

029/CNFV/DFV/DNFD  
28 de abril de 2017

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

  
De: **MAGISTRA JENNY E. VERGARA S.**  
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



**COMUNICADO**

**ACCIONES CORRECTIVAS Y PREVENTIVAS (CAPAS) DEL PRODUCTO ACTILYSE®  
(ALTEPLASA), POR PROBLEMA DURANTE LA RECONSTITUCIÓN.**

**EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD PROCEDE A COMUNICAR LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:**

Se ha recibido comunicaciones por parte del Laboratorio Boehringer Ingelheim, indicando resultados de la investigación realizada por el Laboratorio y la actualización de acciones correctivas y preventivas para el uso del producto Actilyse® (Alteplasa) 50 mg , polvo liofilizado para solución inyectable, con Registro Sanitario en Panamá N° 88173, por problemas detectados durante la reconstitución del producto.

El Actilyse® (Alteplasa) es un activador del plasminógeno humano recombinante/ rt-PA, indicado para el tratamiento trombolítico en infarto agudo al miocardio, tratamiento trombolítico de la embolia pulmonar aguda con inestabilidad hemodinámica y tratamiento trombolítico del accidente cerebrovascular isquémico agudo.

El Laboratorio Boehringer Ingelheim emite tres comunicados a la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, en la cual hace referencia a un incremento de notificaciones relacionado a una situación durante la reconstitución del producto Actilyse® (Alteplasa), sin reportes de notificaciones en Panamá, donde se describe que los tapones de goma son empujados al interior del vial durante la reconstitución, resaltando un volumen mayor de quejas en la presentación de 50 mg.

**Descripción del Problema.**

Desde el 2016, el Laboratorio Boehringer Ingelheim ha recibido un incremento de notificaciones técnicas del producto Actilyse® (Alteplasa) 50 mg, en la que se describe que el tapón de goma es empujado al interior del vial durante la reconstitución, lo que vuelve al vial inutilizable y requiere que el paciente sea tratado con un nuevo vial.

El laboratorio fabricante menciona que a lo largo de los años se había reportado un número bajo de notificaciones relacionadas a que los tapones de goma son empujados al interior del vial para las tres presentaciones del producto; observándose un mayor índice de notificaciones para este problema en la concentración de 50 mg a comparación de las otras.

El número de notificaciones reportadas en el año 2016 fueron originadas de países de Suramérica, Europa y Asia, descritos en la siguiente tabla.

**Tabla 1:** Países que reportaron notificaciones en el 2016.

Países	Número de notificaciones por país
Brasil	14
Australia	11
Alemania	11
Gran Bretaña	10
Chile	9
Finlandia	7
Taiwán	6
China, Corea	5
Austria, Suecia, Israel	2
Suiza, México, España, Portugal, Francia, Dinamarca, Noruega, Estonia, Serbia, Polonia	1

### **Resultado de la Investigación.**

De acuerdo con la investigación llevada a cabo por el Laboratorio, el problema no puede ser atribuido a una principal causa raíz, sino que está relacionada a una combinación de factores siendo los siguientes:

Fuerza de sellado con tapa metálica en la línea de llenado aséptica: la fuerza de presión de la tapa en el vial durante el proceso de sellado con tapa metálica es significativamente mayor par el producto procesado en una de las dos líneas de llenado asépticas, dando como resultado una fuerza mayor con la que la tapa sostiene el tapón de goma del vial.

Robustez de siliconización de la cánula de transferencia: la siliconización de la cánula de transferencia pudo no ser suficiente, ya que pruebas realizadas mostraron que una cánula no siliconizada lo suficiente necesita una fuerza significativamente mayor para perforar el tapón de goma o lograr que el tapón de goma sea empujado dentro del vial.

Instrucciones de uso para reconstitución con cánula de transferencia: estudios del factor humano revelaron que el tapón de goma puede ser empujado dentro del vial durante la reconstitución con la cánula de transferencia si la dirección de la cánula es angular (no se encuentra completamente vertical) o si de punción no se localiza en el centro del tapón de goma.

### **Acciones Correctivas y Preventivas (ACPA).**

Con base a los resultados de la investigación de la causa raíz, Boehringer Ingelheim definió las siguientes acciones correctivas y preventivas (ACPA):

Ajustar la fuerza de sellado de la tapa metálica en una línea de llenado aséptica: ajustando la fuerza de presión de la tapa del vial en la línea de llenado aséptica con una fuerza inferior de sellado de la tapa metálica.

Robustez de la siliconización de la cánula de transferencia: se desarrollará un aprueba de siliconización para los lotes de la cánula de transferencia y un proceso de siliconización automatizado.

Desarrollo de instrucciones adicionales para sitios de comercialización: se desarrollarán instrucciones de uso para la reconstitución con la cánula de transferencia más detallada.

### **Conclusión de la Investigación.**

Con base a todas las medidas descritas por el Laboratorio Boehringer Ingelheim para el producto Actilyse® (Alteplasa), se espera que se reduzca el número notificaciones gradualmente, recordando que si el tapón de goma es empujado dentro del vial, no se debe administrar el producto.

**Acciones a Ejecutar por parte de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas.**

- Comunicar ésta información de seguridad a los profesionales de la salud y publicar a través de la sección de notas de seguridad de medicamentos del sitio web del Ministerio de Salud (<http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>).
- Dar seguimiento a los resultados de la investigación realizada por el fabricante sobre la identificación de la causa raíz del problema y la acciones correctivas y preventivas adoptadas.

**Recomendaciones.**

Por todo lo anterior el Centro Nacional de Farmacovigilancia recomienda a los profesionales de la salud tomar en consideración la información emitida en este comunicado y recordar que ante una sospecha de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y/o terapéuticas a medicamentos reportarlas al Centro Nacional de Farmacovigilancia al Telefax: 512-9404 o al correo electrónico [fvigilancia@minsa.gob.pa](mailto:fvigilancia@minsa.gob.pa)

-----última línea-----FN