANMAT

2017 Boehringer Ingelheim Argentina.
Todos los derechos reservados.

Ignacio Nicolás Spotti
Boehringer Ingelheim S.A.
Farmacéutico M.N. 16.550
Co-Director Técnico Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 133 MESA DE ENTRADAS

estudio SITS-MOST indican que el uso clínico de rutina de ACTILYSE dentro de las 3 horas de comienzo del accidente cerebrovascular 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 neurológico mensurable que cumplían con el resumen de características del producto (SPC) para 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 de peso corporal) o placebo. El criterio de valoración primario fue discapacidad a los 90 días, dicotomizada para resultado favorable (escala de Rankin modificada [mRS] 0 a 1) o 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 randomizó un total de 821 pacientes (418 alteplase/403 placebo). Más pacientes lograron un resultado 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 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 horas 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 15.294 pacientes en la ventana temporal de 0 a 3 horas se compararon con datos de 947 pacientes tratados entre 3 a 4,5 horas después del inicio de AIS. A los 3 meses se halló que 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 (9,13%; IC 95% 7,38 - 11,24) comparado con la ventana temporal de hasta 3 horas (IC 7,49% 7,7 - 7,93). Las tasas de mortalidad fueron similares comparando la ventana temporal de 3 a 4,5 horas (12,4%) con la ventana temporal de 0 a 3 horas (12,3%).

Farmacocinética
ACTILYSE se elimina rápidamente 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 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.

POSOLOGÍA, MODO DE ADMINISTRACIÓN
La administración de ACTILYSE 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 inyectables 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.

Instrucciones para la reconstitución de Actilyse®

IF-2018-34305151-APN-DECBR#ANMAT
Ignacio Nicolás Spotti
Boehringer Ingelheim S.A.
Farmacéutico M.N. 16155
Co-Director Técnico/Farmacéutico

2017 Boehringer Ingelheim Argentina.
Todos los derechos reservados.

A.N.M.A.T. FOLIO 134 MESA DE ENTRADAS

Boehringer Ingelheim

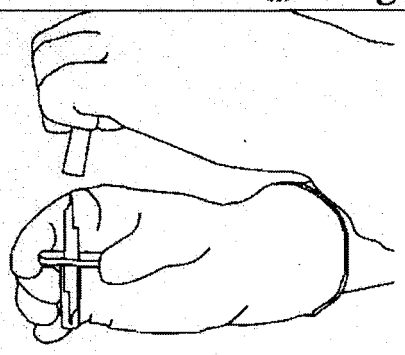
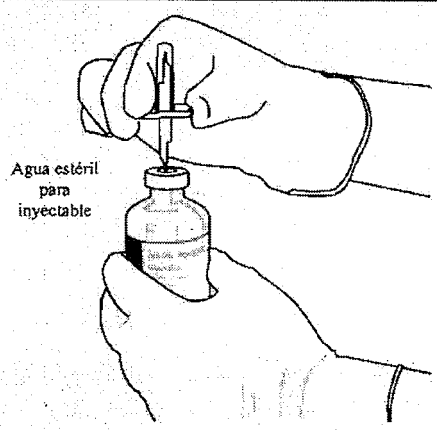
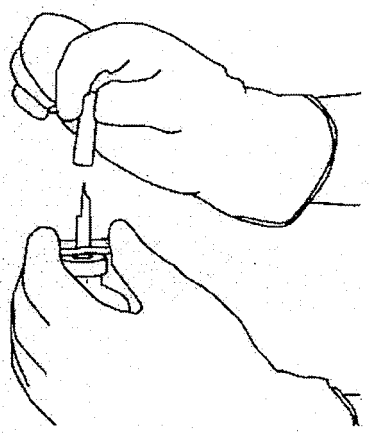
1	Reconstituir inmediatamente antes de la administración.	
2	Retire las tapas protectoras de los dos viales que contienen el agua estéril y el polvo seco de Actilyse® deslizándolas hacia arriba con el pulgar.	
3	Limpie la parte superior de caucho de cada vial con un paño impregnado en alcohol.	

2017 Boehringer ingelheim Argentina.
Todos los derechos reservados.

Ignacio Nicolas Spotti
Boehringer Ingelheim S.A.
Farmacéutico M.N. 16.5517
Co-Director Técnico Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 135 MESA DE ENTRADAS

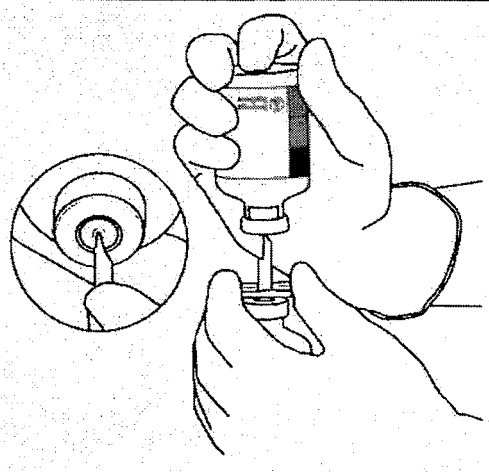
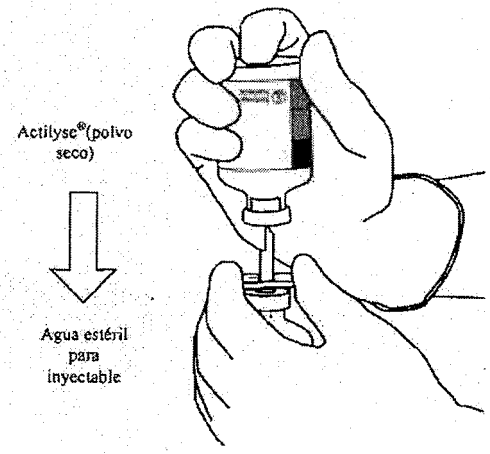
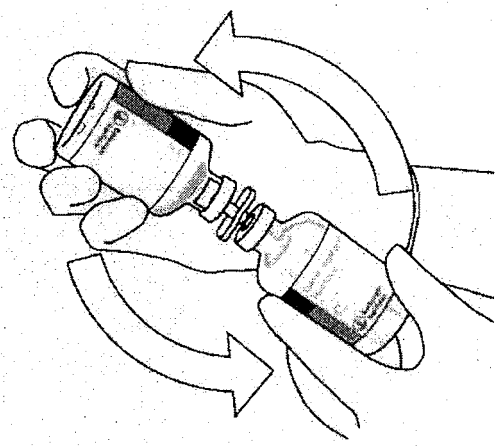
Boehringer Ingelheim

4	Retire la cánula de transferencia* de su cubierta. No desinfecte ni esterilice la cánula de transferencia; es estéril. Quite una de las tapas.	
5	Coloque el vial de agua estéril hacia arriba en una superficie estable. Directamente desde arriba, pinche el centro del tapón de caucho verticalmente con la cánula de transferencia, presionando suave pero firmemente, sin girar.	
6	Sostenga constantemente el vial de agua estéril y la cánula de transferencia con una mano, usando las dos aletas laterales. Retire la tapa que queda en la parte superior de la cánula de transferencia.	

2017 Boehringer ingelheim Argentina.
Todos los derechos reservados.

IF-2018-13630551-APN-DECBR#ANMAT
Boehringer Ingelheim S.A.
Farmacéutico M.N. 16.551
Co-Director Técnico/Apoderado

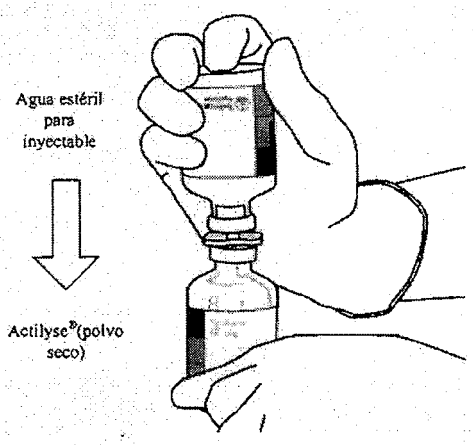
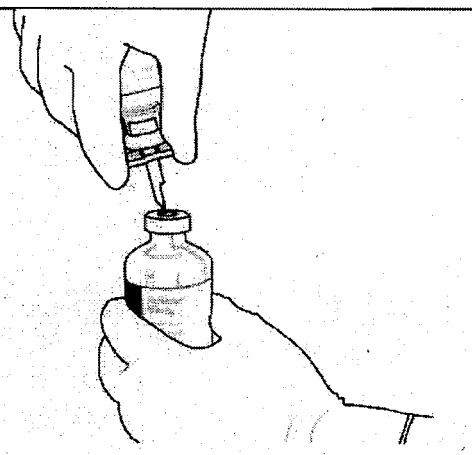
A.N.M.A.T. FOLIO 136 MESA DE ENTRADAS

7	Sostenga constantemente el vial de agua estéril y la cánula de transferencia con una mano, usando las dos aletas laterales. Mantenga el vial con polvo seco de Actilyse® arriba 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 cánula de transferencia directamente desde arriba, pinchando el tapón de caucho en forma vertical y suave, pero firmemente sin girar.	 
8	Invertir los dos viales y dejar que el agua drene completamente en el polvo seco.	

2017 Boehringer ingelheim Argentina.
Todos los derechos reservados.

Ignacio Ortiz de Zarate
Boehringer Ingelheim S.A.
Farmacéutico M.N. 16.551
Co-Director Técnico/Apoderado

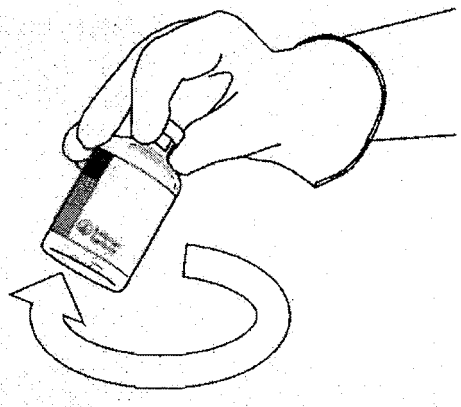
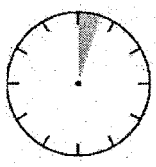
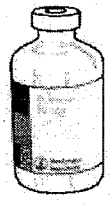
A.N.M.A.T. FOLIO 137 MESA DE ENTRADAS

		
9	Retire el vial de agua vacío junto con la cánula de transferencia. Ya puede desecharlos.	

Ignacio Nicolás Spotti
Boehringer Ingelheim S.A.
Farmacéutico M.N 16.551
Co-Director Tecnico/Apoderado

2017 Boehringer Ingelheim Argentina.
Todos los derechos reservados.

A.N.M.A.T. FOLIO 138 MESA DE ENTRADAS

10	Tome el vial con Actilyse® reconstituido y agítelo suavemente para disolver el polvo que pudiera quedar, pero no lo agite ya que eso produce espuma.	
	Si hay burbujas, deje reposar la solución durante unos minutos para que desaparezcan.	 
11	La solución consiste en 1 mg/ml de Actilyse®. Debe ser límpida, entre incolora y ligeramente amarillenta y no debe contener ninguna partícula.	

Ignacio Nicolás Sooti
Boehringer Ingelheim S.A.
Farmacéutico M.N. 16.551
Qn-Director Técnico Apoderado

EF-2018-13081158-APN-DECBR#ANMAT

2017 Boehringer ingelheim Argentina.
Todos los derechos reservados.

A.N.M.A.T. FOLIO 139 MESA DE ENTRADAS

12	Retire la cantidad 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 solución 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 de cloruro de sodio estéril 9 mg/ml (0,9%) para inyección hasta una concentración mínima de 0,2 mg/ml.
No se recomienda una dilución 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).
ACTILYSE no debe ser administrado junto con otros fármacos (ni siquiera heparina) ni en el mismo equipo de perfusión, ni en la misma vena.

1. Posología recomendada en infarto de miocardio

a) Régimen de perfusión acelerada (de 90 minutos)

Para pacientes con infarto agudo de miocardio, en quienes el tratamiento puede iniciarse dentro de las 6 primeras horas de la aparición de los síntomas:
Inyectar 15 mg como bolo intravenoso. Efectuar una perfusión de 50 mg durante los primeros 30 minutos. Completar con una perfusión de 35 mg durante 60 minutos, hasta llegar a una dosis máxima de 100 mg.

En pacientes con un peso corporal inferior a 65 kg, la dosis debe ser ajustada de acuerdo al peso, de la siguiente manera:
Inyectar 15 mg como bolo intravenoso. Efectuar una perfusión de 0,75 mg/kg de peso corporal durante 30 minutos (máximo 50 mg). Completar con una perfusión de 0,5 mg/kg durante 60 minutos (máximo 35 mg).

b) Régimen de perfusión de 3 horas

Para pacientes en quienes el tratamiento puede ser iniciado entre 6 y 12 horas después de la aparición de los síntomas:

Inyectar 10 mg como bolo intravenoso. Efectuar una perfusión de 50 mg durante la primera hora. Completar con una perfusión de 10 mg cada 30 minutos, hasta llegar a una dosis máxima de 100 mg durante 3 horas.
En pacientes con un peso corporal inferior a 65 kg, la dosis total no debe exceder 1,5 mg/kg.
La dosis máxima aceptada para ACTILYSE es de 100 mg.

IF-2018-34305151-APN-DECBR#ANMAT
Ignacio Nicolás Spelti
Boehringer Ingelheim S.A.
Farmacéutico M.N. 18.551
Gerente Técnico Apoderado

2017 Boehringer ingelheim Argentina.
Todos los derechos reservados.

A.N.M.A.T. FOLIO 140 MESA DE ENTRADAS

Tratamiento coadyuvante:
El tratamiento trombolítico coadyuvante se recomienda de acuerdo a las guías internacionales actuales para el manejo de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

2. Posología recomendada en tromboembolismo pulmonar.
El diagnóstico debe confirmarse por medio de métodos objetivos como la angiografía pulmonar o no invasivos como la tomografía. Una dosis total de 100 mg debe ser administrado en 2 horas. Se recomienda el siguiente régimen de dosificación:

10 mg como bolo intravenoso durante 1 ó 2 minutos,
90 mg en perfusión intravenosa durante dos horas.

En pacientes con peso corporal inferior a 65 kg la dosis total no debe exceder de 1,5 mg/kg.

Tratamiento coadyuvante:
Luego de la administración de ACTILYSE, debe iniciarse (o reanudarse) la administración de heparina cuando los valores de TPTa/KPTT sean menores a dos veces el límite máximo normal. La perfusión debe ajustarse de manera de mantener los valores de TPTa entre 50 – 70 segundos (1,5 a 2,5 veces el valor de referencia).

3. Posología recomendada en accidente cerebrovascular (ACV) isquémico agudo
En este caso, el tratamiento debe comenzar tan pronto como sea posible dentro de las 4.5 horas de iniciado los síntomas, y luego de haber excluido hemorragia intracraneal, por medio de técnicas de imagen como la tomografía computarizada. El efecto del tratamiento depende del tiempo, por consiguiente, un tratamiento precoz incrementa la probabilidad de un resultado favorable.
La dosis recomendada de ACTILYSE es de 0,9 mg/kg (dosis máxima: 90 mg), administrada en perfusión durante un período de 60 minutos. El 10% del total de la dosis debe ser administrada en forma de bolo intravenoso inicial.

Tratamiento coadyuvante:
La seguridad y eficacia de este régimen con la administración concomitante de heparina y ácido acetilsalicílico durante las primeras 24 horas de iniciado los síntomas no han sido evaluadas sistemáticamente. Si se considera necesario administrar heparina por otras indicaciones (por ej. prevención de trombosis venosa profunda) la dosis no debe exceder de 5000 UI dos veces por día, administradas por vía subcutánea. Puede indicarse la administración de bajas dosis de ácido acetilsalicílico para mejorar la evolución a largo plazo, pero no debe comenzarse con la misma durante las primeras 24 horas luego de la administración de ACTILYSE.

CONTRAINDICACIONES
Al igual que todos los fármacos trombolíticos, y generalmente en todas las indicaciones, ACTILYSE no debe utilizarse en los casos en que exista un alto riesgo de hemorragia, tales como:

- Trastorno de sangrado significativo, actual o dentro de los últimos 6 meses, diátesis hemorrágica conocida.
- Pacientes en tratamiento efectivo con anticoagulantes orales, ej. warfarina sódica (INR> 1,3) (ver ADVERTENCIAS Y PRECUACIONES, sección Sangrados).
- Antecedente de daño al sistema nervioso central (aneurisma, cirugía intracraneana o de médula espinal).

2017 Boehringer Ingelheim Argentina.
Todos los derechos reservados.

Ignacio Ortiz de Zarate
Boehringer Ingelheim S.A.
Farmacéutico M.N. 16.555
Boehringer Ingelheim Argentina S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 141 MESA DE ENTRADAS

- Antecedente, evidencia o sospecha de hemorragia intracraneana incluyendo, hemorragia subaracnoidea.
- Hemorragia severa o grave, manifiesta o reciente.
- Retinopatía hemorrágica, por ej. en pacientes diabéticos (puede manifestarse por alteraciones visuales) u otras condiciones con hemorragia oftálmica.
- 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 (por ej. vena subclavia o yugular).
- Hipertensión arterial severa no controlada.
- Endocarditis o pericarditis bacterianas.
- Pancreatitis aguda.
- Enfermedad ulcerosa gastrointestinal comprobada durante los 3 últimos meses.
- Enfermedad hepática severa, incluyendo falla hepática, cirrosis, hipertensión portal (várices esofágicas) y hepatitis activa.
- Cirugía mayor, traumatismos 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 arteriales, malformaciones arterio/venosas.
- Neoplasias con riesgo de sangrado aumentado.
- Hipersensibilidad a la alteplasa (rtPA), a la gentamicina (residuos como trazas originados en el proceso de manufacturación) o a cualquiera de los excipientes

En el caso de infarto agudo de miocardio y embolismo pulmonar aplican además las siguientes contraindicaciones adicionales:

- ACV hemorrágico o ACV 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 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 síntomas es desconocido.
- Síntomas de ACV isquémico agudo que hayan mejorado rápidamente o que hayan resultado sólo mínimos, 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 inicio del ACV.
- Antecedente de ACV previo o traumatismo de cabeza severo, dentro de los últimos 3 meses.
- Combinación de ACV 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 plaquetas menor a 100,000 / mm^3.
- Presión arterial sistólica > 185 o presión arterial diastólica > 110 mm Hg, o necesidad de manejo agresivo (medicación IV) necesario para reducir la presión arterial a estos límites.
- Glucemia < 50 ó > 400 mg/dl.

ACTILYSE no está indicado para el tratamiento de ACV agudo en niños y adolescentes menores de 18 años. Para usar en pacientes adultos mayores de 80 años de edad, ver "Advertencias y Precauciones".

2017 Boehringer ingelheim Argentina.
Todos los derechos reservados.

Ignacio Nicolás Spotti
Boehringer Ingelheim S.A.
Farmacéutico M.N. 16.351
Co-Director Técnico/Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 142 MESA DE ENTRADAS

ADVERTENCIAS

ACTILYSE debe ser usado por médicos experimentados en el uso de tratamientos trombolíticos y con las instalaciones para monitorizar dicho uso.
Como con otros trombolíticos, se recomienda que en todos los casos que se administre ACTILYSE, esté disponible el equipamiento estándar y la medicación para resucitación.

Hipersensibilidad

Luego del tratamiento, no se ha observado formación de anticuerpos contra la molécula de activador recombinante humano de plasminógeno tisular. No hay experiencia sistemática con la readministración de ACTILYSE®. Las reacciones anafilactoides asociadas a la administración de de ACTILYSE® son raras y pueden causar hipersensibilidad a alteplase, gentamicina (un residuo en el proceso se manufactura) o algún otro excipiente. El tapón del vial de vidrio con el polvo de ACTILYSE® contiene goma natural (un derivado del latex), lo que puede ocasionar reacciones alérgicas. Si ocurriera una reacción alérgica, la perfusión debe ser discontinuada y el tratamiento apropiado debe iniciarse.
Se recomienda el monitoreo particularmente en los pacientes que reciben concomitantemente inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ver REACCIONES ADVERSAS).

Las siguientes precauciones especiales se aplican en general:

Sangrado

La complicación más comúnmente encontrada durante la terapia con ACTILYSE, es el sangrado. El uso concomitante de anticoagulación con heparina, podría contribuir al sangrado. Dado que la fibrina es lisada durante la terapia con ACTILYSE, puede presentarse sangrado en lugares de punción reciente. Por lo tanto el tratamiento trombolítico requiere atención cuidadosa a todos los posibles lugares de sangrado (incluyendo los de inserción de catéteres, punción arterial y venosa y punción con agujas). Deberá evitarse el uso de catéteres rígidos, inyecciones intramusculares y manipulación no esencial del paciente durante el tratamiento con ACTILYSE.

En caso de presentarse sangrado severo, en particular hemorragia cerebral, el tratamiento fibrinolítico deberá ser interrumpido y la administración concomitante de heparina deberá suspenderse inmediatamente. Deberá considerarse la administración de protamina si la heparina ha sido administrada dentro de las 4 horas previas al inicio de sangrado. En los pocos pacientes que no responden a estas medidas conservadoras, puede estar indicado el uso juicioso de productos de transfusión. La transfusión de crioprecipitado, plasma fresco congelado, y plaquetas deberá ser considerada con reevaluación clínica y de laboratorio luego de cada administración. Un nivel de fibrinógeno de 1 g/L es el objetivo deseado con la perfusión de crioprecipitado. También, se deberán considerar agentes antifibrinolíticos.
No se deberá administrar una dosis que pase de 100 mg de ACTILYSE en infarto agudo de miocardio así como en tromboembolismo pulmonar, y de 90 mg en accidente cerebro vascular isquémico agudo porque ha sido asociado con un aumento en el riesgo de hemorragia intracraneal.

Al igual que con todos los trombolíticos, el uso de la terapia con ACTILYSE tiene que ser evaluado cuidadosamente para balancear el riesgo potencial de sangrado con los beneficios esperados en las siguientes condiciones:

- Inyección intramuscular reciente o traumas recientes menores, tales como biopsias, punción de vasos mayores, masaje cardiaco para resucitación.
- Patologías no mencionadas en las contraindicaciones pero que también inducen un aumento en el riesgo de hemorragias.
- Pacientes que reciben anticoagulantes orales:

El uso de ACTILYSE puede ser considerado cuando las pruebas apropiadas de actividad anticoagulante para los productos usados, no muestran actividad clínica relevante.

IF-2018-34305151-APN-DECBR#ANMAT
Ignacio Nicolás Spotti
Boehringer Ingelheim S.A.
Farmacéutico M.N. 16.551
Co-Director Técnico Apoderado

2017 Boehringer Ingelheim Argentina.
Todos los derechos reservados.

A.N.M.A.T. FOLIO 143 MESA DE ENTRADAS

Para el tratamiento de infarto agudo de miocardio y embolismo pulmonar agudo se aplican adicionalmente, las siguientes advertencias especiales y precauciones:

- Presión arterial sistólica > 160 mm Hg
- Edad avanzada, lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragia intracerebral. La evaluación riesgo-beneficio se debe llevar a cabo cuidadosamente dado que el beneficio terapéutico también aumenta en los pacientes mayores.

Para el tratamiento de infarto agudo de miocardio se aplican adicionalmente las siguientes advertencias especiales y precauciones:

Arritmias

La trombólisis coronaria puede resultar en una arritmia asociada con la reperfusión.
Las arritmias de reperfusión pueden producir un paro cardíaco, que comprometa la vida y pueden requerir el uso de terapias antiarrítmicas convencionales.

Antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa

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

Tromboembolismo

El uso de trombolíticos puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con trombos en el corazón izquierdo, ej. estenosis mitral o fibrilación auricular.

Para el tratamiento de ACV isquémico agudo se aplican adicionalmente las siguientes advertencias especiales y precauciones:

El tratamiento debe ser realizado bajo la responsabilidad de un médico entrenado y con experiencia en el cuidado neurológico. Puede ser considerado apropiado para la verificación de la indicación de tratamiento, las mediciones diagnósticas remotas (ver Indicación de trombolíticos en el tratamiento del ACV isquémico agudo).

Comparado con otras indicaciones, los pacientes con ACV isquémico agudo tratados con ACTILYSE, tienen un mayor riesgo de hemorragia intracraneana ya que el sangrado ocurre predominantemente en el área infartada. Esto se aplica en particular en los siguientes casos:

- Todas las situaciones enumeradas en la sección Contraindicaciones y en general todas las situaciones que involucran un alto riesgo de hemorragia.
- Pequeños aneurismas asintomáticos de los vasos cerebrales.
- Inicio tardío del tiempo de tratamiento.
- Pacientes pre-tratados con ácido acetilsalicílico (AAS) podrían tener un mayor riesgo de hemorragia intracerebral, particularmente si el tratamiento con ACTILYSE se retrasa. No se debería administrar más de 0,9 mg alteplasa (rtPA)/kg de peso (máximo 90 mg), en vista del riesgo aumentado de hemorragia cerebral.
- Los pacientes mayores de 80 años pueden tener aumento del riesgo de hemorragia intracerebral y disminución del beneficio neto del tratamiento comparado con pacientes más jóvenes. Por consiguiente, el uso de ACTILYSE debe sopesarse cuidadosamente contra los riesgos anticipados considerando cada paciente en particular.

El tratamiento no debe iniciarse luego de 4.5 horas posteriores a la aparición de los síntomas, debido a la proporción riesgo/beneficio desfavorable principalmente basada en lo siguiente:

- Los efectos positivos del tratamiento disminuyen con el tiempo.
- Particularmente en pacientes con tratamiento previo con AAS, la tasa de mortalidad aumenta.
- Aumento del riesgo de hemorragia sintomática.

Se requiere monitoreo de la presión arterial (PA) durante la administración del tratamiento y hasta 24 horas después si es necesario; si la PA sistólica es mayor a 180 mmHg o la PA diastólica mayor a 105 mmHg, se recomienda terapia antihipertensiva intravenosa.

2017 Boehringer Ingelheim Argentina.
Todos los derechos reservados.

Ignacio Nicolás Sproul
Boehringer Ingelheim S.A.
Farmacéutico M.N. 16.551
Co-Director Técnico Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 144 MESA DE ENTRADAS

El beneficio terapéutico se reduce, en los pacientes que han tenido un ACV previo o en quienes existe diabetes no controlada. La proporción riesgo/beneficio es considerada menos favorable, aunque todavía positiva en estos pacientes.
En pacientes con ACV muy leve, los riesgos superan al beneficio esperado y no deberán ser tratados con ACTILYSE.
Los pacientes con ACV muy severo tienen mayor riesgo de hemorragia intracerebral y muerte, y no deberían ser tratados con ACTILYSE.
Los pacientes con infartos extensos se encuentran en mayor riesgo de un pobre resultado incluyendo hemorragia severa y muerte. En tales pacientes el riesgo/beneficio deberá ser considerado cuidadosamente.
En pacientes con ACV, la probabilidad de un resultado favorable disminuye con el aumento de la edad, el aumento de la severidad del ACV y los niveles de glucemia al momento de la admisión, mientras que la probabilidad de discapacidad severa y muerte o sangrado intracraneal relevante aumenta, independientemente del tratamiento. Los pacientes con ACV severo (evaluado clínicamente o por técnicas de imágenes apropiadas) y pacientes con glucemia basal < 50 mg/dl o > 400 mg/dl no deberán ser tratados con ACTILYSE.
La reperfusión del área isquémica puede inducir edema cerebral en la zona infartada. Debido al aumento del riesgo de hemorragia, el tratamiento con inhibidores de agregación plaquetaria no deberá ser iniciado dentro de las primeras 24 horas posteriores a la trombólisis con alteplasa.

Solo existe una limitada experiencia con la utilización de ACTILYSE en niños.

PRECAUCIONES

Interacciones
En caso de administración de derivados de la cumarina, inhibidores de la agregación plaquetaria, heparina, y otros fármacos que modifican la coagulación, pueden aumentar el riesgo de hemorragia.
El tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA, podría aumentar el riesgo de sufrir una reacción anafiláctica.

Fertilidad, Embarazo y lactancia
Existe una limitada cantidad de datos clínicos del uso de ACTILYSE durante el embarazo. En estudios preclínicos realizados con alteplase 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 droga. Alteplase 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 alteplase se excreta por leche materna.
No existe disponibilidad de datos clínicos sobre el impacto sobre la fertilidad de ACTILYSE. En estudios preclínicos realizados con alteplase, no se ha observado eventos adversos sobre la fertilidad.

REACCIONES ADVERSAS
En indicación infarto agudo de miocardio, tromboembolismo agudo de pulmon y ACV isquémico agudo:
La reacción adversa más frecuente asociada con ACTILYSE es el sangrado (>1:100, ≤ 1:10: sangrado grave; >1:10: alguna hemorragia) que da como resultado una caída en los valores del hematocrito y/o de los niveles de hemoglobina. Puede ocurrir hemorragia en cualquier lugar o cavidad corporal y puede resultar en situaciones de riesgo para la vida, discapacidad permanente o muerte.

Ignacio Nicolás Spotti
Boehringer Ingelheim S.A.
Farmacéutico M/N. 16.551
Co-Director Técnico/Apoderado

2017 Boehringer ingelheim Argentina.
Todos los derechos reservados.

A.N.M.A.T. FOLIO 145 MESA DE ENTRADAS

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

- Sangrado superficial, normalmente 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.

La clasificación de embolia grasa, la cual, no fue observada en la población del ensayo clínico, se basó en reportes espontáneos.

El número de pacientes tratados en ensayos clínicos con las indicaciones de embolismo pulmonar y accidente cerebro vascular (dentro del periodo ventana de 0 – 4.5 horas) es muy pequeño en comparación al número en el estudio de infarto. Por lo tanto, pequeñas 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.

Trastornos del sistema inmune:
>Reacciones anafilactoides, generalmente leves, pero que podrían ser serias en casos aislados. Pueden manifestarse como rash, urticaria, broncoespasmo, angioedema, hipotensión, shock o cualquier otro síntoma asociado con hipersensibilidad. Si estas ocurrieran, se deberá iniciar la terapia antialérgica convencional. En tales casos una proporción relativamente mayor de pacientes estuvo recibiendo concomitantemente inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. No se conoce una reacción anafiláctica (mediada por IgE) provocada por ACTILYSE. En raras oportunidades se ha visto formación temporal de anticuerpos contra ACTILYSE y con títulos bajos, pero se desconoce su relevancia clínica.

Trastornos oftalmológicos:
> hemorragia conjuntival.

Trastornos cardíacos:
> hemorragia del pericardio.

Trastornos vasculares:
> hemorragia tal como hematoma
> embolización, que puede llevar hacia las correspondientes consecuencias según el órgano afectado.
> sangrado de órganos parenquimatosos tal como hemorragia hepática, hemorragia pulmonar.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:
> hemorragia del tracto respiratorio tal como hemorragia de faringe, hemoptisis, epistaxis.

Trastornos gastrointestinales:
> hemorragia gastrointestinal tal como hemorragia gástrica, úlcera gástrica con hemorragia, hemorragia rectal, hematemesis, melena, hemorragia bucal, hemorragia gingival.
> hemorragia retroperitoneal tal como hematoma retroperitoneal,
> nauseas
> vómitos

Ignacio Nicolás Spotti
Boehringer Ingelheim S.A.
Farmacéutico M.N. 16.551
Co-Director Técnico Apoderado

2017 Boehringer ingelheim Argentina.
Todos los derechos reservados.

A.N.M.A.T. FOLIO 146 MESA DE ENTRADAS

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
> equimosis.

Trastornos renales y urinarios:
> hemorragia urogenital tal como hematuria, hemorragia del tracto urinario.

Trastornos generales y complicaciones 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 temperatura corporal.

Heridas, intoxicación y complicaciones del procedimiento:
> embolismo graso, los cuales pueden producir las consecuencias correspondientes en el órgano afectado.

Procedimientos quirúrgicos y médicos:
> transfusión sanguínea

Indicación infarto de miocardio:
Trastornos cardiacos:
> arritmias de reperfusión (tales como arritmia, extrasístoles, fibrilación auricular, bloqueo auriculoventricular desde grado 1° hasta completo, bradicardia, taquicardia, arritmia ventricular, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular) ocurren en una muy cercana relación temporal bajo tratamiento con ACTILYSE. Las arritmias de reperfusión pueden producir un paro cardíaco, que comprometa la vida y pueden requerir el uso de terapias antiarrítmicas convencionales.

Indicaciones de infarto de miocardio y embolismo pulmonar:
Trastornos del sistema nervioso:
> hemorragia intracraneal (tales como hemorragia cerebral, hematoma cerebral, ACV hemorrágico, transformación hemorrágica de ACV, hematoma intracraneal, hemorragia subaracnoidea).

Indicación de accidente cerebro vascular isquémico agudo:
Trastornos del sistema nervioso:
> hemorragia intracraneal (tales como hemorragia cerebral, hematoma cerebral, ACV hemorrágico, transformación hemorrágica del accidente cerebro vascular, hematoma intracraneal, hemorragia subaracnoidea). Las hemorragias intracerebrales sintomáticas representan el principal evento adverso (hasta 10% de pacientes). Sin embargo, esto no mostró un aumento en la morbimortalidad global.

SOBREDOSIFICACIÓN
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. Si a pesar de

IF-2018-34305151-APN-DECBR#ANMAT

2017 Boehringer Ingelheim Argentina.
Todos los derechos reservados.

Ignacio Nicolás Spotti
Boehringer Ingelheim S.A.
Farmacéutico M.N. 18.351

A.N.M.A.T. FOLIO 142 MESA DE ENTRADAS

todo, se produce sangrado severo, se recomienda la perfusión 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 CONSERVACIÓN 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 30 °C.
No debe utilizarse más allá de la fecha de vencimiento.

Estabilidad microbiológica durante el uso

Desde el punto de vista microbiológico, 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 mg y 2 viales con 50 ml de agua para inyectables.

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.

ARGENTINA
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 38.797.
Importado por BOEHRINGER INGELHEIM S.A.
Av. del Libertador 7208, Buenos Aires. Tel.: (011)-4704-8333
Director Técnico: Marcelo Ostrower. Farmacéutico y Bioquímico.

Fecha última revisión:

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Ignacio Nicolás Spotti
Boehringer Ingelheim S.A.
Farmacéutico M.N. 16.551
Co-Director Técnico/Apoderado

2017 Boehringer Ingelheim Argentina.
Todos los derechos reservados.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-34305151-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 18 de Julio de 2018

Referencia: Prospecto ACTILYSE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.18 15:32:34 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.18 15:32:36 -03'00'