

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Actilyse Cathflo 2 mg, polvo para solución inyectable y para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 vial de polvo contiene:

2 mg de alteplasa (correspondientes a 1.160.000 UI)

La alteplasa es producida mediante la técnica de ADN recombinante, utilizando una línea celular ovárica de hámster chino. La actividad específica de la 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 la alteplasa es de 522.000 a 696.000 UI/mg.

Cada vial reconstituido suministrará 2 mg de alteplasa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo 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 de dispositivos de acceso venoso central ocluidos, incluyendo aquellos utilizados en hemodiálisis.

El vial de 2 mg es la única presentación de alteplasa recomendada en esta indicación.

4.2. Posología y forma de administración

Actilyse Cathflo 2 mg debe administrarse lo antes posible después de las oclusiones. Se aplican las siguientes instrucciones de dosificación.

Posología

Pueden utilizarse dosis de hasta 2 mg de alteplasa instiladas en un dispositivo de acceso venoso central ocluido hasta dos veces en cada oclusión, con el fin de restaurar la funcionalidad de puertos y catéteres de una y múltiples luces, incluyendo aquellos utilizados en hemodiálisis, cuya función haya resultado alterada debido a una oclusión trombótica.

En esta indicación, se recomienda una concentración final de solución reconstituida de 1 mg de alteplasa por ml. En pacientes con un peso corporal de 30 kg o más, debe instilarse una dosis total de hasta 2 mg de alteplasa en 2 ml de solución reconstituida en el dispositivo de acceso venoso central ocluido.

En pacientes con un peso corporal inferior a 30 kg, el volumen de solución reconstituida que debe instilarse en el dispositivo de acceso venoso central ocluido, es el correspondiente al 110 % del volumen interno de la luz del dispositivo. La dosis total de alteplasa por cada instilación no debe exceder de 2 mg. Es decir,

para un catéter de volumen interno 1,0 ml, la dosis total de Actilyse Cathflo 2 mg sería 1,1 mg en un volumen de 1,1 ml.

Repetición de la administración

Si la funcionalidad del dispositivo de acceso venoso central ocluido no se ha restablecido a los 120 minutos después de administrar la primera dosis, puede instilarse una segunda dosis de la misma cantidad.

Población pediátrica

La población pediátrica queda englobada en las pautas de dosificación general descritas anteriormente.

Método de limpieza del catéter

La solución reconstituida debe instilarse en el dispositivo de acceso venoso central ocluido y es para uso inmediato.

Solo los viales de 2 mg de alteplasa están indicados para ser utilizados en esta indicación. Para obtener instrucciones de cómo reconstituir el medicamento antes de administrarlo, ver sección 6.6.

1. Reconstituir el contenido del vial para inyección hasta obtener una concentración final de 1 mg de alteplasa por ml. Para los catéteres con un volumen de luz mayor de 2 ml, la solución reconstituida puede diluirse adicionalmente con una solución inyectable estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) hasta el volumen deseado. Es decir, para un catéter de volumen interno 2,5 ml, la dosis total de Actilyse Cathflo 2 mg sería 2,0 mg en un volumen de 2,5 ml.
2. Instilar la dosis apropiada de Actilyse Cathflo 2 mg en el dispositivo de acceso venoso central ocluido.
3. Dejar actuar durante 30 minutos y evaluar la funcionalidad del catéter intentando aspirar sangre. Si el catéter funciona, pasar al punto 6. Si no funciona, pasar al punto 4.
4. Dejar actuar durante 120 minutos y evaluar la funcionalidad del catéter intentando aspirar sangre y el contenido del catéter. Si el catéter funciona, pasar al punto 6. Si no funciona, pasar al punto 5.
5. Si la funcionalidad del catéter no se ha restablecido después de administrar la primera dosis, puede instilarse una segunda dosis de la misma cantidad. Repetir el procedimiento desde el punto 1. Si después de administrar una segunda dosis de alteplasa no se ha restablecido la funcionalidad del catéter, debe considerarse la sustitución del mismo.
6. Si se ha restablecido la funcionalidad del catéter, aspirar 4-5 ml de sangre en aquellos pacientes con un peso corporal de 10 kg o más, o 3 ml en pacientes con un peso corporal inferior a 10 kg, con el fin de eliminar Actilyse Cathflo 2 mg y coágulos residuales, e irrigar el catéter suavemente con una solución inyectable estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %).

4.3. Contraindicaciones

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

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 ser utilizado en infarto de miocardio agudo, embolia pulmonar aguda o ictus isquémico agudo (debido al riesgo de infradosificación masiva). Solo los viales de 10 mg, 20 mg o 50 mg están indicados para ser usados en estas indicaciones.

Instilación conjunta de heparina

La instilación conjunta de heparina con alteplasa no ha demostrado que mejore la tasa de restablecimiento de la funcionalidad de los catéteres y no se recomienda. Si se considera necesario el uso de heparina para prevenir nuevas obstrucciones, debe instilarse por separado una vez que la funcionalidad del catéter se haya restablecido.

Lesión de la pared vascular y colapso de los catéteres

La alteración del funcionamiento de un catéter puede deberse a varias alteraciones además de la formación de trombos, como puede ser la incorrecta posición del catéter, un fallo mecánico, la contracción de una sutura y la presencia de depósitos de lípidos o precipitados de medicamentos en la luz del catéter. Cuando se evalúa la obstrucción de un catéter no deben realizarse succiones enérgicas, ya que existe riesgo de dañar las paredes vasculares o de colapsar los catéteres de pared blanda. Debe evitarse ejercer una presión excesiva cuando se instila alteplasa en el catéter, ya que esta fuerza podría romper el catéter o producir el desprendimiento de un trombo que se liberaría a la circulación.

Se debe tener especial precaución si se utilizan jeringas pequeñas (≤ 1 ml) en la administración, especialmente si se utilizan catéteres de volumen pequeño, tal y como suele suceder en población pediátrica.

Hemorragia

La reacción adversa más frecuente asociada al uso de todos los trombolíticos en todas las indicaciones aprobadas es la hemorragia. No se ha estudiado la alteplasa en pacientes con catéteres obstruidos y con riesgo conocido de hemorragia que pudiera estar asociado al uso de trombolíticos. Debe tenerse precaución en pacientes con hemorragias internas activas o que durante las últimas 48 horas antes del inicio de la instilación hayan presentado cualquiera de los siguientes cuadros: cirugía, parto obstétrico, biopsia percutánea de las vísceras o de tejidos internos, o punción de vasos sanguíneos no comprimibles. Además debe tenerse precaución en pacientes con trombocitopenia, otras alteraciones hemostáticas (incluyendo aquellas secundarias a enfermedades hepáticas o renales graves) o cualquier otra afección para la cual la hemorragia constituya un peligro importante o pueda ser particularmente difícil de manejar por su localización, o que presenten alto riesgo de complicaciones embólicas (p. ej. trombosis venosa en la región del catéter). Se han notificado casos de muerte e incapacidad permanente en pacientes que han experimentado ictus y otros episodios hemorrágicos graves al recibir dosis farmacológicas de un trombolítico. En caso de presentarse hemorragia grave en una localización crítica (p.ej., intracraneal, gastrointestinal, retroperitoneal, pericárdica) debe interrumpirse el tratamiento con alteplasa y debe retirarse el medicamento del catéter.

Infección

El uso de alteplasa en pacientes cuyos catéteres están obstruidos por trombos infectados puede liberar microorganismos a la circulación sistémica y producir sepsis. Al igual que con todos los procedimientos de cateterización, debe tenerse precaución para realizar la técnica en condiciones asépticas y utilizar el tratamiento antibiótico adecuado según sea necesario.

Hipersensibilidad

No se ha estudiado la formación de anticuerpos en pacientes que reciben una o más dosis de alteplasa para restaurar la funcionalidad de dispositivos de acceso venoso central ocluidos. Las reacciones de hipersensibilidad asociadas a la instilación de alteplasa pueden ser provocadas por el principio activo alteplasa o alguno de los excipientes.

Si se presenta una reacción de hipersensibilidad grave, se debe suspender la instilación e iniciar de inmediato un tratamiento adecuado.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones con Actilyse Cathflo 2 mg.

Medicamentos que afectan a la función de la 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 otros agentes que inhiban la coagulación (antes, durante o dentro de las primeras 24 horas después del tratamiento con Actilyse Cathflo 2 mg).

Inhibidores de la ECA

El tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA puede aumentar el riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se dispone de datos limitados relativos al uso de alteplasa en mujeres embarazadas. Los estudios preclínicos realizados con alteplasa en dosis superiores a las dosis empleadas en el ser humano mostraron inmadurez fetal y/o embriotoxicidad, secundarias a la actividad farmacológica conocida del medicamento. La 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 la alteplasa se excreta en la leche materna y no hay información suficiente sobre la excreción de alteplasa en la leche animal.

Se debe tener precaución cuando Actilyse Cathflo 2 mg se utiliza para una mujer que está en periodo de lactancia y se debe tomar una decisión sobre si debe interrumpirse la lactancia durante las primeras 24 horas después del uso de Actilyse Cathflo 2 mg.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos relativos a la fertilidad sobre Actilyse Cathflo 2 mg. Los estudios preclínicos realizados con alteplasa no mostraron efectos adversos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas detalladas a continuación se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas. Las frecuencias se definen según las siguientes categorías: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente

($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las siguientes reacciones adversas fueron observadas en ensayos clínicos con Actilyse Cathflo 2 mg en que se estudiaba el tratamiento de catéteres ocluidos:

Clasificación	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	
poco frecuentes:	sepsis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
poco frecuentes	complicaciones relacionadas con los catéteres
raras	fiebre

En la administración sistémica de alteplasa (es decir, en las indicaciones de dosis altas por tromboembolismo), se han notificado las siguientes reacciones adversas independientes de la dosis:

Trastornos del sistema inmunológico	
raras	reacciones de hipersensibilidad (p.ej. exantema, urticaria, broncoespasmo, angioedema, hipotensión, shock)*
muy raras	anafilaxia grave

* Ver las secciones 4.4 y 4.5

En principio, todas las reacciones adversas halladas en la administración sistémica de Actilyse (utilizando los viales de alteplasa de 10 mg, 20 mg o 50 mg, por favor consultar la Ficha técnica correspondiente) pueden presentarse durante el tratamiento de los catéteres ocluidos en los casos en que Actilyse Cathflo (2 mg de alteplasa) llegue a la circulación sistémica (p. ej. hemorragia, embolia, reacciones de hipersensibilidad, disminución de la presión arterial, náuseas, vómitos, aumento de la temperatura corporal). Sin embargo, los datos de farmacocinética indican que utilizando esta dosis no se alcanzan niveles plasmáticos fisiológicamente relevantes.

Los trastornos del sistema inmunológico pueden considerarse independientes de la dosis y, por lo tanto, se han copiado de la administración sistémica; sin embargo, en ensayos clínicos con Actilyse Cathflo 2 mg no se han observado trastornos del sistema inmunológico.

Población pediátrica

En base a datos en estudios clínicos, el perfil de seguridad en niños es comparable con el observado en adultos.

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

A pesar de la especificidad relativa por la fibrina, puede producirse una reducción clínica 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 Cathflo 2 mg. 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

Alteplasa es un activador recombinante del plasminógeno tisular humano, una glucoproteína que activa directamente el plasminógeno a plasmina. Cuando se administra por vía intravenosa, la 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.

Efectos farmacodinámicos

Debido a su especificidad relativa por la fibrina, la 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

Dispositivos de acceso venoso central ocluidos incluyendo aquellos utilizados en hemodiálisis

En dos ensayos clínicos se trató con alteplasa a más de 1.100 pacientes, principalmente adultos, con dispositivos de acceso venoso central disfuncionales. Las tasas de restauración de la función del catéter fueron de entre el 74 % y el 77 % tras la administración de una dosis y de entre el 87 % y el 90 % tras la administración de dos dosis de alteplasa. En estudios con catéteres de hemodiálisis, utilizando tiempos de residencia que variaban entre ≥ 2 horas hasta la próxima sesión de diálisis, las tasas de restauración notificadas fueron comparables.

Población pediátrica

En un estudio realizado con 310 niños, la tasa global de recuperación de la funcionalidad del catéter después de hasta dos dosis de alteplasa fue del 83 %, similar a la observada en adultos. En los ensayos clínicos pivotaes de limpieza de catéteres, un total de 432 pacientes menores de 17 años de edad recibieron dosis de hasta 2 mg de alteplasa en hasta dos administraciones. Los resultados globales de seguridad y eficacia fueron similares en pacientes pediátricos y adultos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La 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 la alteplasa en la circulación está unida a inhibidores. El aclaramiento hepático de la alteplasa no se ve alterado por la presencia de otras proteínas, incluidos los inhibidores de la 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.

Cuando se instila alteplasa para restaurar los dispositivos de acceso venoso central ocluidos según las instrucciones, no es probable que los niveles plasmáticos de alteplasa alcancen concentraciones farmacológicas. Si se administrara mediante bolo intravenoso una dosis de 2 mg de alteplasa directamente a la circulación sistémica (en lugar de ser instilada en el catéter), la concentración circulante de alteplasa se espera que vuelva a límites indetectables en 30-60 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

Ácido fosfórico (para ajustar el pH)

Polisorbato 80

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 ya que no puede excluirse la aparición de turbidez en la solución reconstituida.

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 Cathflo 2 mg no debe mezclarse con otros medicamentos (ni siquiera con heparina).

6.3. Periodo de validez

Viales sin abrir

3 años

Solución reconstituida

Se ha demostrado que la solución reconstituida es estable durante 24 horas a 2 °C-8 °C y durante 8 horas a 25 °C.

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 será responsabilidad de la persona que lo utilice y no debería ser superior a 24 horas entre 2 y 8 °C.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Conservar en nevera (2-8 °C).

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Polvo:

Viales de vidrio esterilizados de 2 ml sellados con tapones de goma butílica, de color gris, siliconados y estériles y con cápsulas "flip-off" de aluminio/plástico.

Tamaños de envase:



5 viales con 93 mg de polvo para solución para inyección y para perfusión


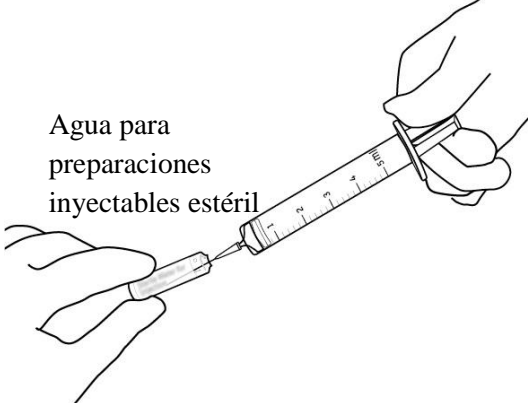
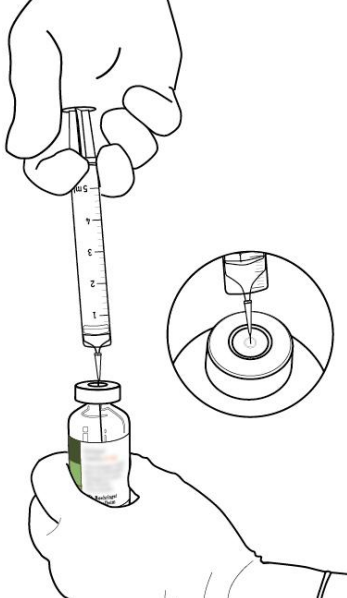
6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

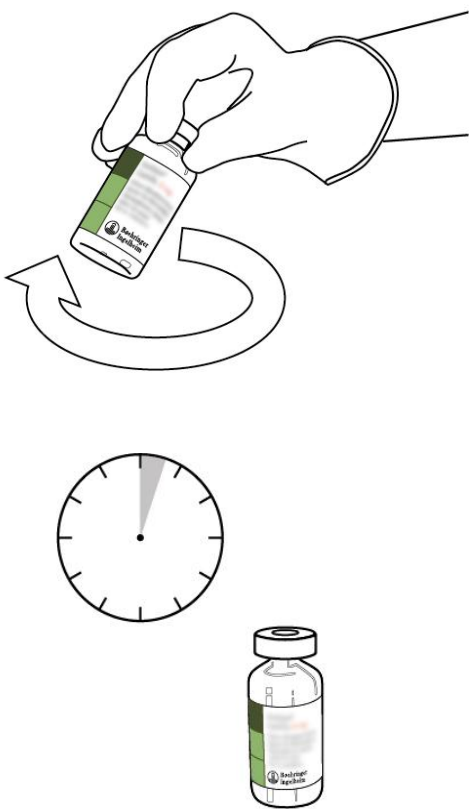
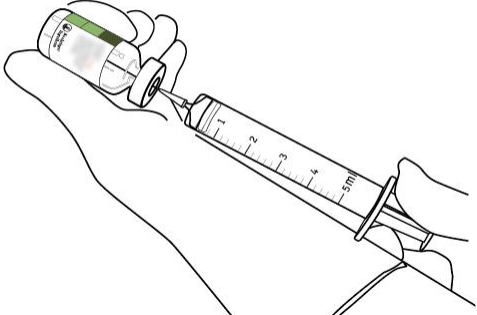
El vial de 2 mg de alteplasa no está indicado para ser utilizado en infarto de miocardio, embolia pulmonar aguda o ictus isquémico agudo (debido al riesgo de infradosificación masiva). Solo los viales de 10 mg, 20 mg o 50 mg están indicados para utilizarse en estas indicaciones.

El vial de 2 mg (suministrado con una sobredosificación) se disuelve con 2,2 ml de agua para preparaciones inyectables estéril para obtener una concentración final de alteplasa de 1 mg/ml.

Instrucciones para la reconstitución de Actilyse Cathflo 2 mg

1	Reconstituir inmediatamente antes de su administración.	
2	Retirar la tapa protectora del vial que contiene la sustancia seca de Actilyse Cathflo 2 mg , tirándola hacia arriba con un dedo.	

3	Limpiar el tapón de goma del vial con una toallita con alcohol.	
4	Extraer 2,2 ml de agua para preparaciones inyectables estéril por medio de una jeringa con una precisión de medición adecuada en condiciones asépticas.	
5	Transferir los 2,2 ml de agua para preparaciones inyectables estéril al vial de Actilyse Cathflo 2 mg introduciendo la aguja verticalmente en el centro del tapón de goma, dirigiendo el flujo de diluyente al polvo.	

<p>6</p>	<p>Coger el vial con Actilyse Cathflo 2 mg reconstituido y girarlo con cuidado para disolver cualquier polvo restante pero no agitar, puesto que esto producirá espuma.</p> <p>Si hay burbujas, mantener la solución inmóvil durante unos minutos para permitir que desaparezcan.</p>	
<p>7</p>	<p>La solución reconstituida contiene 1 mg/ml de alteplasa. Debe ser límpida y de incolora a amarilla clara y no debe contener ninguna partícula.</p>	
<p>8</p>	<p>Extraer la cantidad requerida utilizando una aguja y una jeringa.</p>	
<p>9</p>	<p>Utilizar inmediatamente. 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.</p>	

La solución reconstituida debe instilarse a continuación en el dispositivo de acceso venoso central ocluido. Puede diluirse adicionalmente con una solución inyectable estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) hasta una concentración mínima de 0,2 mg/ml ya que no puede excluirse la aparición de turbidez en la solución reconstituida. No se recomienda una dilución adicional de la solución reconstituida de 1 mg/ml con agua para preparaciones inyectables estéril o, en general, el uso de soluciones de carbohidratos para perfusión, p. ej. dextrosa debido a la creciente formación de turbidez en la solución reconstituida. Actilyse Cathflo 2 mg no debe mezclarse con otros medicamentos en el mismo catéter (ni siquiera con heparina).

Para mayor información sobre incompatibilidades, consultar la sección 6.2.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

76.900

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

Fecha de la primera autorización: 30/abril/2013
Fecha de la última renovación: 24/octubre/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2022