



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

ALTEPLASA

ACTILYSE 50 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE P.B.1.155.

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA (IV)

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Agentes antitrombóticos. Enzimas.

**Código ATC:** B01AD02.

### 3.1. Farmacodinamia

Alteplasa, forma recombinante del activador tisular del plasminógeno (t-PA), es una glucoproteína de 65 kDa con propiedades trombolíticas. Su efecto se debe a que activa la conversión del plasminógeno en plasmina, la cual cataliza la degradación de fibrinógeno a fibrina (fibrinólisis) y la disolución del coágulo. La conversión del plasminógeno en plasmina la produce sólo en la superficie de los trombos y émbolos, sin afectar al plasminógeno circulante, por lo que alteplasa permanece relativamente inactiva en el sistema circulatorio.

#### **Efectos farmacodinámicos**

Debido a su especificidad relativa por la fibrina, alteplasa a dosis de 100 mg produce una modesta disminución de los niveles de fibrinógeno circulante hasta el 60% aproximadamente a las 4 horas, que generalmente revierte a más del 80% después de 24 horas. El plasminógeno y la  $\alpha_2$ -antiplasmina disminuyen hasta aproximadamente el 20% y el 35% respectivamente, después de 4 horas y aumentan de nuevo a más del 80% a las 24 horas. Sólo en unos pocos pacientes se observa una disminución marcada y prolongada del nivel de fibrinógeno circulante.

### 3.2. Farmacocinética

Alteplasa se elimina rápidamente de la sangre circulante y se metaboliza principalmente a través del hígado (aclaramiento plasmático 550 - 680 mL/min). La vida media plasmática relevante,  $t_{1/2}$  alfa es de 4 - 5 minutos. Esto significa que, al cabo de 20 minutos, menos de un 10% del valor inicial está presente en el plasma. Para la cantidad residual que permanece en un compartimento profundo, se determinó una vida media beta de aproximadamente 40 minutos.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 3.2. Información preclínica sobre seguridad

En estudios de toxicidad subcrónica en ratas y monos titís, no se han observado reacciones adversas inesperadas. En estudios de mutagenicidad, no se observaron indicios de potencial mutagénico.

En animales gestantes no se observaron efectos teratogénicos tras la perfusión intravenosa de dosis farmacológicamente efectivas. En conejos, dosis superiores a 3 mg/kg/día dieron lugar a efectos embriotóxicos (embrioletalidad, retraso en el crecimiento). En ratas, no se observaron efectos en el desarrollo peri-postnatal ni en los parámetros de fertilidad con dosis de hasta 10 mg/kg/día.

## 4. INDICACIONES

Tratamiento trombolítico en infarto agudo de miocardio.

Tratamiento trombolítico en el embolismo pulmonar agudo masivo.

Tratamiento trombolítico en ictus isquémico agudo.

## 5. POSOLOGIA

### 5.1. Dosis

#### Adultos

#### 5.1.1. Tratamiento trombolítico en infarto agudo de miocardio (IAM).

**Régimen de dosificación de 90 minutos (acelerado):** Para pacientes con infarto agudo de miocardio, en los cuales pueda iniciarse el tratamiento dentro de las 6 horas después de la presentación de los síntomas.

**En pacientes con un peso corporal  $\geq$  65 kg:** 15 mg en forma de bolo intravenoso, inmediatamente seguido de 50 mg en forma de perfusión intravenosa a velocidad constante durante los primeros 30 minutos, inmediatamente seguido de 35 mg en forma de perfusión intravenosa a velocidad constante durante 60 minutos, hasta una dosis máxima total de 100 mg, (0,4 - 0,75 mg/kg).

**En pacientes con un peso corporal  $<$  65 kg:** La dosis total debe ajustarse al peso de la siguiente forma: 15 mg en forma de bolo intravenoso, inmediatamente seguido de 0,75 mg/kg de peso corporal (p.c.) en forma de perfusión intravenosa a velocidad constante durante los primeros 30 minutos (máximo 50 mg), inmediatamente seguido de 0,5 mg/kg peso corporal (p.c.) en forma de perfusión intravenosa a velocidad constante durante 60 minutos (máximo 35 mg).



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

**Régimen de dosificación de 3 horas:** Para pacientes con infarto agudo de miocardio en los cuales pueda iniciarse el tratamiento entre las 6 y 12 horas después de la presentación de los síntomas.

**En pacientes con un peso corporal  $\geq 65$  kg:** 10 mg en forma de bolo intravenoso, inmediatamente seguido de 50 mg en forma de perfusión intravenosa a velocidad constante durante la primera hora, inmediatamente seguido de 10 mg cada 30 minutos, hasta llegar a una dosis máxima de 100 mg durante 3 horas.

**En pacientes con un peso corporal  $< 65$  kg:** La dosis total no debe exceder 1,5 mg/kg. La dosis máxima aceptada para Actilyse es de 100 mg.

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

## 5.1.2. Tratamiento trombolítico en el embolismo pulmonar agudo masivo (EP)

Dosis inicial en bolo de 10 mg durante 1 o 2 minutos. Luego 90 mg en infusión 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:** Después de la administración de Actilyse debe iniciarse (o reanudarse) un tratamiento con heparina si los valores aPTT son inferiores al doble del límite superior normal. La perfusión debe ajustarse para mantener los valores de aPTT en el rango de 50 - 70 segundos (de 1,5 a 2,5 veces el valor de referencia).

## 5.1.3. Tratamiento trombolítico en ictus isquémico agudo

0,9 mg/kg de peso (hasta un máximo de 90 mg), empezando con un 10% de la dosis total en forma de bolo intravenoso inicial e inmediatamente seguido del resto de la dosis total perfundida por vía intravenosa durante 1 a 2 horas.

**Tratamiento coadyuvante:** La seguridad y eficacia de este régimen con la administración concomitante de heparina o inhibidores de la agregación plaquetaria como el ácido acetilsalicílico durante las primeras 24 horas después de la presentación de los síntomas no han sido suficientemente evaluadas. Por lo tanto, la administración de heparina intravenosa o inhibidores de la agregación plaquetaria como el ácido acetilsalicílico debe evitarse en las primeras 24 horas después del tratamiento con Actilyse debido a un riesgo de hemorragia aumentado. Si se requiere heparina para otra indicación (p.ej. prevención de la trombosis venosa profunda) la dosis no debe exceder las 10.000 UI por día, administrada por vía subcutánea.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

## 5.3. Dosis en poblaciones especiales

### Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)

La experiencia con el uso de Actilyse en niños y adolescentes es limitada. Actilyse está contraindicado en el tratamiento del ictus isquémico agudo en niños y adolescentes menores de 18 años.

## 5.4. Modo de empleo o forma de administración

La solución reconstituida debe administrarse por vía intravenosa y es para uso inmediato.

## 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- No conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Hemorragia intracraneal (representa la reacción adversa más importante en el tratamiento del ictus isquémico agudo) y no intracraneal.

Frecuentes: Hemorragia intracerebral (como hemorragia cerebral, hematoma cerebral, ictus hemorrágico, transformación hemorrágica del ictus, hematoma intracraneal, hemorragia subaracnoidea) en el tratamiento del infarto agudo de miocardio y embolismo pulmonar agudo masivo, hemorragia faríngea, hemorragia gastrointestinal (como hemorragia gástrica, úlcera gástrica sangrante, hemorragia rectal, hematemesis, melena, hemorragia bucal, hemorragia gingival), equimosis, hemorragia urogenital (como hematuria, hemorragia del tracto urinario), hemorragia en el lugar de inyección (hemorragia en el lugar de punción, hematoma en el lugar de inserción de catéter, hemorragia en el lugar de inserción de catéter).

Poco frecuentes: Hemorragia pulmonar (como hemoptisis, hemotórax, hemorragia del tracto respiratorio), epistaxis, hemorragia en el oído.

Raras: Hemorragia en el ojo, hemorragia pericárdica, hemorragia retroperitoneal (como hematoma retroperitoneal).



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Frecuencia no conocida<sup>1</sup>: Hemorragia en los órganos parenquimatosos (como hemorragia hepática).

## **Trastornos del sistema inmunológico**

Raras: Reacciones de hipersensibilidad (p.ej. exantema, urticaria, broncoespasmo, angioedema, hipotensión, shock).

Muy raras: Anafilaxia grave.

## **Trastornos del sistema nervioso**

Muy raras: Acontecimientos relacionados con el sistema nervioso (p.ej. ataque epiléptico, convulsiones, afasia, trastorno del habla, delirio, síndrome cerebral agudo, agitación, confusión, depresión, psicosis) a menudo asociados a acontecimientos concurrentes de isquemia o hemorragia cerebrovascular.

## **Trastornos cardíacos<sup>2</sup>**

Muy frecuentes: Isquemia/anginas recurrentes, hipotensión e insuficiencia cardíaca/ edema pulmonar.

Frecuentes: Shock cardiogénico, paro cardíaco y reinfarto.

Poco frecuentes: Arritmias de reperfusión (como arritmias, extrasístoles, bloqueo auriculoventricular [AV] de primer grado a bloqueo auriculoventricular completo, fibrilación/aleteo [flutter] auricular, bradicardia, taquicardia, arritmia ventricular, taquicardia / fibrilación ventricular, disociación electromecánica [DEM]), regurgitación mitral, embolia pulmonar, otras embolias sistémicas / embolia cerebral, defecto septal ventricular.

## **Trastornos vasculares**

Raras: Embolia, la cual puede conducir a las correspondientes consecuencias en los órganos afectados.

## **Trastornos gastrointestinales**

Raras: Náuseas.

Frecuencia no conocida<sup>1</sup>: Vómitos.

## **Exploraciones complementarias**

Poco frecuentes: Descenso de la presión arterial.

Frecuencia no conocida<sup>1</sup>: Aumento de la temperatura corporal.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos**

Frecuencia no conocida: Embolia grasa (embolización de cristales de colesterol), lo cual puede conducir a las correspondientes consecuencias en los órganos afectados.

## **Procedimientos médicos y quirúrgicos**

Frecuencia no conocida<sup>1</sup>: Transfusión sanguínea (necesaria).

### <sup>1</sup> Cálculo de la frecuencia

Esta reacción adversa se ha observado a partir de la experiencia post-comercialización. Con un 95 % de seguridad, la categoría de la frecuencia no es mayor que las "raras", pero puede ser menor. La estimación precisa de la frecuencia no es posible ya que la reacción adversa no ocurrió en la base de datos de ensayo clínicos de 8.299 pacientes.

### <sup>2</sup> Trastornos cardíacos

Como ocurre con otros agentes trombolíticos, se han notificado los siguientes acontecimientos como secuelas de infarto de miocardio y/o administración trombolítica. Estos acontecimientos cardíacos pueden suponer un riesgo para la vida, llegando a producir la muerte.

En pacientes que han padecido un ictus (incluyendo hemorragia intracraneal) y otros episodios hemorrágicos graves se han notificado casos de muerte y discapacidad permanente.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: [www.inhrr.gob.ve](http://www.inhrr.gob.ve)".

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

No se han realizado estudios formales de interacciones con Actilyse y medicamentos comúnmente administrados en pacientes con infarto agudo de miocardio.

### **Fármacos que afectan la función de coagulación/plaquetas**

El riesgo de hemorragia aumenta si se administran derivados cumarínicos, anticoagulantes orales, inhibidores de la agregación plaquetaria, heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular (LMWH) u otras sustancias activas que interfieran con la coagulación (antes, durante o dentro de las primeras 24 horas después del tratamiento con Actilyse). Debe evitarse su uso en las primeras 24 horas posteriores al tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Inhibidores de la ECA**

El tratamiento concomitante con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) puede aumentar el riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad.

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

## **7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio**

Se desconoce.

## **8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **8.1. Generales**

#### **Trazabilidad**

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado en la historia clínica del paciente.

El tratamiento trombolítico/fibrinolítico requiere una monitorización adecuada. Actilyse debe ser utilizado sólo bajo la responsabilidad y seguimiento de médicos entrenados y con experiencia en la administración de tratamiento trombolítico y con los medios para monitorizar esta administración. Se recomienda que cuando se administre Actilyse esté disponible en todos los casos un equipo de resucitación estándar y farmacoterapia.

#### **Hipersensibilidad**

Las reacciones de hipersensibilidad inmunomediada pueden ser provocadas por el principio activo alteplasa, la gentamicina (una traza residual del proceso de fabricación), alguno de los excipientes o el tapón del vial de vidrio con el polvo de Actilyse que contiene goma natural (un derivado del látex). Tras el tratamiento no se ha observado formación sostenida de anticuerpos para la molécula del activador recombinante de plasminógeno tisular humano. No hay experiencia sistemática con la re-administración de Actilyse. También existe riesgo de reacciones de hipersensibilidad mediadas por un mecanismo no inmunitario.

El angioedema constituye la reacción de hipersensibilidad más frecuente notificada con Actilyse. Este riesgo puede aumentar en la indicación de ictus isquémico agudo y/o por el tratamiento concomitante con inhibidores del ECA. Los pacientes tratados para cualquier indicación autorizada se deben vigilar por si presentan angioedema durante o en las 24 h siguientes a la perfusión.

Si se presenta una reacción de hipersensibilidad grave (p. ej. angioedema), se debe suspender la perfusión e iniciar de inmediato un tratamiento adecuado. Esto puede incluir intubación.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## Hemorragias

La complicación más común encontrada durante el tratamiento con Actilyse es la hemorragia. El uso concomitante de anticoagulación con heparina puede contribuir a la hemorragia. Como la fibrina se lisa durante el tratamiento con Actilyse, puede producirse hemorragia procedente de lugares de punción recientes. Por lo tanto, el tratamiento trombolítico requiere una atención cuidadosa de todos los posibles lugares de sangrado (incluidos los provocados por la inserción del catéter, el corte de acceso arterial y venoso y la punción con aguja). Debe evitarse el uso de catéteres rígidos, inyecciones intramusculares y el manejo no esencial del paciente durante el tratamiento con Actilyse. Si se produce una hemorragia potencialmente peligrosa, en particular hemorragia cerebral, debe interrumpirse el tratamiento fibrinolítico y la administración concomitante de heparina se debe interrumpir inmediatamente. Sin embargo, por regla general, no es necesario sustituir los factores de coagulación debido a la corta vida media de alteplasa y al efecto mínimo sobre los factores de la coagulación sistémicos. La mayoría de los pacientes que presentan hemorragia pueden controlarse mediante interrupción del tratamiento trombolítico y anticoagulantes, sustitutivos del plasma y aplicación de presión manual a un vaso comprimible. Debe considerarse la administración de protamina si se ha administrado heparina dentro de las 4 horas después de la presentación de la hemorragia. Puede indicarse el uso racional de productos de transfusión en pacientes que no respondan a estas medidas conservadoras. Después de cada administración debe realizarse una reevaluación mediante análisis clínicos y de laboratorio, para considerar la necesidad de transfundir crioprecipitado, plasma congelado reciente y plaquetas. Con perfusión de crioprecipitado es deseable alcanzar un nivel de fibrinógeno de 1 g/L. Como última alternativa se dispone de agentes antifibrinolíticos.

El riesgo de hemorragia intracraneal es mayor en pacientes de edad avanzada, por lo tanto, en estos pacientes debe valorarse cuidadosamente la relación beneficio/riesgo.

Como con todos los agentes trombolíticos, el beneficio terapéutico esperado debe ponderarse cuidadosamente frente al posible riesgo, especialmente en pacientes con: Traumatismos menores recientes, como biopsias, punciones de vasos mayores, inyecciones intramusculares, masaje cardíaco para resucitación.

Pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral: Se puede considerar adecuado el uso de Actilyse cuando las pruebas de actividad anticoagulante apropiadas para los correspondientes medicamentos no muestren actividad clínicamente relevante sobre el sistema de coagulación (p. ej. Índice Internacional Normalizado o INR  $\leq 1,3$  para los antagonistas de la vitamina K u otras pruebas pertinentes para otros anticoagulantes orales que estén dentro del correspondiente límite superior de lo normal).

## Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

### **Advertencias y precauciones especiales adicionales en el infarto agudo de miocardio (IAM) y en la embolia pulmonar aguda masiva (EP).**

No debe administrarse una dosis superior a 100 mg de alteplasa debido a que ha sido asociada con un incremento adicional de hemorragias intracraneales.

El beneficio terapéutico esperado debe ser ponderado cuidadosamente frente al posible riesgo, especialmente en pacientes con la presión sanguínea sistólica > 160 mmHg y de edad avanzada que pueden aumentar el riesgo de hemorragia intracerebral. Como el beneficio terapéutico también es positivo en pacientes de edad avanzada, la evaluación del beneficio/riesgo se debe realizar cuidadosamente.

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

### **Advertencias y precauciones especiales adicionales en el infarto agudo de miocardio (IAM)**

Arritmias: La trombólisis coronaria puede provocar arritmia asociada a la reperfusión.

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

Tromboembolismo: El uso de trombolíticos puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con trombo izquierdo del corazón, por ejemplo, estenosis mitral o fibrilación auricular.

### **Advertencias y precauciones especiales adicionales en el ictus isquémico agudo**

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

Advertencias especiales/condiciones con una relación beneficio/riesgo reducido: La hemorragia intracerebral representa la principal reacción adversa en el tratamiento del ictus isquémico agudo (hasta el 15% de los pacientes sin ningún aumento de la mortalidad global y sin ningún aumento relevante de la mortalidad global y discapacidad grave combinada, por ejemplo, puntuación 5 y 6 en la Escala de Rankin modificada [modified Rankin Scale, mRS]).

Comparado con otras indicaciones, los pacientes con ictus isquémico agudo tratados con Actilyse tienen un riesgo marcadamente aumentado de hemorragia intracraneal, ya que la hemorragia tiene lugar principalmente en el área del infarto.

Esto es aplicable en particular a los casos siguientes:



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

- Todas las situaciones enumeradas en las contraindicaciones y en general todas las situaciones que conlleven alto riesgo de hemorragia.
- A medida que aumenta el tiempo desde la aparición de los síntomas del ictus y el inicio del tratamiento, el beneficio clínico neto disminuye. Por tanto, no se debe retrasar la administración de Actilyse.
- Pacientes pretratados con ácido acetilsalicílico (AAS) pueden tener un mayor riesgo de hemorragia intracerebral, sobre todo si se retrasa el tratamiento con Actilyse.
- Comparado con pacientes más jóvenes, los pacientes de edad avanzada (más de 80 años) pueden tener un resultado algo peor independientemente del tratamiento. También son más propensos a sufrir ictus más graves que se asocian con un mayor riesgo absoluto de hemorragia intracerebral cuando se trombolisa en comparación con ictus más leves cuando se trombolisa o con pacientes no trombolizados. Aunque los datos disponibles indican que el beneficio neto de Actilyse en pacientes de más de 80 años es menor comparado con pacientes más jóvenes, Actilyse se puede usar en pacientes de más de 80 años en base al beneficio/riesgo individual. Los pacientes de edad avanzada se deben seleccionar muy cuidadosamente teniendo en cuenta tanto la salud general como el estado neurológico.
- El beneficio terapéutico se reduce en pacientes con un ictus previo o en los cuales se conoce una diabetes no controlada, de este modo la relación beneficio/riesgo se considera menos favorable pero todavía positiva para estos pacientes.
- En pacientes con ictus muy leve, los riesgos superan el beneficio esperado.
- Los pacientes con ictus muy grave presentan un riesgo mayor de hemorragia intracerebral y muerte y no se deben tratar.
- Los pacientes con infartos extensos presentan un mayor riesgo de resultados insatisfactorios, incluyendo hemorragia grave y muerte. En estos pacientes, se debe considerar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo.
- En los pacientes con ictus la probabilidad de un buen desenlace disminuye con un mayor tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento, al aumentar la edad, al aumentar la severidad del ictus y con los niveles de glucosa en sangre altos en el momento del ingreso, mientras que la probabilidad de discapacidad grave y muerte o hemorragias intracraneales sintomáticas aumenta, independientemente del tratamiento.

El tratamiento no debe iniciarse más de 4,5 horas después de la aparición de los síntomas debido a una relación beneficio/riesgo desfavorable basada principalmente en lo siguiente:

- Los efectos positivos del tratamiento disminuyen con el tiempo.
- La tasa de mortalidad aumenta particularmente en pacientes con tratamiento con AAA previo.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

- Riesgo incrementado de hemorragia sintomática.

Monitorización de la presión sanguínea: La monitorización de la presión sanguínea durante la administración del tratamiento y hasta 24 horas después parece justificada; también se recomienda un tratamiento antihipertensivo por vía intravenosa si la presión sistólica es  $> 180$  mmHg o la presión diastólica es  $> 105$  mmHg.

### Otras advertencias especiales

La reperfusión del área isquémica puede inducir a edema cerebral en la zona del infarto. Debido a un riesgo aumentado de hemorragia, el tratamiento con inhibidores de la agregación plaquetaria no debe iniciarse dentro de las primeras 24 horas después de la trombólisis con alteplasa.

### Población pediátrica

Hasta el momento, sólo se dispone de experiencia limitada sobre el uso de Actilyse en niños y adolescentes.

## **8.2. Embarazo**

Los datos relativos al uso de Actilyse en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales con dosis superiores a las de los humanos mostraron inmadurez fetal y/o embriotoxicidad, secundario a la actividad farmacológica conocida del medicamento. Alteplasa no se considera teratogénica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

## **8.3. Lactancia**

Se desconoce si alteplasa se excreta en la leche materna.

## **8.4. Fertilidad**

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

## **8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No procede

## **9. CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

### **Contraindicaciones en caso de infarto agudo de miocardio, embolia pulmonar aguda masiva e ictus isquémico agudo**

Alteplasa está contraindicado en casos en los que existe un alto riesgo de hemorragia como p.ej.:

Trastorno hemorrágico significativo actual o durante los últimos 6 meses.

Diátesis hemorrágica conocida.

Pacientes que reciben tratamiento efectivo con anticoagulantes orales, p.ej. warfarina sódica (INR > 1,3).

Hemorragia grave o peligrosa manifiesta o reciente.

Sospecha o historia conocida de hemorragia intracraneal.

Sospecha de hemorragia subaracnoidea o trastorno después de una hemorragia subaracnoidea por aneurisma.

Cualquier historia de lesión del sistema nervioso central (es decir, neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o espinal).

Masaje cardíaco externo traumático reciente (menos de 10 días), parto obstétrico reciente, punción reciente de un vaso sanguíneo no comprimible (p.ej. punción de la vena yugular o subclavia).

Hipertensión arterial grave no controlada.

Endocarditis bacteriana, pericarditis.

Pancreatitis aguda.

Enfermedad gastrointestinal ulcerativa documentada durante los últimos 3 meses, varices esofágicas, aneurismas arteriales, malformaciones venosas/arteriales.

Neoplasia con riesgo de hemorragia aumentado.

Enfermedad hepática grave, incluyendo insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal (varices esofágicas) y hepatitis activa.

Cirugía mayor o traumatismo importante en los últimos 3 meses.

### **Contraindicaciones adicionales en el infarto agudo de miocardio**

Cualquier historia conocida de ictus hemorrágico o ictus de origen desconocido.

Historia conocida de ictus o ataque isquémicos transitorio (AIT) en los 6 meses anteriores, excepto ictus isquémico agudo actual durante las 4,5 horas anteriores.

### **Contraindicaciones adicionales en la embolia pulmonar aguda masiva**

Cualquier historia conocida de ictus hemorrágico o ictus de origen desconocido.

Historia conocida de ictus o ataque isquémicos transitorio (AIT) en los 6 meses anteriores, excepto ictus isquémico agudo actual durante las 4,5 horas anteriores.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Contraindicaciones adicionales en el ictus isquémico agudo**

Síntomas de accidente isquémico que empiezan más de 4,5 horas antes del inicio de la perfusión o síntomas para los cuales se desconoce la hora del inicio y ésta puede ser potencialmente superior a las 4,5 horas.

Déficit neurológico leve o síntomas de rápida mejora antes del inicio de la perfusión.

Ictus grave evaluado clínicamente (p.ej. NIHSS>25) y/o por técnicas de imagen apropiadas.

Convulsiones al inicio del ictus.

Evidencia de una hemorragia intracraneal en la TC.

Síntomas que sugieran hemorragia subaracnoidea, incluso con TC normal.

Administración de heparina dentro de las 48 horas previas y un tiempo de tromboplastina que exceda el límite superior normal.

Pacientes con historia previa de ictus y diabetes concomitante

Ictus previo en los últimos 3 meses.

Recuento de plaquetas inferior a 100.000/mm<sup>3</sup>.

Presión sanguínea sistólica > 185 mmHg o presión sanguínea diastólica > 110 mmHg, o manejos agresivos (farmacoterapia intravenosa) necesarios para reducir la presión sanguínea a estos límites.

Concentración de glucosa en sangre < 50 mg/dL o > 400 mg/dL (< 2,8mM o > 22,2 mM).

Niños y adolescentes menores de 18 años.

## **10. SOBREDOSIS**

### **10.1. Síntomas**

Si se excede la dosis máxima recomendada, incrementa el riesgo de sangrado intracraneal.

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

### **10.2. Tratamiento**

En la mayoría de los casos, es suficiente esperar la regeneración fisiológica de estos factores después de haber finalizado el tratamiento con Actilyse. Sin embargo, si se presentan hemorragias graves, se recomienda la perfusión de plasma congelado reciente, y si fuese necesario, pueden administrarse antifibrinolíticos sintéticos.

## **11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA**

### **USO HOSPITALARIO**

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

## 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Diciembre de 2024.