

**Actilyse®**  
alteplase

**50 mg**

Esta bula é continuamente atualizada. Por favor, proceda à sua leitura antes de utilizar o medicamento.

### **Forma farmacêutica e apresentação**

Pó liófilo injetável: frasco-ampola contendo 2.333 mg de pó liófilo injetável, correspondente a 50 mg de alteplase, acompanhado de frasco-ampola com 50 ml de diluente.

As embalagens estão acompanhadas de cânulas de transferência.

### **Uso adulto – Para infusão endovenosa**

### **Composição**

Cada ml de solução reconstituída contém:  
alteplase..... 1 mg

Excipientes: arginina, ácido fosfórico, polissorbato 80, água para injeção.

### **Cuidados de armazenamento e prazo de validade**

Manter o medicamento em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz.

Solução reconstituída: Caso necessário, a solução preparada pode ser conservada em geladeira por um período de até 24 horas, ou por até 8 horas, fora da geladeira, sob temperaturas abaixo de 30°C.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente após a reconstituição. Caso não seja usado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento até o momento da utilização são de responsabilidade do usuário e normalmente não devem ultrapassar 24 horas a 2 – 8 °C.

O prazo de validade do produto é de 24 meses. Não utilizar medicamentos com prazo de validade vencido.

## **INFORMAÇÃO TÉCNICA**

A substância ativa de ACTILYSE é o alteplase, um ativador de plasminogênio tecidual humano recombinante, uma glicoproteína que ativa o plasminogênio diretamente para plasmina. Quando administrado por via endovenosa, ACTILYSE permanece relativamente inativo no sistema circulatório. Uma vez ligada à fibrina, a substância é ativada, induzindo a conversão de plasminogênio em plasmina, que, por sua vez, promove a dissolução da fibrina do coágulo.

Num estudo incluindo mais de 40.000 pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio, a administração de 100 mg de ACTILYSE durante 90 minutos, com infusão concomitante de heparina i.v., levou a uma mortalidade menor após 30 dias (6,3%) quando comparada com a administração de 1.500.000 UI de estreptoquinase durante 60 minutos, com heparina s.c. ou i.v. (7,3%). Pacientes tratados com ACTILYSE apresentaram índices maiores de desobstrução vascular relacionada ao infarto nos 60 e 90 minutos após trombólise do que pacientes tratados com estreptoquinase. Não se encontraram diferenças nos índices de desobstrução nos 180 minutos ou além disso.

A taxa de mortalidade após 30 dias foi menor que aquela dos pacientes não submetidos à terapêutica trombolítica.

A liberação da alfa-hidroxi-butirato-desidrogenase foi reduzida. A função ventricular global, assim como a contratilidade da parede muscular da região, foram menos danificadas que em pacientes não submetidos a terapêutica trombolítica.

Um estudo controlado com placebo, com administração de 100 mg de ACTILYSE por 3 horas, demonstrou uma taxa menor de mortalidade após 30 dias em comparação com placebo em pacientes tratados dentro de 6-12 horas após o início dos sintomas. Nos casos em que há presença de sinais de infarto do miocárdio, um tratamento iniciado em até 24 horas após o início dos sintomas ainda pode ser benéfico.

Em pacientes com embolia pulmonar aguda grave com instabilidade hemodinâmica, o tratamento trombolítico com ACTILYSE promove uma rápida redução do tamanho do coágulo e diminui a pressão na artéria pulmonar. Não há dados de mortalidade disponíveis.

Em dois estudos realizados nos EUA, um número significativamente maior de pacientes teve resultados positivos quando comparados com placebo (sem seqüelas ou com seqüelas mínimas). Esses achados não foram confirmados por dois estudos europeus e outro estudo americano. Entretanto, nestes estudos posteriores, a maioria dos pacientes não foi tratada em até 3 horas após o acidente vascular cerebral. Foi confirmado o efeito benéfico do alteplase em uma análise geral de todos os pacientes tratados em até 3 horas após o acidente vascular cerebral. A diferença na incidência de uma boa recuperação foi de 14,9% (CI 95% 8,1% a 21,7%) em relação ao placebo, apesar do risco de hemorragia intracraniana grave ou fatal estar aumentado. Os dados não permitem concluir definitivamente sobre o

efeito do tratamento na incidência de morte. Não obstante, no geral, considera-se favorável a relação risco/benefício do alteplase, quando tomadas as precauções necessárias e administrada em até 3 horas após o acidente vascular cerebral.

Uma análise de todos os dados clínicos relacionados ao AVC mostra que o alteplase é menos eficaz em pacientes tratados após 3 horas (3 a 6 horas), quando comparada com os pacientes tratados em até 3 horas após o início do AVC. Além disso, após 3 horas os riscos são maiores, tornando a relação risco/benefício do alteplase desfavorável.

Devido à especificidade relativa de ACTILYSE à fibrina, uma dose de 100 mg promove em 4 horas uma modesta diminuição nos níveis de fibrinogênio circulante, para cerca de 60%, o que é geralmente revertido para mais de 80% após 24 horas. O plasminogênio e a alfa-2-antiplasmina diminuem para cerca de 20% e 35%, respectivamente, após 4 horas, e aumentam novamente para mais de 80% em 24 horas. Uma diminuição marcante e prolongada no nível de fibrinogênio circulante é observada somente em poucos pacientes.

Quanto à farmacocinética, ACTILYSE é rapidamente eliminado da corrente sanguínea e metabolizado principalmente pelo fígado (depuração plasmática 550 – 680 ml/min). A meia-vida plasmática  $t_{1/2\alpha}$  é de 4 a 5 minutos. Isto significa que, após 20 minutos, menos de 10% da dose inicial está presente no plasma. Foi determinada uma meia-vida  $t_{1/2\beta}$  de aproximadamente 40 minutos para uma quantidade residual remanescente num compartimento profundo.

Em estudos de toxicidade subcrônica em ratos e em sagüis, não foi encontrado nenhum outro efeito adverso além de uma tendência maior ao sangramento após a administração de altas doses.

Não foi encontrada nenhuma evidência de potencial mutagênico nos testes de mutagenicidade.

Não se observaram efeitos teratogênicos em animais prenhes após infusão i.v. de doses farmacologicamente eficazes. Induziu-se embriotoxicidade (embriofetividade, retardo no crescimento) em coelhas com doses maiores do que 3 mg/kg/dia. Com doses de até 10 mg/kg/dia não se observaram efeitos no desenvolvimento pré e pós-natal ou nos indicadores de fertilidade de ratos.

## INDICAÇÕES

- Tratamento fibrinolítico no **infarto agudo do miocárdio**.

Regime de administração acelerada durante 90 minutos: para pacientes nos quais o tratamento possa ser iniciado dentro de 6 horas após o início dos sintomas.

Regime de administração durante 3 horas: para pacientes nos quais o tratamento possa ser iniciado entre 6 e 12 horas após o início dos sintomas.

Comprovou-se que ACTILYSE reduz o índice de mortalidade no período de 30 dias após o infarto agudo do miocárdio.

- Tratamento trombolítico na **embolia pulmonar aguda grave com instabilidade hemodinâmica**. Quando possível, o diagnóstico deve ser confirmado por meio de testes objetivos, tais como angiografia pulmonar ou procedimentos não-invasivos, como cintilografia pulmonar.

Não há estudos clínicos sobre mortalidade, incluindo mortalidade tardia relacionados com embolia pulmonar.

- Tratamento trombolítico de **acidente vascular cerebral isquêmico agudo**. O tratamento deve ser iniciado em até 3 horas após o início dos sintomas do acidente vascular cerebral e após a verificação da exclusão de hemorragia intracraniana por técnicas de imagem apropriadas, como tomografia computadorizada do crânio.

## CONTRA-INDICAÇÕES

**Assim como todos os agentes trombolíticos, ACTILYSE não deve ser usado nos casos em que houver alto risco de hemorragia, tais como:**

- **distúrbio hemorrágico significativo no momento ou nos últimos 6 meses, diátese hemorrágica conhecida;**
- **pacientes recebendo anticoagulantes orais (por exemplo varfarina sódica) (INR > 1,3);**
- **histórico de danos ao sistema nervoso central (por exemplo neoplasma, aneurisma, cirurgia intracraniana ou espinhal);**
- **histórico, evidência ou suspeita de hemorragia intracraniana, incluindo hemorragia subaracnóide;**
- **hipertensão arterial grave não-controlada;**
- **cirurgia de grande porte ou traumatismo grave nos últimos 10 dias (inclusive traumatismo associado ao infarto agudo do miocárdio ocorrido), traumatismos recentes na cabeça ou crânio;**

- ressuscitação cardiopulmonar prolongada ou traumática (> 2 minutos), parto, dentro dos últimos 10 dias, punção recente de um vaso sanguíneo não compressível (por exemplo punções na veia jugular ou subclávia);
- hepatopatias graves, incluindo insuficiência hepática, cirrose, hipertensão portal (varizes esofágicas) e hepatite ativa;
- endocardite bacteriana, pericardite;
- pancreatite aguda;
- doença ulcerativa gastrointestinal relatada nos últimos 3 meses;
- aneurisma arterial, malformações arteriais/venosas;
- neoplasma com alto risco de sangramento;
- hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer componente da fórmula.

Nos casos de infarto agudo do miocárdio e embolia pulmonar, deve-se observar ainda as seguintes contra-indicações:

- acidente vascular cerebral hemorrágico ou acidente vascular cerebral de origem desconhecida a qualquer hora;
- acidente vascular cerebral isquêmico ou ataque isquêmico transitório (AIT) nos 6 meses anteriores, exceto acidente vascular cerebral isquêmico agudo corrente nas últimas de 3 horas.

Nos casos de acidente vascular cerebral isquêmico agudo, deve-se observar ainda as seguintes contra-indicações:

- aparecimento dos sintomas da isquemia há mais de três horas antes do início da infusão ou momento do aparecimento dos sintomas desconhecido;
- sintomas do acidente vascular cerebral isquêmico agudo que estejam melhorando rapidamente ou que sejam apenas leves, antes do início da infusão;
- acidente vascular cerebral grave demonstrado clinicamente (p. ex. NIHSS > 25) e/ou por técnicas de imagem apropriadas;
- crise convulsiva no início do acidente vascular cerebral;
- histórico de acidente vascular cerebral prévio ou traumatismo craniano grave nos últimos 3 meses;
- combinação de acidente vascular cerebral anterior e diabetes mellitus;
- administração de heparina dentro de 48 horas antes do acidente vascular cerebral, com aumento do tempo de ativação parcial de tromboplastina;
- contagem de plaquetas menor que 100.000/mm<sup>3</sup>;
- pressão sistólica > 185 mm Hg, pressão diastólica > 110 mm Hg ou necessidade de terapêutica agressiva (medicação i.v.) para reduzir a pressão sanguínea a esses limites;
- glicose sanguínea < 50 ou > 400 mg/dl.

**ACTILYSE** não está indicado para a terapêutica de acidente vascular cerebral em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos ou adultos acima de 80 anos.

## **PRECAUÇÕES**

**ACTILYSE** deve ser utilizado por médicos com experiência em terapêutica trombolítica e com o equipamento necessário para monitorar seu uso. Assim como outros trombolíticos, recomenda-se que no momento da administração de **ACTILYSE** estejam disponíveis equipamento e medicação padrão para ressuscitação em todas as circunstâncias.

### **Hemorragia**

O problema mais comum encontrado durante o tratamento com **ACTILYSE** é hemorragia. O uso concomitante do anticoagulante heparina pode contribuir para o surgimento de hemorragia. Pode ocorrer hemorragia em locais de punções recentes pois a fibrina é lisada durante o tratamento com **ACTILYSE**. Assim sendo, o tratamento trombolítico requer cuidadosa atenção a todos os locais de possíveis hemorragias (incluindo pontos de inserção de cateteres, punções arteriais e venosas e picada de agulha). Durante o tratamento com **ACTILYSE** deve-se evitar o uso de cateteres rígidos, injeções intramusculares e movimentação desnecessária do paciente.

Caso ocorra hemorragia grave, em particular hemorragia cerebral, o tratamento fibrinolítico deve ser descontinuado e a administração concomitante de heparina deve ser interrompida imediatamente. Caso heparina tenha sido administrada nas últimas 4 horas antes do início da hemorragia deve-se considerar a administração de protamina. Aos poucos pacientes que não responderem a essas medidas preventivas, pode-se indicar o uso prudente de elementos de transfusão. A transfusão de crioprecipitado, plasma fresco congelado e plaquetas, deve ser considerada mediante reavaliação clínica e laboratorial após cada administração. É desejável atingir um nível de 1 g/l de fibrinogênio com a infusão de crioprecipitado. Agentes antifibrinolíticos também devem ser considerados.

Não se devem administrar doses superiores a 100 mg de **ACTILYSE** no tratamento de infarto agudo do miocárdio, bem como de embolia pulmonar, nem doses superiores a 90 mg no tratamento de acidente vascular cerebral isquêmico agudo porque estão associadas com aumento de hemorragia intracraniana.

Até o momento, a experiência do uso de **ACTILYSE** em crianças é limitada.

Após o tratamento não foi observada formação sustentada de anticorpos à molécula ativadora de plasminogênio tecidual humano recombinante. Não existem dados em relação à readministração sistêmica de **ACTILYSE**. Se ocorrerem reações anafiláticas, deve-se interromper a infusão e iniciar um tratamento apropriado. Recomenda-se monitorização principalmente de pacientes que estejam recebendo concomitantemente inibidores da ECA. Como com todos os trombolíticos, o benefício terapêutico esperado deve ser avaliado individual e cuidadosamente contra o possível risco de hemorragia, especialmente em pacientes com:

- injeções intramusculares recentes ou traumas pequenos e recentes, tais como biopsias, punção de vasos maiores e massagem cardíaca para reanimação;

- condições de alto risco de hemorragia que não foram mencionadas no item “Contra-indicações”.

Nos casos de infarto agudo do miocárdio e embolia pulmonar aguda, deve-se observar ainda as seguintes precauções:

- pressão sistólica > 160 mm Hg;
- apesar do risco de hemorragia intracerebral ser maior nos pacientes idosos, o benefício terapêutico também é maior nesses pacientes; portanto, deve-se avaliar cuidadosamente a relação entre os riscos e os benefícios.

Nos casos de infarto agudo do miocárdio, deve-se observar ainda as seguintes precauções:

### Arritmias

A trombólise coronariana pode gerar arritmia associada à reperfusão.

### Antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa

O uso concomitante de antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa aumenta o risco de hemorragia.

### Tromboembolismo

O uso de trombolíticos pode aumentar o risco de tromboembolia em pacientes com trombose no lado esquerdo do coração, como por exemplo estenose mitral ou fibrilação atrial.

Nos casos de acidente vascular cerebral isquêmico agudo, deve-se observar ainda as seguintes precauções:

O tratamento deve ser realizado somente por um médico com experiência em atendimento neurológico.

Ao comparar o uso de ACTILYSE nas diferentes indicações, verifica-se que os pacientes que sofreram acidente vascular cerebral isquêmico apresentam maior risco de hemorragia intracraniana pois a hemorragia ocorre predominantemente na área enfartada. Isso ocorre principalmente nos seguintes casos:

- todas as situações listadas no item “Contra-indicações” e em geral todas as situações que envolvam alto risco de hemorragia;
- pequenos aneurismas de vasos cerebrais assintomáticos;
- pacientes pré-tratados com ácido acetilsalicílico (AAS) têm um risco aumentado de hemorragia intracraniana, principalmente se o tratamento com ACTILYSE for tardio. Devido ao maior risco de hemorragia cerebral não se deve administrar mais do que 0,9 mg de alteplase por kg de peso corpóreo (máximo de 90 mg).

O tratamento não deve ser iniciado 3 horas após o início dos sintomas devido à relação risco/benefício desfavorável, baseado nos seguintes dados:

- os resultados positivos do tratamento diminuem com o passar do tempo;

- a taxa de mortalidade aumenta em particular para pacientes previamente tratados com AAS;
- risco aumentado de hemorragia sintomática.

É necessária a monitorização da pressão sanguínea durante e até 24 horas após a administração do tratamento. Se a pressão sistólica ultrapassar 180 mm Hg ou a diastólica ultrapassar 105 mm Hg recomenda-se terapêutica anti-hipertensiva i.v.

Em pacientes que sofreram acidente vascular cerebral anterior ou que tenham diabetes não controlada o benefício terapêutico é reduzido. A relação risco/benefício é considerada menos favorável, mas ainda é positiva nesses pacientes.

Em pacientes com acidente vascular cerebral leve, os riscos ultrapassam os benefícios esperados e eles não devem ser tratados com ACTILYSE.

Pacientes com acidente vascular cerebral grave têm alto risco de hemorragia intracerebral e morte não devendo ser tratados com ACTILYSE.

Pacientes com infarto em áreas extensas têm um maior risco de resultados adversos como hemorragia grave e morte. Nesses pacientes, a relação risco/benefício deve ser cuidadosamente analisada.

Para pacientes que sofreram acidente vascular cerebral, a probabilidade de obter resultados positivos diminui com a idade, com a maior gravidade do acidente vascular cerebral e níveis elevados de glicose no sangue enquanto que a probabilidade de grave deficiência, morte ou hemorragia intracraniana relevante aumenta independentemente do tratamento. Pacientes acima de 80 anos, pacientes com acidente vascular cerebral grave (demonstrado clinicamente e/ou por técnicas de imagem apropriadas) e pacientes com níveis basais de glicose sanguínea < 50 mg/dl ou > 400 mg/dl não devem ser tratados com ACTILYSE.

A reperfusão da área isquêmica pode induzir edema cerebral na zona do infarto. Devido ao risco aumentado de hemorragia, tratamento com inibidores de agregação plaquetária não deve ser iniciado nas primeiras 24 horas após trombólise com alteplase.

## **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

A experiência com o uso de ACTILYSE durante a gravidez e a lactação é muito limitada. Nos casos de doenças agudas com risco de vida, deve-se avaliar a relação risco/benefício. Não se sabe se o alteplase é excretado no leite materno.

## **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não foram realizados estudos específicos de interação entre ACTILYSE e medicamentos normalmente administrados em pacientes com infarto agudo do miocárdio.

Medicamentos que afetam a coagulação ou que alteram a função plaquetária podem aumentar o risco de hemorragia antes, durante ou após o tratamento com ACTILYSE.

Tratamento concomitante com inibidores da ECA pode aumentar o risco de ocorrência de reação anafilática, pois nos casos em que ocorreram tais reações um número proporcionalmente alto de pacientes estava recebendo inibidores da ECA ao mesmo tempo.

## **REAÇÕES ADVERSAS**

A reação adversa mais freqüente associada a ACTILYSE é a hemorragia (>1:100, ≤ 1:10: maiores sangramentos, >1:10: qualquer hemorragia) produzindo queda dos níveis de hematócrito e/ou hemoglobina. Hemorragia de qualquer local ou cavidade corpórea pode ocorrer e resultar em situações de risco de vida, incapacidade permanente ou morte.

As hemorragias associadas à terapêutica trombolítica podem ser divididas em duas grandes categorias:

- hemorragia superficial, normalmente devida a punções ou a vasos sangüíneos danificados;
- hemorragia interna em qualquer local ou cavidade corpórea.

Sintomas neurológicos hemorrágicos intracranianos como sonolência, afasia, hemiparesia, convulsão podem estar associados.

A classificação da embolização de cristais de colesterol, que não foi observada em estudos clínicos, foi baseada em relatos espontâneos.

O número de pacientes com embolia pulmonar e acidente vascular cerebral isquêmico tratados (no intervalo de tempo de 0 – 3 horas) em estudos clínicos é muito pequeno em comparação com o número indicado acima para infarto do miocárdio. Por isso, pequenas diferenças numéricas observadas em comparação com os números para infarto do miocárdio foram presumivelmente atribuíveis ao pequeno tamanho da amostra. Com exceção de hemorragia intracraniana como reação adversa na indicação acidente vascular cerebral, bem como arritmias associadas à reperfusão na indicação infarto do miocárdio, não há razões médicas para assumir que o perfil qualitativo e quantitativo das reações adversas do ACTILYSE para as indicações

embolia pulmonar e acidente vascular cerebral isquêmico agudo sejam diferentes dos perfis para a indicação infarto do miocárdio.

As frequências de reações adversas indicadas a seguir estão baseadas em suas correspondentes ocorrências em um estudo clínico envolvendo 8.299 pacientes com infarto do miocárdio tratados com ACTILYSE

#### Reações adversas ao tratamento de IAM

- **Alterações cardíacas**

> 1:10 : arritmias associadas à reperfusão (como arritmia, extra-sístole, fibrilação atrial, bloqueio atrioventricular primário à completo, bradicardia, taquicardia, arritmia ventricular, fibrilação ventricular, taquicardia ventricular) ocorrem em relação temporal próxima ao tratamento com ACTILYSE. Arritmias associadas à reperfusão podem levar à parada cardíaca, que podem ser fatais e podem necessitar do uso de terapêutica antiarrítmica convencional.

#### Reações adversas ao tratamento de IAM e de EP

- **Distúrbios do sistema nervoso**

> 1:1.000, ≤ 1:100: hemorragia intracraniana (como hemorragia cerebral, hematoma cerebral, acidente vascular cerebral hemorrágico, transformação hemorrágica de acidente vascular cerebral, hematoma intracraniano, hemorragia subaracnóide).

#### Reações adversas ao tratamento de AVCI

- **Distúrbios do sistema nervoso**

> 1:100, ≤ 1:10: hemorragia intracraniana (como hemorragia cerebral, hematoma cerebral, acidente vascular cerebral hemorrágico, transformação hemorrágica de acidente vascular cerebral, hematoma intracraniano, hemorragia subaracnóide). Hemorragia sintomática intracerebral representa a maior incidência de reação adversa (até 10% dos pacientes). Entretanto, não foi demonstrado um aumento na morbidade ou mortalidade totais.

#### Reações adversas ao tratamento de IAM, de EP e de AVCI

- **Disfunções gastrintestinais**

> 1:100, ≤ 1:10: hemorragia gastrintestinal (como hemorragia gástrica, hemorragia ulcerativa gástrica, hemorragia do reto, hematêmese, melena, hemorragia bucal) , náusea, vômito. Náusea e vômito também podem ocorrer como sintomas do infarto do miocárdio

> 1:1.000, ≤ 1:100: hemorragia retroperitoneal (como hematoma retroperitoneal), hemorragia gengival

- **Disfunções da pele e tecidos subcutâneos**

> 1:100, ≤ 1:10: equimose

- **Disfunções gerais e condições do local da administração**  
> 1:10: hemorragia superficial, normalmente em punções (hemorragia no local da injeção) ou vasos sanguíneos lesados (como hematoma no local do cateter, hemorragia no local do cateter, hemorragia no local da punção)
- **Disfunções do sistema imunológico**  
> 1:1.000, ≤ 1:100: reações anafiláticas, que geralmente são leves, mas podem causar risco de vida em casos isolados. Elas podem aparecer como erupções cutâneas, urticária, broncoespasmo, angioedema, hipotensão, choque ou qualquer outro sinal ou sintoma associado a reações alérgicas. Caso elas ocorram, deve-se iniciar terapêutica convencional antialérgica. Uma parcela relativamente grande desses pacientes estava recebendo ao mesmo tempo inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina. Não são conhecidas reações anafiláticas mediadas por IgE, com o uso de ACTILYSE. Em casos raros foi observada formação transitória de baixas concentrações de anticorpos ao ACTILYSE, porém a relevância clínica desse achado não foi estabelecida
- **Disfunções oculares**  
≤ 1:10.000: hemorragia ocular
- **Lesão, envenenamento e complicações do procedimento**  
> 1:10.000, ≤ 1:1.000: embolização de gordura (embolização de cristais de colesterol) que podem levar às correspondentes conseqüências nos órgãos envolvidos
- **Disfunções cardíacas**  
> 1:1.000, ≤ 1:100: hemorragia pericardíaca
- **Investigações**  
> 1:10: diminuição da pressão sanguínea  
> 1:100, ≤ 1:10: aumento da temperatura corpórea
- **Disfunções urinárias e renais**  
> 1:100, ≤ 1:10: hemorragia urogenital (como hematúria, hemorragia do trato urinário)
- **Disfunções respiratórias, torácicas e mediastinais**  
> 1:100, ≤ 1:10: hemorragia no trato respiratório (como hemorragia faríngea), hemoptise, epistaxe
- **Procedimentos clínicos e cirúrgicos**  
> 1:100, ≤ 1:10: transfusão sanguínea total
- **Problemas vasculares**  
> 1:10: hemorragia (como hematoma)  
> 1:1.000, ≤ 1:100: embolismo (embolização trombótica), que pode levar às correspondentes conseqüências nos órgãos envolvidos.  
> 1:10.000, ≤ 1:1.000: hemorragia de órgãos parenquimatosos (como hemorragia hepática, hemorragia pulmonar)

## POSOLOGIA E MODO DE USAR

Deve-se administrar ACTILYSE logo que possível após o início dos sintomas.

### Tratamento de infarto do miocárdio (IAM)

a) **Regime de administração acelerada durante 90 minutos para pacientes que sofreram infarto do miocárdio, nos quais o tratamento possa ser iniciado dentro de 6 horas após o início dos sintomas:**

- ***Pacientes com peso corpóreo maior ou igual a 65 kg***

Administrar uma dose de 15 mg como bolo intravenoso, seguida de dose de 50 mg em infusão intravenosa durante os primeiros 30 minutos, seguidos de infusão intravenosa de 35 mg durante os 60 minutos seguintes, até a dose máxima de 100 mg.

- ***Pacientes com peso corpóreo abaixo de 65 kg***

Administrar uma dose de 15 mg como bolo intravenoso, seguida de infusão de 0,75 mg/kg de peso corpóreo (até o máximo de 50 mg) durante os 30 minutos, seguidos por uma infusão de 0,5 mg/kg de peso corpóreo (até o máximo de 35 mg) durante os 60 minutos seguintes.

b) **Regime de administração durante 3 horas para pacientes nos quais o tratamento possa ser iniciado entre 6 e 12 horas após o início dos sintomas:**

Deve-se administrar uma dose de 10 mg em bolo intravenoso. A seguir, administrar a dose de 50 mg por infusão intravenosa durante a primeira hora, seguida por infusão de dose de 10 mg durante 30 minutos até a dose máxima de 100mg no total nas próximas 3 horas.

Em pacientes com peso corpóreo abaixo de 65 kg, a dose total não deve exceder 1,5 mg/kg.

A dose máxima permitida para ACTILYSE no tratamento de infarto agudo do miocárdio é de 100 mg de alteplase.

### **Terapêutica concomitante no IAM**

**A terapia antitrombótica concomitante está recomendada de acordo com os consensos internacionais de manuseio de pacientes com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST.**

### Tratamento de embolia pulmonar (EP)

Deve-se administrar uma dose total de 100 mg em 2 horas. A maior experiência disponível é com o seguinte regime de administração:

- 10 mg como bolo intravenoso durante 1-2 minutos;

- 90 mg como infusão intravenosa durante 2 horas.

A dose total não deve exceder 1,5 mg/kg em pacientes com peso corpóreo abaixo de 65 kg.

#### **Terapêutica concomitante na EP**

Após tratamento com ACTILYSE, o tratamento com heparina deve ser iniciado (ou retomado) quando os valores de TTPa forem menores que o dobro do valor máximo do limite normal. A infusão deve ser ajustada para manter a TTPa entre 50-70 segundos (1,5 a 2,5 vezes do valor de referência).

#### **Tratamento de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI)**

A dose recomendada é de 0,9 mg/kg (dose máxima de 90 mg) infundida durante 60 minutos, com 10% da dose total administrada como bolo inicial intravenoso. O tratamento deve ser iniciado o mais rapidamente possível, em até 3 horas após o aparecimento dos sintomas.

#### **Terapêutica concomitante no AVCI**

A segurança e a eficácia deste regime com administração concomitante de heparina e ácido acetilsalicílico durante as primeiras 24 horas após o início dos sintomas ainda não foram suficientemente investigadas. Por isso, deve-se evitar a administração intravenosa de heparina ou ácido acetilsalicílico nas primeiras 24 horas após o tratamento com ACTILYSE. Caso seja necessário administrar heparina por via subcutânea para outras indicações (por exemplo prevenção de trombose em vasos profundos) a dose não deve exceder 10.000 UI por dia.

#### **Reconstituição da solução**

Dissolver o conteúdo de um frasco de ACTILYSE liofilizado (50 mg) com 50 ml de água para injeção esterilizada em condições assépticas, para obter uma concentração final de 1 mg de alteplase por ml.

Para se obter a concentração final de 1 mg de alteplase/ml após a reconstituição, todo o diluente deve ser injetado no frasco que contém o ACTILYSE liofilizado, utilizando a cânula de transferência que está incluída na embalagem do produto.

A solução reconstituída deve então ser administrada por via intravenosa como descrito acima.

A solução reconstituída pode ser diluída com solução salina fisiológica estéril (0,9%) até a concentração de 0,2 mg/ml de alteplase, já que o ocorrência de turbidez da solução reconstituída não está descartada.

Uma posterior diluição da solução reconstituída com solução salina fisiológica estéril (0,9%) abaixo da concentração mínima de 0,2 mg/ml de alteplase, não é recomendada.

A diluição da solução reconstituída com água para injeção esterilizada ou em geral, o uso de soluções de carboidratos para infusão, por exemplo soro glicosado, não é recomendado devido ao aumento de formação de turbidez da solução reconstituída.

ACTILYSE não deve ser administrado concomitantemente com outras drogas, nem no mesmo frasco de infusão, nem no mesmo acesso venoso (nem mesmo com heparina).

### **Superdosagem**

Apesar de relativa especificidade para a fibrina, pode ocorrer, em caso de uma superdosagem, uma nítida diminuição das concentrações plasmáticas de fibrinogênio e de outros componentes da coagulação sangüínea. Na maioria dos casos de superdosagem é suficiente esperar que se produza a regeneração fisiológica destes fatores após a interrupção do tratamento. Entretanto, caso ocorra uma hemorragia grave, recomenda-se a infusão de plasma fresco congelado ou de sangue fresco. Se necessário, podem ser administrados antifibrinolíticos sintéticos.

### **Pacientes idosos**

Apesar de o risco de hemorragia intracerebral ser maior nos pacientes idosos, o benefício terapêutico também é maior nesses pacientes; portanto, deve-se avaliar cuidadosamente a relação entre os riscos e os benefícios.

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho

**Para a sua segurança, mantenha esta embalagem até o uso total do medicamento**

### **USO RESTRITO A HOSPITAIS**

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

MS-1.0367.0049

#### **Fabricado e embalado por:**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG  
Biberach an der Riss - Alemanha

**Importado por:**

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Resp. Técn.: Farm. Laura M. S. Ramos - CRF-SP nº 6870

Rod. Régis Bittencourt (BR 116), km 286 - Itapecerica da Serra - SP

SAC ☎ 0800-7016633

CNPJ/MF nº 60.831.658/0021-10

BPI nº 0002-07 (20060426)

I06-01

## **Instruções para administração**

Antes de administrar ACTILYSE, avaliar as contra-indicações descritas na bula.

Nos casos de acidente vascular cerebral isquêmico agudo, deve-se observar ainda as contra-indicações complementares também descritas na bula.

## **Preparo da solução para uso**

1. Reconstituir a dosagem de 100 mg (dois conjuntos de frascos de 50 mg) imediatamente antes de administrar.
2. Retirar a proteção de uma das extremidades das cânulas para inserí-las primeiramente nos frascos contendo o diluente.
3. A seguir, retirar a proteção da outra extremidade das cânulas para conectar os frascos contendo ACTILYSE.
4. Inverter a posição dos frascos conectados, de modo a transferir todo o diluente para os frascos contendo ACTILYSE.

Após a transferência, desconectar os frascos de diluentes e as cânulas, e agitar suavemente os frascos de ACTILYSE para uniformizar a solução.

**Não agitar o frasco vigorosamente para evitar formação de espuma.**

## **INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO**

### **ADMINISTRAÇÃO ACELERADA (até 6 horas após o início dos sintomas)**

**Em pacientes com peso corpóreo  $\geq 65$  kg**

**DOSE TOTAL: 100 mg em 90 min.**

**1 – 2 minutos**

**15 mg**

Retirar 15 ml (15 mg) da solução de ACTILYSE do primeiro frasco de 50 mg, utilizando seringa estéril.

Iniciar a administração por via intravenosa, durante 1 a 2 minutos.

Reservar os 35 ml (35 mg) restantes para utilização posterior.

**30 minutos**

**50 mg**

Utilizar o segundo frasco.

Infundir por via intravenosa os 50 ml (50 mg) do segundo frasco durante 30 minutos.

**60 minutos**

**35 mg**

Retornar ao primeiro frasco.

Infundir por via intravenosa os 35 ml (35 mg) restantes do primeiro frasco durante 60 minutos.

## **INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO**

### **ADMINISTRAÇÃO ACELERADA (até 6 horas após IAM)**

**Em pacientes com peso corpóreo <65 kg**

**DOSE TOTAL: 15 mg + 0,75 mg/kg + 0,50 mg/kg (até 100 mg em 90 min.)**

**1 – 2 minutos**

**15 mg**

Retirar 15 ml (15 mg) da solução de ACTILYSE do primeiro frasco de 50 mg, utilizando seringa estéril.

Iniciar a administração por via intravenosa, durante 1 a 2 minutos.

**30 minutos**

**0,75 mg/kg (não exceder 50 mg)**

**Infundir por via intravenosa durante 30 minutos.**

**60 minutos**

**0,50 mg/kg (não exceder 35 mg)**

**Infundir por via intravenosa durante 60 minutos.**

## **INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO**

### **ADMINISTRAÇÃO CONVENCIONAL (entre 6 e 12 horas após o início dos sintomas)**

**100 mg durante 3 horas**

**1 – 2 minutos**

**10 mg**

Retirar 10 ml (10 mg) da solução de ACTILYSE do primeiro frasco de 50 mg, utilizando seringa estéril.

Iniciar a administração por via intravenosa, durante 1 a 2 minutos.

**60 minutos**

**50 mg**

Infundir por via intravenosa os 50 ml (50 mg) do segundo frasco, durante 60 minutos.

**120 minutos**

**40 mg**

Infundir por via intravenosa os 40 ml (40 mg) do segundo frasco, durante 120 minutos.

## **EMBOLIA PULMONAR**

**DOSE TOTAL: 100 mg**

**1 – 2 minutos**

**10 mg**

Retirar 10 ml (10 mg) da solução de ACTILYSE do primeiro frasco de 50 mg, utilizando seringa estéril.

Iniciar a administração por via intravenosa, durante 1 a 2 minutos.

**120 minutos**

**90 mg**

Infundir por via intravenosa os 90 ml (90 mg) restantes durante 120 minutos.

## **ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO AGUDO**

**DOSE TOTAL: 0,9 mg/kg**

**DOSE MÁXIMA DE 90 mg**

**1 – 2 minutos**

**10% da DOSE TOTAL**

Retirar 10% da DOSE TOTAL de ACTILYSE utilizando seringa estéril.

Iniciar a administração por via intravenosa, durante 1 a 2 minutos.

**60 minutos**

**90 % da DOSE TOTAL**

Infundir por via intravenosa os 90% restantes da DOSE TOTAL durante 60 minutos.

## **ATENÇÃO**

- ACTILYSE não deve ser administrado concomitantemente com outras drogas, através do mesmo frasco de infusão, ou através do mesmo acesso venoso (nem mesmo com a heparina).
- Evitar o uso de cateteres rígidos.
- Não se devem administrar doses superiores a 100 mg de ACTILYSE.
- Evitar injeções intramusculares durante o tratamento com ACTILYSE.
- Evitar manipulações desnecessárias do paciente.

## **SEMPRE QUE HOUVER REPERFUSÃO**

Existirá a possibilidade de arritmias. As arritmias de reperfusão são freqüentemente benignas e autolimitadas.

Continuar a monitorizar o paciente quanto a:

- alterações hemodinâmicas
- hipotensão
- progressão da insuficiência cardíaca
- dor torácica