FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Actilyse, polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 vial de polvo contiene:
10 mg de alteplasa (correspondientes a 5.800.000 UI) o
20 mg de alteplasa (correspondientes a 11.600.000 UI) o
50 mg de alteplasa (correspondientes a 29.000.000 UI), respectivamente.

Alteplasa es producida mediante la técnica de ADN recombinante, utilizando una línea celular ovárica de hámster chino. La actividad específica de alteplasa, patrón de referencia interno, es de 580.000 UI/mg. Esto ha sido confirmado por comparación con el segundo patrón internacional de la OMS para t-PA. La especificación para la actividad específica de alteplasa es de 522.000 a 696.000 UI/mg.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada vial de 10 mg contiene 1,0 mg de polisorbato 80 (E 433).
Cada vial de 20 mg contiene 2,0 mg de polisorbato 80 (E 433).
Cada vial de 50 mg contiene 5,0 mg de polisorbato 80 (E 433).
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión.

El polvo se presenta como una pastilla de liofilizado de incolora a amarilla clara. La preparación reconstituida es una solución límpida y de incolora a amarilla clara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento trombolítico en el infarto agudo de miocardio (IAM)
- Régimen de dosificación de 90 minutos (acelerado) (ver sección 4.2): para pacientes en los cuales el tratamiento puede iniciarse dentro de las 6 horas después de la presentación de los síntomas.
- Régimen de dosificación de 3 horas (ver sección 4.2): para pacientes en los cuales el tratamiento puede iniciarse entre las 6 y 12 horas después de la presentación de los síntomas, siempre que el diagnóstico esté claramente confirmado.

Actilyse ha demostrado reducir la mortalidad al cabo de 30 días en pacientes con infarto agudo de miocardio.

Tratamiento trombolítico en embolia pulmonar aguda masiva con inestabilidad hemodinámica (EP)
El diagnóstico deberá ser confirmado, siempre que sea posible, mediante medios objetivos como p.ej. angiografía pulmonar o procedimientos no invasivos como la gammagrafía isotópica pulmonar. No hay evidencia de efectos positivos sobre la mortalidad y morbilidad tardía relacionadas con la embolia pulmonar.

Tratamiento trombolítico del ictus isquémico agudo (IIA) en las 4,5 horas siguientes al último momento en el que el paciente se encontraba en buen estado y tras la exclusión de una hemorragia intracraneal.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.2. Posología y forma de administración

Actilyse debe ser prescrito por médicos expertos en el uso de tratamiento trombolítico y con medios para monitorizar dicho uso.

Actilyse debe administrarse tan pronto como sea posible después de la presentación de los síntomas. Se aplican las siguientes instrucciones de dosificación.

Infarto agudo de miocardio

Posología
a) 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 ≥ 65 kg:

	Volumen a administrar en función de la concentración de alteplasa	
	1 mg/ml	2 mg/ml
15 mg en forma de bolo intravenoso, inmediatamente seguido de	15 ml	7,5 ml
50 mg en forma de perfusión intravenosa a velocidad constante durante los primeros 30 minutos, inmediatamente seguido de	50 ml	25 ml
35 mg en forma de perfusión intravenosa a velocidad constante durante 60 minutos, hasta una dosis máxima total de 100 mg	35 ml	17,5 ml

En pacientes con un peso corporal < 65 kg, la dosis total debe ajustarse al peso de la siguiente forma:

	Volumen a administrar en función de la concentración de alteplasa	
	1 mg/ml	2 mg/ml
15 mg en forma de bolo intravenoso, inmediatamente seguido de	15 ml	7,5 ml
0,75 mg/kg de peso corporal (p.c.) en forma de perfusión intravenosa a velocidad constante durante los primeros 30 minutos, inmediatamente seguido de	0,75 ml/kg p.c.	0,375 ml/kg p.c.
0,5 mg/kg de peso corporal (p.c.) en forma de perfusión intravenosa a velocidad constante durante 60 minutos	0,5 ml/kg p.c.	0,25 ml/kg p.c.

b) 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 ≥ 65 kg:

Volumen a administrar en función de la concentración de alteplasa

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg en forma de bolo intravenoso, inmediatamente seguido de	10 ml	5 ml
50 mg en forma de perfusión intravenosa a velocidad constante durante la primera hora, inmediatamente seguido de	50 ml	25 ml
40 mg en forma de perfusión intravenosa a velocidad constante durante dos horas, hasta una dosis máxima total de 100 mg	40 ml	20 ml

En pacientes con un peso corporal < 65 kg:

	Volumen a administrar en función de la concentración de alteplasa	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg en forma de bolo intravenoso, inmediatamente seguido de	10 ml	5 ml
una perfusión intravenosa a velocidad constante durante 3 horas hasta una dosis máxima total de 1,5 mg/kg p.c.	1,5 ml/kg p.c.	0,75 ml/kg p.c.

Tratamiento coadyuvante: Se recomienda tratamiento antitrombótico coadyuvante en cumplimiento con las guías internacionales actuales para el tratamiento de pacientes con infarto de miocardio con elevación del ST.

Forma de administración
La solución reconstituida debe administrarse por vía intravenosa y es para uso inmediato.
Los viales de 2 mg de alteplasa no están indicados para ser usados en esta indicación. Para instrucciones previas a la reconstitución/administración, ver sección 6.6.

Embolia pulmonar aguda masiva

Posología
En pacientes con un peso corporal ≥ 65 kg:
Debe administrarse una dosis total de 100 mg de alteplasa en 2 horas. El siguiente régimen de dosificación es con el que se tiene mayor experiencia:

	Volumen a administrar en función de la concentración de alteplasa	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg en forma de bolo intravenoso durante 1-2 minutos, inmediatamente seguido de	10 ml	5 ml
90 mg como perfusión intravenosa a velocidad constante durante 2 horas hasta una dosis máxima total de 100 mg	90 ml	45 ml

En pacientes con un peso corporal < 65 kg:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Volumen a administrar en función de la concentración de alteplasa	
	1 mg/ml	2 mg/ml
10 mg en forma de bolo intravenoso durante 1-2 minutos, inmediatamente seguido de	10 ml	5 ml
una perfusión intravenosa a velocidad constante durante 2 horas hasta una dosis máxima total de 1,5 mg/kg p.c.	1,5 ml/kg p.c.	0,75 ml/kg p.c.

Tratamiento coadyuvante
Después del tratamiento con 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).

Forma de administración
La solución reconstituida debe administrarse por vía intravenosa y es para uso inmediato.
Los viales de 2 mg de alteplasa no están indicados para ser usados en esta indicación. Para instrucciones previas a la reconstitución/administración, ver sección 6.6.

Ictus isquémico agudo

El tratamiento solo debe ser realizado bajo la responsabilidad y supervisión de un médico entrenado y con experiencia en cuidados neurovasculares, ver secciones 4.3 y 4.4.

El tratamiento con Actilyse se debe iniciar para adultos y adolescentes ≥ 16 años (ver secciones 4.3 y 4.4) lo antes posible y no más de 4,5 horas después del último momento en el que el paciente se encontraba en buen estado y tras la exclusión de una hemorragia intracraneal mediante técnicas de imagen adecuadas. El efecto del tratamiento es dependiente del tiempo, por lo que un tratamiento más temprano aumenta la probabilidad de un desenlace favorable. Más allá de las 4,5 horas después de la presentación de los síntomas de ictus hay una relación beneficio/riesgo negativa asociada al tratamiento con Actilyse y no se debe administrar (ver sección 5.1).

Posología
La dosis recomendada total es de 0,9 mg de alteplasa/kg de peso corporal (hasta un máximo de 90 mg) empezando con un 10% de la dosis total en forma de bolo intravenoso inicial, inmediatamente seguido del resto de la dosis total perfundida por vía intravenosa durante 60 minutos.

TABLA DE DOSIFICACIÓN PARA ICTUS ISQUÉMICO AGUDO			
Utilizando la concentración estándar recomendada de 1 mg/ml el volumen (ml) a administrar es igual al valor de dosis recomendado (mg)			
Peso (kg)	Dosis Total (mg)	Dosis Bolo (mg)	Dosis Perfusión* (mg)
40	36,0	3,6	32,4
42	37,8	3,8	34,0
44	39,6	4,0	35,6
46	41,4	4,1	37,3
48	43,2	4,3	38,9
50	45,0	4,5	40,5

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

52	46,8	4,7	42,1
54	48,6	4,9	43,7
56	50,4	5,0	45,4
58	52,2	5,2	47,0
60	54,0	5,4	48,6
62	55,8	5,6	50,2
64	57,6	5,8	51,8
66	59,4	5,9	53,5
68	61,2	6,1	55,1
70	63,0	6,3	56,7
72	64,8	6,5	58,3
74	66,6	6,7	59,9
76	68,4	6,8	61,6
78	70,2	7,0	63,2
80	72,0	7,2	64,8
82	73,8	7,4	66,4
84	75,6	7,6	68,0
86	77,4	7,7	69,7
88	79,2	7,9	71,3
90	81,0	8,1	72,9
92	82,8	8,3	74,5
94	84,6	8,5	76,1
96	86,4	8,6	77,8
98	88,2	8,8	79,4
100+	90,0	9,0	81,0

*administrado a una concentración de 1mg/ml durante 60 min a una velocidad de perfusión constante.

Tratamiento coadyuvante

Fármacos que afectan a la coagulación/función plaquetaria

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 del tratamiento con Actilyse no han sido suficientemente investigadas. 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 otras indicaciones (p.ej. prevención de la trombosis venosa profunda) la dosis no debe exceder las 10.000 UI por día, administrada por vía subcutánea.

Forma de administración

La solución reconstituida debe administrarse por vía intravenosa y es para uso inmediato.
Los viales de 2 mg de alteplasa no están indicados para ser usados en esta indicación. Para instrucciones previas a la reconstitución/administración, ver sección 6.6.

Población pediátrica

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 16 años (ver sección 4.3). La dosis en adolescentes ≥ 16 años de edad es la misma que para los adultos (ver sección 4.4 para ver las recomendaciones de las técnicas de imagen previas que se deben utilizar).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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

Actilyse está contraindicado en situaciones asociadas a un alto riesgo de hemorragia como p.ej.:
- trastorno hemorrágico significativo actual o durante los últimos 6 meses
- diátesis hemorrágica conocida
- hemorragia grave o peligrosa manifiesta o reciente
- cualquier historia de lesión del sistema nervioso central (es decir, neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o espinal)
- parto obstétrico reciente (menos de 10 días), punción reciente de un vaso sanguíneo no comprimible (p.ej. punción de la vena yugular o subclavia)
- hipertensión arterial grave no controlada (ver sección 4.4)
- endocarditis bacteriana, pericarditis
- pancreatitis aguda
- enfermedad gastrointestinal ulcerativa activa, varices esofágicas, aneurisma arterial conocido y/o malformación venosa/arterial
- 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 y embolia pulmonar aguda masiva:

- cualquier historia conocida de ictus hemorrágico o ictus de origen desconocido
- historia conocida de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio (AIT) en los 6 meses anteriores, excepto ictus isquémico agudo actual durante las 4,5 horas anteriores.
- pacientes que reciben un tratamiento anticoagulante oral eficaz (p.ej., antagonistas de la vitamina K con un INR > 1,3) (ver sección 4.4).

Contraindicaciones adicionales en el ictus isquémico agudo:

- 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
- antecedentes conocidos o sospecha de hemorragia intracraneal
- evidencia de una hemorragia intracraneal en la TC
- síntomas que sugieran hemorragia subaracnoidea, incluso con TC normal
- pacientes que reciben un anticoagulante eficaz (p.ej., antagonistas de la vitamina K con un INR > 1,7) (ver sección 4.4)
- administración de heparina dentro de las 48 horas previas y un tiempo de tromboplastina que exceda el límite superior normal
- pacientes con cualquier historia previa de ictus y diabetes concomitante
- ictus previo en los últimos 3 meses
- recuento plaquetar inferior a 100.000/mm^3
- presión sanguínea sistólica > 185 mm Hg o presión sanguínea diastólica > 110 mm Hg, o cuando no se puede reducir la presión sanguínea por debajo de estos límites mediante un tratamiento cuidadoso
- niveles de glucosa en sangre < 50 mg/dl (ver sección 4.4) o > 400 mg/dl (< 2,8 mM o > 22,2 mM).

Uso en niños y adolescentes

Actilyse no está indicado en el tratamiento del ictus isquémico agudo en niños menores de 16 años (para adolescentes de 16 años o mayores, ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

El tamaño de envase adecuado del producto alteplasa debe escogerse cuidadosamente y de acuerdo con el uso previsto. El vial de 2 mg de alteplasa no está indicado para utilizarse en infarto agudo de miocardio, embolia pulmonar aguda masiva o ictus isquémico agudo (debido al riesgo de infradosificación masiva). Solamente los viales de 10 mg, 20 mg o 50 mg están indicados para su utilización en estas indicaciones.

Se recomienda que cuando se administre Actilyse esté disponible en todos los casos un equipo de reanimación estándar y farmacoterapia.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad inmunomediada asociadas a la administración de Actilyse pueden ser provocadas por el principio activo alteplasa o alguno de los excipientes. 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 readministración 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 (ver sección 4.5). Los pacientes tratados con Actilyse se deben vigilar por si presentan angioedema durante y hasta 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.

Hemorragia

La complicación más común encontrada durante el tratamiento con Actilyse es la hemorragia. El uso concomitante de otras sustancias activas que afectan a la coagulación o la función plaquetaria puede contribuir a la hemorragia (ver sección 4.3) (ver sección 4.2 para IIA). 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 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 anticoagulante, reemplazo del volumen 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 los pocos 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 cardiaco o reanimación cardiopulmonar en pacientes en paro cardiopulmonar traumático o prolongados (> 2 minutos)
- pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral: Se puede considerar el uso de Actilyse cuando la dosis o el tiempo transcurrido desde la última toma del tratamiento anticoagulante hacen que la eficacia residual sea poco probable confirmada por las pruebas de actividad anticoagulante apropiadas para los correspondientes medicamentos que no muestran actividad clínicamente relevante sobre el sistema de coagulación (p. ej. INR ≤ 1,3 (IAM y EP) o INR ≤ 1,7 (IIA) para los antagonistas de la vitamina K u otras pruebas pertinentes para otros anticoagulantes orales que están dentro del correspondiente límite superior de lo normal).

Tromboembolismo:
El uso de Actilyse puede aumentar el riesgo de acontecimientos tromboembólicos en pacientes con trombos existentes, p.ej., un trombo en las cavidades izquierdas del corazón (estenosis mitral o fibrilación auricular, etc.).

Población pediátrica

Hasta el momento, solo se dispone de experiencia limitada sobre el uso de Actilyse en niños y adolescentes.
Cuando se considere el uso de Actilyse para el tratamiento del ictus isquémico agudo en adolescentes de 16 años o mayores cuidadosamente seleccionados, se debe sopesar la relación beneficio/riesgo de forma individual y discutirse con el paciente y el padre/tutor, según corresponda. Los adolescentes de 16 años o mayores deben ser tratados de acuerdo con las instrucciones de uso del prospecto para la población adulta después de la obtención de imágenes mediante técnicas apropiadas para descartar falsos ictus y confirmar la oclusión arterial correspondiente al déficit neurológico (ver sección 5.1).

Advertencias y precauciones especiales adicionales en el infarto agudo de miocardio y en la embolia pulmonar aguda masiva:
No debe administrarse una dosis superior a 100 mg de alteplasa debido a que ha sido asociada con un incremento adicional de hemorragias intracraneales. Debe procederse con especial cuidado, para asegurar que la dosis de alteplasa que se perfunde corresponda a la descrita en la sección 4.2.

El beneficio terapéutico esperado debe ser ponderado cuidadosamente frente al posible riesgo, especialmente en pacientes con:

- presión sanguínea sistólica > 160 mm Hg (ver sección 4.3)
- peso corporal < 50 kg
- edad avanzada, es decir pacientes de 75 años de edad o más, lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia intracerebral.

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

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Advertencias y precauciones especiales adicionales en el ictus isquémico agudo:

El tratamiento trombolítico requiere una monitorización adecuada. El tratamiento debe ser realizado bajo la responsabilidad y supervisión de un médico entrenado y con experiencia en cuidados neurovasculares y en el uso de tratamientos trombolíticos, con los medios para monitorizar dicho uso. Para verificar la indicación a tratar, las medidas de diagnóstico remoto se pueden considerar adecuadas ver sección 4.1 y 4.2.

Hemorragia
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:
- 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 pre-tratados con ácido acetilsalicílico (AAS) pueden tener un mayor riesgo de hemorragia intracerebral y/o mortalidad, 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 los trombolisa en comparación con ictus más leves cuando se los trombolisa o con pacientes no trombolisados. 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 (ver la sección 5.1). Los pacientes de edad avanzada se deben seleccionar muy cuidadosamente teniendo en cuenta tanto la salud general como el estado neurológico.

Grupos especiales con una relación beneficio/riesgo reducida
La relación beneficio/riesgo de la administración de Actilyse se debe evaluar cuidadosamente en pacientes con IIA que presenten las siguientes condiciones:
- el beneficio terapéutico se reduce en pacientes con un ictus previo (ver también la sección 4.3) 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 (ver la sección 4.3)
- los pacientes con ictus muy grave presentan un riesgo mayor de hemorragia intracerebral y muerte y no se deben tratar (ver la sección 4.3)
- 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
- convulsión al inicio del ictus (el tratamiento trombolítico en estos pacientes solo se debe considerar cuando no exista sospecha de seudoictus o de un traumatismo craneoencefálico importante)
- en pacientes que inicialmente presentan una glucemia < 50 mg/dl, se puede considerar la trombólisis una vez corregida la glucemia a valores normales, si persiste el diagnóstico de IIA (ver sección 4.3).

Monitorización de la presión sanguínea

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Es necesario monitorizar la presión sanguínea durante la administración del tratamiento y durante las primeras 24 horas después del tratamiento con alteplasa; se recomienda un tratamiento antihipertensivo intravenoso si la presión sistólica es > 180 mm Hg o la presión diastólica es > 105 mm Hg.

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 trombolisis con alteplasa.

Actilyse contiene polisorbato 80
Este medicamento contiene 1,0 mg, 2,0 mg o 5,0 mg de polisorbato 80 en cada vial de 10 mg, 20 mg o 50 mg, respectivamente. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

Población pediátrica

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones con Actilyse y medicamentos comúnmente administrados en pacientes con infarto agudo de miocardio, embolia pulmonar masiva aguda o ictus isquémico agudo.

Fármacos que afectan la función de coagulación/plaquetas
Los medicamentos que afectan a la coagulación o aquellos que alteran la función plaquetaria pueden aumentar el riesgo de hemorragia (cuando se administran antes, durante o después del tratamiento con alteplasa). Estos productos se deben evitar en las primeras 24 horas después del tratamiento con Actilyse para el ictus isquémico agudo. Con respecto al pretratamiento con estas sustancias, ver las secciones 4.2, 4.3 y 4.4.

Inhibidores del ECA
El tratamiento concomitante con inhibidores del ECA puede aumentar el riesgo de experimentar una reacción de hipersensibilidad (ver sección 4.4).

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos relativos al uso de alteplasa en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales realizados con alteplasa 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 (ver sección 5.3).
En caso de una enfermedad aguda que supone un riesgo para la vida del paciente, debe evaluarse el beneficio frente al riesgo potencial.

Lactancia

Se desconoce si alteplasa se excreta en la leche materna y no se dispone de información suficiente relativa a la excreción de alteplasa en la leche de animales.
Se debe tener precaución cuando se usa Actilyse en una mujer en periodo de lactancia y se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia durante las primeras 24 horas después del uso de Actilyse.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos de fertilidad para Actilyse. Estudios en animales realizados con alteplasa no mostraron ningún efecto adverso en fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8. Reacciones adversas

La reacción adversa más frecuente asociada a Actilyse es la hemorragia en diferentes formas con un descenso en los valores de hematocrito y/o hemoglobina.

Las reacciones adversas detalladas a continuación se enumeran según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas. Las frecuencias se definen según las siguientes categorías: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

A excepción de la hemorragia intracerebral/intracraneal como reacción adversa en la indicación ictus y de las arritmias de reperfusión en la indicación infarto agudo de miocardio, no existe ninguna razón médica para suponer que el perfil cualitativo y cuantitativo de reacciones adversas de Actilyse en las indicaciones embolia pulmonar aguda masiva e ictus isquémico agudo sea diferente del perfil en la indicación infarto agudo de miocardio.

Tabla 1 Reacciones adversas en infarto agudo de miocardio, embolia pulmonar aguda masiva e ictus isquémico agudo.

Clasificación por órganos y sistemas	**Reacción adversa**
Hemorragia	
muy frecuentes	la hemorragia intracerebral representa la reacción adversa principal en el tratamiento del ictus isquémico agudo todas las hemorragias incluidas las de esta tabla, por ejemplo, hemorragia intracraneal 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 embolia pulmonar aguda masiva 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)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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)
frecuencia no conocida***	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 raros	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**	
muy frecuentes	isquemia / angina de pecho recurrentes, hipotensión e insuficiencia cardíaca / edema pulmonar
frecuentes	shock cardiogénico, paro cardíaco y reinfarto
poco frecuentes	arritmias de reperfusión (como arritmias, extrasístoles, bloqueo auriculo-ventricular (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***	vómitos
Exploraciones complementarias	
poco frecuentes	descenso de la presión arterial
frecuencia no conocida***	aumento de la temperatura corporal
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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Procedimientos médicos y quirúrgicos	
Frecuencia no conocida***	transfusión sanguínea (necesaria)

*Ver las secciones 4.4 y 4.5.

**Trastornos cardíacos
Como ocurre con otros agentes trombolíticos, los acontecimientos descritos anteriormente en la sección respectiva se han notificado 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.

***Cálculo de la frecuencia
Esta reacción adversa se ha observado a partir de la experiencia poscomercialización. 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.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas
Si se excede la dosis máxima recomendada, incrementa el riesgo de hemorragia 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.

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes trombolíticos, código ATC: B01AD02

Mecanismo de acción
El principio activo de Actilyse es alteplasa, un activador recombinante del plasminógeno tisular humano, una glucoproteína que activa directamente el plasminógeno a plasmina. Cuando se administra por vía intravenosa, alteplasa permanece relativamente inactiva en el sistema circulatorio. Una vez se conjuga con la fibrina, es activada, induciendo la conversión del plasminógeno en plasmina, lo cual produce la disolución del coágulo de fibrina.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 α-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. Solo en unos pocos pacientes se observa una disminución marcada y prolongada del nivel de fibrinógeno circulante.

Eficacia clínica y seguridad
En un estudio que incluía más de 40 000 pacientes con infarto agudo de miocardio (GUSTO), la administración de 100 mg de alteplasa durante 90 minutos, con perfusión concomitante de heparina intravenosa, redujo la mortalidad a los 30 días (6,3%), en comparación con la administración de estreptoquinasa, 1,5 millones U durante 60 minutos, con heparina subcutánea o intravenosa (7,3%). Los pacientes tratados con Actilyse mostraron una mayor permeabilidad de los vasos relacionados con el infarto a los 60 y 90 minutos de la trombolisis que los pacientes tratados con estreptoquinasa. No se encontraron diferencias en la permeabilidad a los 180 minutos, ni más tarde.

La mortalidad al cabo de 30 días se reduce, en comparación con pacientes que no reciben terapia trombolítica.

La liberación de α-hidroxibutirato-deshidrogenasa (HBDH) se reduce. La función ventricular global así como la motilidad de la pared regional resulta menos afectada, en comparación con pacientes que no reciben terapia trombolítica.

Infarto agudo de miocardio
Un estudio controlado con placebo realizado con 100 mg de alteplasa durante 3 horas (LATE), demostró una reducción de la mortalidad al cabo de 30 días, en comparación con el placebo, en pacientes tratados dentro de las 6 - 12 horas después de la presentación de los síntomas. En los casos en que se observan signos claros de infarto de miocardio, el tratamiento iniciado hasta 24 horas después del inicio de los síntomas aún puede ser beneficioso.

Embolia pulmonar aguda masiva
En pacientes con embolia pulmonar aguda masiva e inestabilidad hemodinámica, el tratamiento trombolítico con Actilyse conduce a una rápida reducción del tamaño del trombo y a una disminución de la presión arterial pulmonar. No se dispone de datos sobre mortalidad.

Pacientes con ictus isquémico agudo
En dos estudios de Estados Unidos (NINDS A/B) una proporción de pacientes significativamente mayor presentó un desenlace favorable con alteplasa en comparación con placebo (sin o con mínima discapacidad). Estos hallazgos se confirmaron en el ensayo ECASS III (ver el siguiente parágrafo), después de que entretanto dos estudios europeos y un estudio adicional realizado en EEUU no hubieran proporcionado la correspondiente evidencia según los requisitos de la información de producto europea vigente.

El ensayo ECASS III fue un ensayo de doble ciego controlado con placebo realizado en pacientes con ictus agudo en un intervalo de tiempo de 3 a 4,5 horas en Europa. La administración del tratamiento en el ensayo ECASS III estaba en línea con el Resumen de Características de Producto europeo para Actilyse en la indicación de ictus, excepto el límite superior del intervalo de tiempo de tratamiento, esto es 4,5 horas. El criterio de valoración principal fue la discapacidad a los 90 días, dividido según desenlace favorable (escala de Rankin modificada [mRS] de 0 a 1) o desfavorable (mRS de 2 a 6). Se aleatorizaron un total de 821 pacientes (418 alteplasa/ 403 placebo). Más pacientes alcanzaron un desenlace favorable con alteplasa (52,4%) que con placebo (45,2%; razón de probabilidad [OR], 1,34; 95% IC 1,02-1,76; P=0,038). La incidencia de cualquier HIC//HIC sintomática fue superior con alteplasa que con placebo (cualquier HIC 27,0% *versus* 17,6%, p=0,0012; HIC sintomática definida en ECASS III 2,4 % *versus* 0,2 %, p=0,008). La mortalidad fue baja y no fue significativamente diferente entre alteplasa (7,7%) y placebo (8,4%; P=0,681). Los resultados de los subgrupos del ensayo ECASS III confirmaron que un OTT más largo está asociado a

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

un mayor riesgo de mortalidad y de hemorragia intracraneal sintomática. Los resultados del ensayo ECASS III muestran un beneficio clínico neto positivo para Actilyse en el intervalo de tiempo de 3 a 4,5 horas, mientras que los datos combinados demuestran que el beneficio clínico neto ya no es favorable para alteplasa en el intervalo de tiempo por encima de 4,5 horas.

Se ha evaluado la seguridad y la eficacia de Actilyse en el tratamiento del ictus isquémico agudo hasta 4,5 horas de tiempo desde el inicio de la presentación de los síntomas de ictus hasta el tratamiento (OTT) mediante un registro en curso (SITS-ISTR: Registro de la implementación segura de la trombolisis en el ictus). En este estudio observacional, se compararon los datos de los resultados de seguridad de 21.566 pacientes tratados en el intervalo de tiempo de 0 a 3 horas con los datos de 2.376 pacientes tratados entre las 3 y las 4,5 horas después del inicio del ictus isquémico agudo. Se observó que la incidencia de hemorragia intracraneal sintomática (de acuerdo con la definición SITS-MOST) era superior en el intervalo de tiempo de 3 a 4,5 horas (2,2%) en comparación con el intervalo de tiempo de hasta 3 horas (1,7%). Las tasas de mortalidad a los 3 meses fueron similares comparando el intervalo de tiempo de 3 a 4,5 horas (12,0%) con el intervalo de tiempo de 0 a 3 horas (12,3%), con un OR no ajustado de 0,97 (95% IC: 0,84-1,13, p=0,70) y un OR ajustado de 1,26 (95% IC; 1,07-1,49, p=0,005). Los datos observacionales SITS avalan la evidencia del ensayo clínico de que el OTT es un buen indicador del desenlace tras el tratamiento de un ictus agudo con alteplasa.

Pacientes de edad avanzada (> 80 años)
Se usaron los meta-análisis con datos ajustados de pacientes individuales de 6.756 pacientes incluyendo los > 80 años en nueve ensayos aleatorizados que comparaban alteplasa con placebo o controles abiertos para evaluar el beneficio-riesgo de alteplasa en pacientes de > 80 años. La probabilidad de un buen desenlace del ictus (mRS 0 – 1 en día 90/180) aumentó y se asoció a un beneficio mayor cuando fueron tratados antes para todos los grupos de edad (p 0,0203 para la interacción) y fue independiente de la edad.

El efecto del tratamiento de alteplasa fue similar para los pacientes de 80 años o más jóvenes (retraso medio del tratamiento 4,1 horas: 990/2512 (39%) tratados con alteplasa frente a 853/2515 (34%) de control consiguieron un buen desenlace del ictus en día 90/180: OR 1,25, 95% IC 1,10-1,42) y para aquellos mayores de 80 años (retraso medio del tratamiento 3,7 horas: 155/879 (18%) tratados con alteplasa frente a 112/850 (13%) de control consiguieron un buen desenlace del ictus: OR 1,56, 95% IC 1,17-2,08).

En pacientes mayores de 80 años tratados con alteplasa en menos o igual a 3 horas, se consiguió un buen desenlace del ictus en 55/302 (18,2%) frente a 30/264 (11,4%) de control (OR 1,86, 95% IC 1,11-3,13) y en aquellos tratados con alteplasa en 3 horas – 4,5 horas 58/342 (17,0%) consiguieron un buen desenlace del ictus frente a 50/364 (13,7%) de control (OR 1,36, 95% IC 0,87-2,14).

231 (6,8%) de 3.391 pacientes asignados a alteplasa sufrieron hemorragia parenquimal de tipo 2 en 7 días frente a 44 (1,3%) de 3.365 asignados al control (OR 5,55, 95% IC 4,01-7,70).
91 pacientes (2,7%) asignados a alteplasa sufrieron hemorragia parenquimal de tipo 2 fatal en 7 días frente a 13 (0,4%) asignados al control (OR 7,14, 95% IC 3,98-12,79).

En pacientes mayores de 80 años tratados con alteplasa 32/879 (3,6%) sufrieron hemorragia intracraneal fatal en 7 días frente a 4/850 (0,5%) en controles (OR 7,95, 95% IC 2,79-22,60).
De un total de 8.658 pacientes de > 80 años tratados en < 4,5 horas desde el inicio del ictus en el SITS-ISTR, se compararon los datos de los 2.157 pacientes tratados en > 3 a 4,5 horas desde el inicio del ictus con aquellos de los 6.501 pacientes tratados en < 3 horas.
La independencia funcional a los tres meses (puntuación mRS 0 – 2) fue de 36% frente al 37% (OR ajustado 0,79, 95% IC 0,68 – 0,92), la mortalidad fue del 29% frente al 29,6% (OR ajustado 1,10, 95% IC 0,95 – 1,28), y la HIC sintomática (según la definición SITS-MOST) fue de 2,7% frente al 1,6% (OR ajustado 1,62, 95% IC 1,12 – 2,34).

Población pediátrica
Se han obtenido datos observacionales no aleatorizados y no comparativos sobre pacientes con ictus de 16-17 años de edad con tratamiento de alteplasa confirmado del SITS-ISTR (Implementación segura de tratamientos en ictus: Registro Internacional de Trombolisis de ictus, un registro internacional

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

independiente). Entre 2003 y finales de 2017, se acumularon en el registro SITS un total de 25 pacientes pediátricos con uso de alteplasa confirmado dentro del grupo de edad de 16 a 17 años. La dosis media de alteplasa utilizada en este grupo de edad fue de 0,9 mg/kg (rango: 0,83 a 0,99 mg/kg). 23 de 25 pacientes iniciaron el tratamiento dentro de las 4,5 h posteriores al inicio de los síntomas del ictus (19 a las 3 h, 4 a las 3 - 4,5 h, 1 a las 5 - 5,5 h, 1 caso no informado). El peso varió de 56 a 90 kg. La mayoría de los pacientes presentaron un ictus moderado o de moderado a grave con una NIHSS mediana de 9,0 (rango 1 - 30) al inicio del estudio.
Las puntuaciones del día 90 mRS estaban disponibles en 21/25 pacientes. En el día 90, 14/21 pacientes tenían una puntuación mRS de 0-1 (sin síntomas o sin discapacidad significativa) y 5 pacientes más tenían mRS = 2 (ligera discapacidad). Esto significa que 19/21 (más del 90%) de los pacientes tuvieron un resultado favorable en el día 90 según mRS. Los 2 pacientes restantes tuvieron un resultado informado de discapacidad moderada grave (mRS = 4, n = 1) o muerte (mRS = 6) dentro de los 7 días (n = 1).
Cuatro pacientes no tenían una puntuación de día 90 mRS informada. La última información disponible mostró que 2/4 pacientes tenían una mRS de 2 al día 7 y 2/4 pacientes informaron una mejoría global clara al día 7.
Los datos de seguridad sobre los acontecimientos adversos de hemorragias y edema también estaban disponibles en el registro. De los 25 pacientes de la categoría de edad de 16-17 años, ninguno tenía hemorragia intracerebral sintomática (HICs, HIC sangrado tipo PH2). 5 casos desarrollaron edema cerebral después del tratamiento con alteplasa. 4/5 pacientes con edema cerebral tenían reportado un día 90 mRS entre 0 y 2 o mostraron una mejoría global el día 7 después del tratamiento. Un paciente tenía una mRS = 4 (discapacidad moderada grave) informada el día 90. Ninguno de los casos experimentó un desenlace fatal.
En resumen, hubo 25 informes del Registro SITS de pacientes entre 16 y 17 años de edad con ictus isquémico agudo que han sido tratados de acuerdo con las recomendaciones de adultos con alteplasa. Aunque el tamaño de muestra pequeño impide un análisis estadístico, los resultados globales muestran una tendencia positiva con la dosis de adultos correspondiente utilizada en estos pacientes. Los datos no parecen mostrar un mayor riesgo de hemorragia intracerebral sintomática o edema en comparación con los adultos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Alteplasa se elimina rápidamente de la sangre circulante y se metaboliza principalmente a través del hígado (aclaramiento plasmático 550 - 680 ml/min). En condiciones fisiológicas, la mayor parte de alteplasa en circulación está unida al inhibidor. La eliminación hepática de alteplasa no se ve obstaculizada por la presencia de otras proteínas, incluidos los inhibidores de alteplasa. Los complejos de alteplasa y su inhibidor se eliminan como alteplasa libre. 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.

5.3. Datos preclínicos 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.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polvo:
Arginina

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Ácido fosfórico (E 338) (para el ajuste del pH)
Polisorbato 80 (E 433)

Disolvente:
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

La solución reconstituida puede diluirse con una solución inyectable estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) hasta una concentración mínima de 0,2 mg de alteplasa por ml.

Diluciones adicionales, el uso de agua para preparaciones inyectables para dilución o en general el uso de soluciones de carbohidratos para perfusión, como dextrosa, no se recomiendan, debido al aumento de la turbidez de la solución reconstituida.

Actilyse no debe mezclarse con otros medicamentos ni en el mismo vial de perfusión ni en el mismo catéter (ni siquiera con heparina).

6.3. Periodo de validez

Viales sin abrir
2 años para Actilyse 10 mg polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión.
3 años para Actilyse 20 mg y 50 mg polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión.

Solución reconstituida
La solución reconstituida ha demostrado ser estable durante 24 horas a 2 ºC-8 ºC y durante 8 horas a 25 ºC.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente tras su reconstitución. Si no se usa inmediatamente, el período de conservación y las condiciones de uso antes de su utilización son responsabilidad de la persona que lo utilice y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas entre 2 y 8 ºC.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No conservar a temperatura superior a 25 ºC.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Polvo:
Viales de vidrio esterilizados de 10 ml, 20 ml ó 50 ml, sellados con tapones de goma butílica, de color gris, siliconados y estériles y con cápsulas "flip-off" de aluminio/plástico.

Disolvente:
En los tamaños de envases de 10 mg, 20 mg y 50 mg, el agua para preparaciones inyectables se envasa en viales de 10 ml, 20 ml ó 50 ml, según el tamaño de los viales de polvo. Los viales de agua para preparaciones inyectables se sellan con tapones de goma y cápsulas "flip-off" de aluminio/plástico.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Cánula de transferencia (incluida únicamente en los tamaños de envases de 20 mg y 50 mg)

Tamaños de envases:

10 mg
1 vial con 467 mg de polvo para solución inyectable y para perfusión
1 vial con 10 ml de agua para preparaciones inyectables

20 mg
1 vial con 933 mg de polvo para solución inyectable y para perfusión
1 vial con 20 ml de agua para preparaciones inyectables
1 cánula de transferencia

50 mg
1 vial con 2.333 mg de polvo para solución inyectable y para perfusión
1 vial con 50 ml de agua para preparaciones inyectables
1 cánula de transferencia

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para obtener una concentración final de 1 mg de alteplasa por ml tras la reconstitución, todo el volumen del disolvente proporcionado debe transferirse al vial que contiene el polvo de Actilyse. Con este propósito debe utilizarse la cánula de transferencia que se incluye en los tamaños de envases de 20 mg y 50 mg. Para el vial de 10 mg debe utilizarse una jeringa.

Para obtener una concentración final de 2 mg de alteplasa por ml tras la reconstitución, solo debe utilizarse la mitad del disolvente proporcionado (ver tabla). En estos casos, siempre debe utilizarse una jeringa para transferir la cantidad necesaria de disolvente al vial que contiene el polvo de Actilyse.

El contenido de un vial para inyección de Actilyse (10 mg, 20 mg o 50 mg) debe disolverse bajo condiciones asépticas con agua para preparaciones inyectables, según la tabla siguiente, para obtener una concentración final de alteplasa de 1 mg/ml o de 2 mg/ml:

Actilyse sustancia seca	10 mg	20 mg	50 mg
(a) Volumen de agua esterilizada para preparaciones inyectables que se debe añadir a la sustancia seca	10 ml	20 ml	50 ml
Concentración final:	1 mg alteplasa/ml	1 mg alteplasa/ml	1 mg alteplasa/ml
(b) Volumen de agua esterilizada para preparaciones inyectables que se debe añadir a la sustancia seca	5 ml	10 ml	25 ml
Concentración final:	2 mg alteplasa/ml	2 mg alteplasa/ml	2 mg alteplasa/ml

La solución reconstituida debe administrarse a continuación por vía intravenosa. La solución reconstituida de 1 mg/ml puede diluirse adicionalmente con una solución inyectable estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml

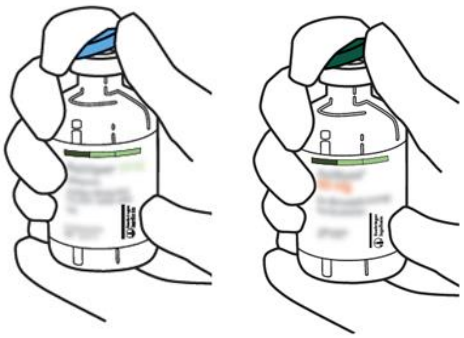
MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

(0,9 %) hasta una concentración mínima de 0,2 mg/ml ya que no puede excluirse la turbidez de la solución reconstituida. No se recomienda la dilución adicional de la solución reconstituida de 1 mg/ml con agua esterilizada para preparaciones inyectables o, en general, el uso de soluciones de carbohidratos para perfusión, p. ej. dextrosa, debido al aumento de formación de turbidez de la solución reconstituida. Actilyse no debe mezclarse con otros medicamentos ni en el mismo vial de perfusión (ni siquiera con heparina).

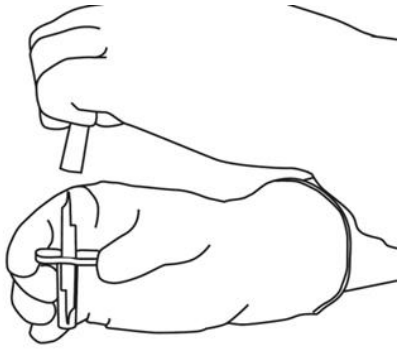
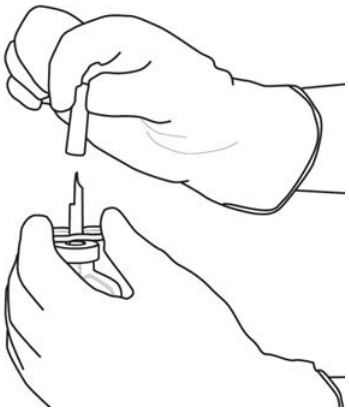
Para incompatibilidades ver sección 6.2.

La solución reconstituida es para administración única. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Instrucciones para reconstituir Actilyse

1	Reconstituir inmediatamente antes de su administración.	
2	Retirar las tapas protectoras de los dos viales que contienen agua estéril y Actilyse sustancia seca, respectivamente, tirándolas hacia arriba con un dedo.	
3	Limpiar el tapón de goma de cada uno de los viales con una toallita con alcohol.	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4	Sacar la cánula de transferencia* de su envoltorio. No desinfectar ni esterilizar la cánula de transferencia; es estéril. Quitar la tapa.	
5	Mantener el vial de agua estéril vertical sobre una superficie estable. Directamente desde arriba, perforar el tapón de goma verticalmente en el centro del tapón con la cánula de transferencia, presionando con cuidado pero firmemente, sin girar.	
6	Sujetar el vial de agua estéril y la cánula de transferencia firmemente con una mano utilizando las dos solapas laterales. Retirar la tapa restante de la parte superior de la cánula de transferencia.	
7	Sujetar el vial de agua estéril y la cánula de transferencia firmemente con una mano utilizando las dos solapas laterales. Sujetar el vial con Actilyse sustancia seca verticalmente encima de la cánula de transferencia y posicionar la punta de la cánula de transferencia justo en el centro del tapón.	

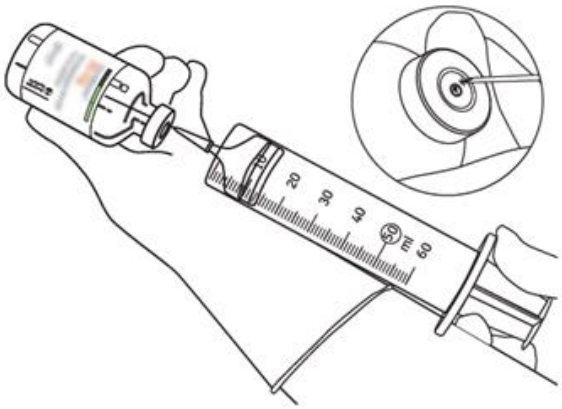
MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Presionar el vial con la sustancia seca hacia abajo con la cánula de transferencia directamente desde arriba, perforando el tapón de goma verticalmente y con cuidado pero firmemente, sin girar.	
8	Invertir los dos viales y permitir que el agua drene completamente en la sustancia seca.	

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

9	Retirar el vial de agua vacío junto con la cánula de transferencia. Se pueden desechar.	
10	Coger el vial con Actilyse reconstituido y girarlo con cuidado para disolver cualquier polvo restante pero no agitar, puesto que esto producirá espuma. Si hay burbujas, mantener la solución inmóvil durante unos minutos para permitir que desaparezcan.	 
11	La solución reconstituida contiene 1 mg/ml de alteplasa. Debe ser límpida y de incolora a amarilla clara y no debe contener ninguna partícula.	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

12	Extraer la cantidad requerida solamente utilizando una aguja y una jeringa. No utilizar la zona de punción de la cánula de transferencia para evitar pérdidas.	
13	Utilizar inmediatamente. Desechar la solución no utilizada.	

* Si se incluye en el kit una cánula de transferencia. La reconstitución también se puede realizar con una jeringa y una aguja.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

59.494

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 4/abril/2001
Fecha de la última renovación: 24/octubre/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2026

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios