Boehringer Ingelheim

ACTILYSE®

alteplase

Pó liofilizado injetável – 10 mg/10 ml
Pó liofilizado injetável – 20 mg/20 ml
Pó liofilizado injetável – 50 mg/50 ml

ACTILYSE PROFISSIONAL

Actilyse®
alteplase

APRESENTAÇÃO
Pó liofilizado injetável frasco-ampola com 10 mg + diluente, ou 20 mg + diluente, ou 50 mg + diluente

USO INTRAVENOSO
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

ACTILYSE 10 mg/10 ml: cada frasco-ampola contém 10 mg de alteplase ou 10 ml de água para injetaveis
ACTILYSE 20 mg/20 ml: cada frasco-ampola contém 20 mg de alteplase ou 20 ml de água para injetaveis
ACTILYSE 50 mg/50 ml: cada frasco-ampola contém 50 mg de alteplase ou 50 ml de água para injetaveis
Cada ml da solução reconstituída contém: 1 mg de alteplase e excipientes arginina, ácido fosfórico, polissorbato 80 e água para injetaveis

1. INDICAÇÕES
ACTILYSE é indicado para o:
- Tratamento fibrinolítico do infarto agudo do miocárdio
- Tratamento trombolítico da embolia pulmonar aguda maciça com instabilidade hemodinâmica
- Tratamento trombolítico do acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico agudo.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
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-hidroxibutirato-desidrogenase foi reduzida. A função ventricular global, assim como a contratilidade da parede muscular da região, foram menos danificadas que em pacientes não submetidos à 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 significantemente 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.[1]
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/beneficio do alteplase desfavorável.

1. Meier DH. Expert report on the clinical documentation for alteplase in stroke, intravenous medication, updated version: 22.01.99.

2. Schmidt W. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue type plasminogen activator (rt-PA) in treatment of acute massive pulmonary embolism.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

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 intravenosa, 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. Devido à especificidade relativa de ACTILYSE pela fibrina, uma dose de 100 mg promove uma modesta diminuição nos níveis de fibrinogênio circulante, para cerca de 60% em 4 horas, 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 acentuada e prolongada no nível de fibrinogênio circulante é observada somente em alguns pacientes.

Farmacocinética

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 $t_{1/2}$-alfa 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ACTILYSE não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao princípio ativo, à gentamicina (resíduo do processo de fabricação) ou a qualquer componente da fórmula, em qualquer indicação. Assim como todos os agentes trombolíticos, de maneira geral e em todas as indicações, 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 tratamento anticoagulante oral efetivo (por exemplo, varfarina sódica; INR >1,3 – vide Advertências e Precauções – hemorragia);
- histórico de danos ao sistema nervoso central (por exemplo, neoplasia, aneurisma, cirurgia intracraniana ou espinhal);
- histórico, evidência ou suspeita de hemorragia intracraniana, incluindo hemorragia subaracnoidea;
- hipertensão arterial grave não controlada;
- cirurgia de grande porte ou traumatismo grave nos últimos 10 dias (inclusive traumatismo associado ao infarto agudo do miocárdio, traumatismos recentes na cabeça ou crânio);
- ressuscitação cardiopulmonar prolongada ou traumática (>2 minutos), parto nos últimos 10 dias, punção recente de um vaso sanguíneo não compressível (por exemplo, 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 gastrintestinal relatada nos últimos 3 meses;
- aneurisma arterial, malformações arteriais/venosas;
- neoplasia com alto risco de sangramento.

Nos casos de **infarto agudo do miocárdio e embolia pulmonar**, é contraindicado:

- 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 3 horas.

Nos casos de **acidente vascular cerebral isquêmico** agudo, é contraindicado:

- 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^3
- pressão sistólica >185 mm Hg, pressão diastólica >110 mm Hg ou necessidade de terapêutica agressiva (medicação i.v.) para reduzir a pressão arterial a esses limites;
- glicemia <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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Precauções para o tratamento de infarto agudo do miocárdio, embolia pulmonar aguda e acidente vascular cerebral isquêmico agudo:

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 de sua administração estejam disponíveis equipamento e medicação padrão para ressuscitação em todas as circunstâncias.

- **hipersensibilidade:** não foi observada formação de anticorpos para a molécula de alteplase após o tratamento. Não há experiência sistemática com a readministração de ACTILYSE. Reações anafilactoides associadas à administração de ACTILYSE são raras e podem ser causadas por hipersensibilidade ao alteplase, à gentamicina (resíduo do processo de fabricação) ou a qualquer um dos excipientes. O lacre do frasco com o pó liofilizado é de borracha natural (um derivado do látex), que pode causar reações alérgicas. Se ocorrer reação anafilactoide, a injeção deve ser interrompida e deve ser iniciado tratamento apropriado.
Recomenda-se monitorização principalmente de pacientes que estejam recebendo concomitantemente inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA, vide Reações Adversas).

- **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 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.

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 biópsias, punção de vasos maiores e massagem cardíaca para reanimação;
- com condições de alto risco de hemorragia que não foram mencionadas no item Contraindicações.
- em tratamento com anticoagulante oral: o uso de ACTILYSE pode ser considerado se teste(s) apropriado(s) da atividade anticoagulante não mostrarem ação clinicamente relevante para o produto em questão.

Nos casos de infarto agudo do miocárdio e embolia pulmonar aguda, deve-se observar ainda:
- 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:
- **arritmias:** a trombólise coronariana pode gerar arritmia de reperfusão. A arritmia de reperfusão pode levar à parada cardíaca, ser fatal e pode requerer tratamento antiarrítmico convencional.
- **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 estenose mitral ou fibrilação atrial.

Nos casos de acidente vascular cerebral isquêmico agudo, deve-se observar ainda:
O tratamento deve ser realizado sob responsabilidade de um médico com experiência em atendimento neurológico. Para confirmar a indicação de tratamento, medidas de diagnóstico remoto podem ser consideradas apropriadas (vide Indicações – Tratamento trombolítico do AVC isquêmico agudo).
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 infartada. Isso ocorre principalmente nos seguintes casos:
- todas as situações listadas no item Contraindicações e, em geral, todas as situações que envolvam alto risco de hemorragia;
- pequenos aneurismas de vasos cerebrais assintomáticos;
- início tardio do tratamento;
- pacientes pré-tratados com ácido acetilsalicílico (AAS) têm um risco maior 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 depois de 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 arterial 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 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 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 glicemia <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.

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

Fertilidade, gravidez e lactação

Fertilidade: os dados clínicos sobre a fertilidade não estão disponíveis para ACTILYSE. Estudos pré-clínicos realizados com alteplase não mostraram efeito adverso sobre a fertilidade.

Gravidez: existem dados limitados com o uso de ACTILYSE em mulheres grávidas.
Estudos pré-clínicos realizados com alteplase em doses maiores do que as doses humanas exibiram imaturidade fetal e/ou embriotoxicidade, secundária à atividade farmacológica conhecida do fármaco. O alteplase não é considerado teratogênico.
Nos casos de doenças agudas com risco à vida, deve-se avaliar a relação risco/benefício.

Lactação: não se sabe se o alteplase é excretado no leite humano.

ACTILYSE está classificado na categoria de risco C na gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. 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 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C), protegido da luz. O prazo de validade de ACTILYSE é de 24 meses a partir da data de fabricação.
Após preparo manter em geladeira por até 24 horas, ou por até 8 horas fora da geladeira, sob temperaturas abaixo de 30 ºC. 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 não devem ultrapassar 24 horas a 2-8 ºC.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
O pó liofilizado é branco a amarelo-claro. A solução reconstituída é límpida de incolor a amarelo-claro.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Inspecionar visualmente quanto a partículas e coloração.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Preparo da solução
Dissolver o conteúdo de um frasco de ACTILYSE liofilizado (10 mg ou 20 mg ou 50 mg) com água para injetaveis esterilizada (10 ml ou 20 ml ou 50 ml respectivamente) em condições assépticas, para obter uma concentração final de 1 mg de alteplase por ml, utilizando a cânula de transferência que está incluída na embalagem de ACTILYSE 20 mg/20 ml e 50 mg/50 ml, ou uma seringa estéril para ACTILYSE 10 mg/10 ml.

Frasco de ACTILYSE	10 mg	20 mg	50 mg
Volume de diluição (água para injetaveis)	10 ml	20 ml	50 ml
Concentração final	1 mg/1 ml	1 mg/1 ml	1 mg/1 ml

Ao reconstituir o produto com a respectiva quantidade de pó e solvente, a mistura só deve ser levemente agitada até sua completa dissolução, devendo-se evitar qualquer agitação vigorosa para impedir a formação de espuma.
A solução pode ser posteriormente diluída com solução estéril de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para injeção até uma concentração mínima de 0,2 mg/ml, já que a ocorrência de turbidez da solução reconstituída não pode ser evitada.

Não se recomenda 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, 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).

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

Tratamento de infarto agudo 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, seguida 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, seguida 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 100 mg no total nas próximas 3 horas.

Em pacientes com peso 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 adjunta no IAM: 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)
Quando possível, o diagnóstico deve ser confirmado por meio de testes objetivos, tais como angiografia pulmonar ou procedimentos não invasivos, como cintilografia pulmonar. 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 adjunta 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 AVC isquêmico agudo
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 precocemente possível em até 3 horas após o início dos sintomas. O efeito do tratamento é tempo-dependente; portanto, o tratamento precoce aumenta a probabilidade de uma evolução favorável.

Terapêutica adjunta no AVC isquêmico agudo: 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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A reação adversa mais frequente associada ao 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 sanguíneos danificados;
- hemorragia interna em qualquer local ou cavidade corpórea.

Sintomas neurológicos hemorrágicos intracranianos como sonolência, afasia, hemiparesia e convulsão podem estar associados.
A classificação embolia gordurosa, 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 os perfis 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.
Náuseas e vômitos também podem ocorrer como sintomas do infarto do miocárdio.

- Reações muito comuns (>1/10): hemorragia, como hematoma. Especificamente no tratamento do acidente vascular cerebral isquêmico agudo: hemorragia intracraniana, como hemorragia cerebral e subaracnoidea, hematoma cerebral e intracraniano, acidente vascular hemorrágico, transformação hemorrágica de acidente vascular cerebral
- Reações comuns (>1/100 e <1/10): hemorragia gastrintestinal, como hemorragia gástrica, hemorragia de úlcera gástrica, hemorragia retal, hematêmese, melena, hemorragia bucal, equimose; hemorragia urogenital, como hematúria, hemorragia do trato urinário; hemorragia no local da injeção, hemorragia no local da punção, como hemorragia e hematoma no local do cateter. Especificamente no tratamento do infarto agudo do miocárdio e embolia pulmonar: hemorragia intracraniana, como hemorragia cerebral e subaracnoidea, hematoma cerebral e intracraniano, acidente vascular hemorrágico, transformação hemorrágica de acidente vascular cerebral.
- Reações incomuns (>1/1000 e <1/100): hemorragia do trato respiratório, como hemorragia faríngea, hemoptise, epistaxis; sangramento gengival; hipotensão. Especificamente no tratamento do infarto agudo do miocárdio: arritmias de reperfusão, como arritmia, extrassístole, fibrilação atrial, bloqueio atrioventricular de primeiro grau a total, bradicardia, taquicardia, arritmia ventricular, fibrilação ventricular, taquicardia ventricular (ocorre em relação temporal próxima ao tratamento com ACTILYSE).
- Reações raras (>1/10.000 e <1.000): reações anafilactoides (que geralmente são leves, mas podem causar risco de vida em casos isolados), podem aparecer como *rash*, urticária, broncoespasmo, edema angioneurótico, hipotensão, choque ou qualquer outro sintoma associado à hipersensibilidade; caso ocorram, deve-se iniciar terapêutica convencional antialérgica; uma parcela relativamente grande desses pacientes estava recebendo concomitantemente inibidores da ECA; 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); hemorragia ocular; hemorragia pericárdica; embolia que pode levar às correspondentes consequências nos órgãos envolvidos, sangramento de órgãos parenquimatosos, como hemorragia hepática, hemorragia pulmonar; náusea, hemorragia retroperitoneal, como hematoma retroperitoneal.
- Reações com frequência desconhecida: vômitos; aumento da temperatura corpórea (febre); embolia gordurosa que pode levar às correspondentes consequências nos órgãos envolvidos; transfusão.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Apesar de relativa especificidade para a fibrina, pode ocorrer, em caso de superdosagem, uma nítida diminuição das concentrações plasmáticas de fibrinogênio e de outros componentes da coagulação sanguínea. 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.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS-1.0367.0049
Farm. Resp.: Dímitra Apostolopoulou – CRF-SP nº 08828

Importado por:
Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.
Rod. Régis Bittencourt, km 286
Itapecerica da Serra – SP
CNPJ 60.831.658/0021-10
Indústria Brasileira

SAC 0800 701 6633

Fabricado por:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Biberach an der Riss - Alemanha

Uso restrito a hospitais
Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 06/02/2013.

20120904
I13-00

INSTRUÇÕES PARA ADMINISTRAÇÃO

Antes de administrar ACTILYSE, avaliar as contraindicações descritas na bula. Nos casos de acidente vascular cerebral isquêmico agudo, devem-se observar ainda as contraindicações complementares também descritas na bula.

Preparo da solução para uso - ACTILYSE 10 mg/10 ml:
1. Reconstituir a dosagem necessária imediatamente antes de administrar.
2. Transferir todo o diluente com a ajuda da seringa para o frasco contendo ACTILYSE.
Após a transferência, agitar suavemente o frasco de ACTILYSE para uniformizar a solução.
Não agitar o frasco vigorosamente para evitar formação de espuma.

Preparo da solução para uso - ACTILYSE 20 mg/20 ml ou 50 mg/50 ml:
1. Reconstituir a dosagem necessária imediatamente antes de administrar.
2. Retirar a proteção de uma das extremidades das cânulas para inseri-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 ≥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 o início dos sintomas)

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, 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 primeiro 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. A arritmia de reperfusão pode levar à parada cardíaca, ser fatal e pode requerer tratamento antiarrítmico convencional.
Continuar a monitorizar o paciente quanto a:

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