

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metalyse 8.000 unidades polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 8.000 unidades (40 mg) de tenecteplasa.

Cada jeringa precargada contiene 8 ml de disolvente.

La solución reconstituida contiene 1.000 unidades (5 mg) de tenecteplasa por ml.

La potencia de la tenecteplasa se expresa en unidades (U), utilizando un patrón de referencia que es específico para tenecteplasa y no es comparable con las unidades utilizadas para otros fármacos trombolíticos.

La tenecteplasa es un activador del plasminógeno específico para la fibrina producido mediante la técnica del ADN recombinante, utilizando una línea celular ovárica de hámster chino.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

El polvo es blanco o blanquecino.

El disolvente es transparente e incoloro.

La preparación reconstituida es una solución clara e incolora o ligeramente amarilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Metalyse está indicado en adultos para el tratamiento trombolítico de sospecha de infarto de miocardio con elevación ST persistente o Bloqueo reciente del Haz de Rama izquierda, en las 6 horas siguientes a la aparición de los síntomas del infarto agudo de miocardio (IAM).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Metalyse debe ser prescrito por médicos expertos en la administración de tratamiento trombolítico y con medios para monitorizar esta administración.

El tratamiento con Metalyse debe iniciarse lo antes posible, después de la aparición de los síntomas.

Metalyse debe administrarse en función del peso corporal, con una dosis máxima de 10.000 unidades (50 mg de tenecteplasa). El volumen requerido para administrar la dosis correcta puede calcularse a partir del siguiente esquema:

Categoría de peso corporal del paciente (kg)	Tenecteplasa (U)	Tenecteplasa (mg)	Volumen correspondiente de solución reconstituida (ml)
< 60	6.000	30	6
≥ 60 a < 70	7.000	35	7
≥ 70 a < 80	8.000	40	8
≥ 80 a < 90	9.000	45	9
≥ 90	10.000	50	10
Ver sección 6.6.: Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones			

Ancianos (≥ 75 años)

Metalyse se debe administrar con precaución en ancianos (≥ 75 años) ya que tienen un mayor riesgo de hemorragia (ver información sobre hemorragia en sección 4.4 y en el estudio STREAM en sección 5.1).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Metalyse en niños (menores de 18 años). No se dispone de datos.

Forma de administración

La dosis requerida debe administrarse como bolo intravenoso único en aproximadamente 10 segundos.

Puede utilizarse un circuito intravenoso pre-existente exclusivo para la administración de Metalyse en solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). Metalyse es incompatible con soluciones de glucosa.

No debe añadirse ningún otro medicamento a la solución inyectable.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Tratamiento coadyuvante

De acuerdo con las guías actuales, debe administrarse tratamiento antitrombótico coadyuvante con inhibidores plaquetarios y anticoagulantes para el tratamiento de pacientes con infarto de miocardio con elevación de ST.

Para intervención coronaria ver sección 4.4.

Se ha utilizado heparina no fraccionada y enoxaparina como tratamiento antitrombótico coadyuvante en ensayos clínicos con Metalyse.

Debe iniciarse el tratamiento con ácido acetilsalicílico lo antes posible tras la presentación de los síntomas y debe continuarse durante toda la vida a menos que esté contraindicado.

4.3 Contraindicaciones

Metalyse no debe ser administrado a pacientes con historia de reacción anafiláctica (i.e. con peligro para la vida) a cualquier de los componentes (i.e. tenecteplasa o cualquier excipiente) o a la gentamicina (una

sustancia residual del proceso de fabricación). Si de todos modos el tratamiento con Metalyse se considera necesario, se debe disponer inmediatamente de mecanismos de reanimación por si fuera necesario.

Además, como el tratamiento trombolítico se asocia a un mayor riesgo de hemorragia, Metalyse está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Trastorno hemorrágico significativo actual o durante los últimos 6 meses
- Pacientes que reciben tratamiento efectivo con anticoagulantes orales, p. ej., warfarina sódica (INR > 1,3) (ver sección 4.4, subsección “Hemorragia”).
- Historia de lesión del sistema nervioso central (por ej., neoplasma, aneurisma, cirugía intracraneal o espinal)
- Diátesis hemorrágica conocida
- Hipertensión no controlada grave
- Cirugía mayor, biopsia de un órgano parenquimatoso o traumatismo significativo durante los últimos 2 meses (incluyendo cualquier traumatismo asociado con el IAM actual)
- Traumatismo reciente de la cabeza o el cráneo
- Reanimación cardiopulmonar prolongada (> 2 minutos) durante las últimas 2 semanas
- Pericarditis aguda y/o endocarditis bacteriana subaguda
- Pancreatitis aguda
- Disfunción hepática grave, incluyendo fallo hepático, cirrosis, hipertensión portal (varices esofágicas) y hepatitis activa
- Úlcera péptica activa
- Aneurisma arterial y malformación arterial/venosa conocida
- Neoplasma con riesgo aumentado de hemorragia
- Cualquier historia conocida de ictus hemorrágico o ictus de origen desconocido
- Historia conocida de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio (AIT) en los 6 meses anteriores
- Demencia

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Intervención coronaria

Si está programada una intervención coronaria percutánea (ICP) de acuerdo a las guías actuales de tratamiento, no se debe administrar tenecteplasa (ver sección 5.1 estudio ASSENT-4).

Los pacientes que no se pueden someter a una ICP primaria en 1 hora tal y como se recomienda en las guías y que reciben tenecteplasa como tratamiento de recanalización coronaria primaria deben ser trasladados sin demora a un centro habilitado para intervención coronaria para angiografía e intervención coronaria adyuvante a tiempo en 6-24 horas o antes si el médico lo indica (ver sección 5.1 Estudio STREAM).

Hemorragia

Durante el tratamiento con tenecteplasa la complicación más común detectada es la hemorragia. Puede contribuir a esta hemorragia la administración concomitante de heparina como anticoagulante. Como durante el tratamiento con tenecteplasa se produce lisis de fibrina, puede producirse hemorragia en el sitio de punción reciente. Por lo tanto, el tratamiento trombolítico requiere cuidadosa atención de todos los posibles puntos de hemorragia (incluyendo puntos de inserción de catéteres, puntos de punción arterial o venosa, zonas de corte y sitios de punción con aguja). Durante el tratamiento con tenecteplasa debe evitarse el uso de catéteres rígidos, las inyecciones intramusculares y la manipulación innecesaria del paciente.

Las hemorragias observadas con mayor frecuencia se produjeron en el sitio de inyección, y ocasionalmente se observó hemorragia genitourinaria y gingival.

Si se produce una hemorragia grave, en particular hemorragia cerebral, debe suspenderse de inmediato la administración simultánea de heparina. Debe considerarse la administración de protamina si se ha administrado heparina durante las 4 horas precedentes al inicio de la hemorragia. En los pocos pacientes que no respondan a estas medidas conservadoras, puede estar indicada una administración cautelosa de

perfusiones. Debe considerarse la perfusión de crioprecipitados, plasma fresco congelado y plaquetas, con una reevaluación clínica y de laboratorio después de cada administración. Con la perfusión de crioprecipitados es deseable obtener un nivel de fibrinógeno de 1g/l. Los fármacos antifibrinolíticos estarán disponibles como última alternativa. En las siguientes condiciones el riesgo del tratamiento con tenecteplasa puede verse incrementado y debe ponderarse frente a los beneficios previstos:

- Presión arterial sistólica > 160 mm Hg
- Enfermedad cerebrovascular
- Hemorragia gastrointestinal o genitourinaria reciente (durante los últimos 10 días)
- Elevada probabilidad de trombo cardiaco en el ventrículo izquierdo, por ej., estenosis mitral con fibrilación auricular
- Cualquier inyección intramuscular reciente conocida (durante los últimos 2 días)
- Edad avanzada, por ej., mayor de 75 años
- Bajo peso corporal < 60 kg.
- Pacientes que reciben anticoagulantes orales: el uso de Metalyse se puede considerar cuando la dosis o el tiempo desde la última toma de tratamiento anticoagulante hace improbable que haya una eficacia residual y si las pruebas de actividad anticoagulante apropiadas para los correspondientes medicamentos no muestran actividad clínicamente relevante sobre el sistema de coagulación (p. ej., $INR \leq 1,3$ para antagonistas de la vitamina K u otras pruebas pertinentes para otros anticoagulantes orales que estén dentro del correspondiente límite superior de la normalidad).

Arritmias

La trombolisis coronaria puede dar lugar a arritmias asociadas a la reperfusión. Se recomienda tener disponible un tratamiento antiarrítmico para la bradicardia y/o taquiarritmia ventricular (marcapasos, desfibrilador) cuando se administre tenecteplasa.

Antagonistas GPIIb/IIIa

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

Hipersensibilidad/Re-administración

No se ha observado formación sostenida de anticuerpos a tenecteplasa tras el tratamiento. Sin embargo, no se dispone de experiencia sistemática en la re-administración de tenecteplasa. Tenecteplasa debe administrarse con precaución a individuos con hipersensibilidad conocida (distinta a reacciones anafilácticas) al principio activo, cualquier excipiente o a la gentamicina (sustancia residual del proceso de fabricación). Si se produce una reacción anafilactoide, debe interrumpirse inmediatamente la inyección y debe iniciarse un tratamiento adecuado. En cualquier caso, no debe re-administrarse la tenecteplasa antes de la valoración de los factores hemostáticos tales como, el fibrinógeno, el plasminógeno y la $\alpha 2$ -antiplasmina.

Población pediátrica

Metalyse no está recomendado para uso en niños (menores de 18 años) debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacción con tenecteplasa y los medicamentos administrados habitualmente en pacientes con IAM. No obstante, el análisis de datos de más de 12.000 pacientes tratados durante las Fases I, II y III no reveló interacciones clínicas importantes con medicamentos utilizados habitualmente en pacientes con IAM y administrados simultáneamente con tenecteplasa.

Los medicamentos que afectan a la coagulación o aquellos que alteran la función plaquetaria (p.ej. ticlopidina, clopidogrel, heparinas de bajo peso molecular (LMWH)) pueden aumentar el riesgo de hemorragia antes, durante o después del tratamiento con tenecteplasa.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de Metalyse en mujeres embarazadas. Los datos preclínicos obtenidos con tenecteplasa mostraron hemorragias con mortalidad secundaria de los animales madre debido a la actividad farmacológica conocida del principio activo y en algunos casos se produjo aborto y reabsorción del feto (efectos solo observados con una administración repetida de la dosis). Tenecteplasa no se considera teratogénica (ver sección 5.3).

Se debe valorar el beneficio del tratamiento frente a los riesgos potenciales en caso de infarto de miocardio durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la tenecteplasa se excreta en la leche materna. Se debe evitar la lactancia durante las primeras 24 horas después del tratamiento trombolítico.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos ni preclínicos en fertilidad con tenecteplasa (Metalyse).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La hemorragia es una reacción adversa muy frecuente asociada al uso de la tenecteplasa. El tipo de hemorragia es principalmente superficial en el sitio de inyección. Frecuentemente se han observado casos de equimosis que, normalmente, no requieren ninguna acción específica. Se han descrito muerte e incapacidad permanente en pacientes que han presentado ictus (incluyendo hemorragia intracraneal) y otros episodios graves de hemorragia.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican según la frecuencias y según la clasificación por órganos y sistemas 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).

Tabla 1. Muestra las frecuencias de las reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras	Reacción anafilactoide (incluyendo exantema, urticaria, broncoespasmo, edema laríngeo)
Trastornos del sistema nervioso	
Poco frecuentes	Hemorragia intracraneal (como hemorragia cerebral, hematoma cerebral, ictus hemorrágico, transformación hemorrágica del ictus, hematoma intracraneal, hemorragia subaracnoidea) incluyendo síntomas asociados como somnolencia, afasia, hemiparesia, convulsiones
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Hemorragia en el ojo
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	La aparición de arritmias de reperfusión (como asistolia, arritmia idioventricular acelerada, arritmia, extrasístoles, fibrilación auricular, bloqueo auriculo-ventricular de primer grado a bloqueo auriculo-ventricular completo, bradicardia, taquicardia, arritmia ventricular, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular) guarda una estrecha relación temporal con el tratamiento con tenecteplasa. Las arritmias de reperfusión pueden conducir a un paro cardíaco, pueden ser una amenaza para la vida y pueden necesitar el uso de tratamiento antiarrítmico convencional
Raras	Hemorragia del pericardio
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Hemorragia
Raras	Embolia (embolización trombótica)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Epistaxis
Raras	Hemorragia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (como hemorragia gástrica, úlcera gástrica sangrante, hemorragia rectal, hematemesis, melena, hemorragia bucal)
Poco frecuentes	Hemorragia retroperitoneal (como hematoma retroperitoneal)
Frecuencia no conocida	Náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Equimosis
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Hemorragia urogenital (como hematuria, hemorragia en el tracto urinario)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Hemorragia en el lugar de inyección, hemorragia en el lugar de punción
Clasificación por órganos y sistemas	
Exploraciones complementarias	
Raras	Presión arterial disminuida
Frecuencia no conocida	Temperatura corporal aumentada

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuencia no conocida	Embolia grasa, lo cual puede conducir a las correspondientes consecuencias en los órganos afectados

Al igual que con otros agentes trombolíticos, se han descrito los siguientes acontecimientos como secuelas del infarto de miocardio y/o de la administración de trombolíticos:

- muy frecuentes: hipotensión, trastornos del ritmo y frecuencia cardíacos, angina de pecho
- frecuentes: isquemia recurrente, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, shock cardiogénico, pericarditis, edema pulmonar
- poco frecuentes: paro cardíaco, regurgitación de la válvula mitral, derrame pericárdico, trombosis venosa, taponamiento cardíaco, rotura del miocardio
- raras: embolia pulmonar

Estas reacciones cardiovasculares pueden suponer un riesgo para la vida y conducir a la muerte.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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 nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis puede existir un riesgo aumentado de hemorragia. Si se produce una hemorragia prolongada grave, puede considerarse un tratamiento sustitutivo (plasma, plaquetas), ver también sección 4.4.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antitrombóticos, enzimas; código ATC: B01A D11

Mecanismo de acción

La tenecteplasa es un activador recombinante del plasminógeno específico para la fibrina, derivado del t-PA natural por modificación en tres puntos de la estructura proteica. Se une al componente fibrina del trombo (coágulo sanguíneo) y convierte selectivamente el plasminógeno unido al trombo en plasmina, la cual degrada la matriz de fibrina del trombo. La tenecteplasa posee una mayor especificidad para la fibrina y una mayor resistencia a la inactivación por su inhibidor endógeno (IAP-1), en comparación con t-PA natural.

Efectos farmacodinámicos

Después de la administración de tenecteplasa, se ha observado un consumo de α 2-antiplasmina dosis-dependiente (el inhibidor de la plasmina de la fase fluida), con el consiguiente aumento en el nivel de producción de plasmina sistémica. Esta observación es concordante con el pretendido efecto de activación del plasminógeno. En estudios comparativos, se observó una reducción del fibrinógeno inferior al 15 % y una reducción del plasminógeno inferior al 25 %, en sujetos tratados con la dosis máxima de tenecteplasa (10.000 U, correspondientes a 50 mg), mientras que la alteplasa ocasionó una disminución de aproximadamente un 50 % en los niveles de fibrinógeno y plasminógeno. No se detectó una formación de anticuerpos clínicamente relevante a los 30 días.

Eficacia clínica y seguridad

Los datos de permeabilidad de los estudios angiográficos en Fases I y II sugieren que la tenecteplasa, administrada como bolo intravenoso único en sujetos con IAM, es eficaz en la disolución de los coágulos sanguíneos de la arteria relacionada con el infarto de forma dosis-dependiente.

ASSENT-2

Un estudio a gran escala de la mortalidad (ASSENT II) en aproximadamente 17.000 pacientes, mostró que la tenecteplasa es terapéuticamente equivalente a la alteplasa en la reducción de la mortalidad (6,2 % para ambos tratamientos, a 30 días, siendo 1,124 el límite superior del intervalo de confianza (IC) del 95 % para el riesgo relativo) y que el uso de tenecteplasa se asocia con una incidencia de hemorragias no intracraneales significativamente inferior (26,4 % vs. 28,9%, $p = 0,0003$). Esto se traduce en una necesidad de transfusiones significativamente inferior (4,3 % vs. 5,5%, $p = 0,0002$). La hemorragia intracraneal se produjo en una proporción del 0,93 % vs. 0,94 % para tenecteplasa y alteplasa, respectivamente.

La permeabilidad coronaria y los datos limitados de los resultados clínicos, mostraron que los pacientes con IAM, después de 6 horas de aparición de los síntomas, han sido tratados satisfactoriamente.

ASSENT-4

El estudio ASSENT-4 PCI se diseñó para poner de manifiesto si en 4.000 pacientes con infarto de miocardio extenso, el pre-tratamiento con dosis completas de tenecteplasa y un bolo único concomitante de hasta 4.000 UI de heparina no fraccionada, administrados previamente a una ICP primaria que debe realizarse en los 60-180 minutos posteriores, se obtienen mejores resultados que mediante la ICP primaria solamente. El estudio se detuvo prematuramente con 1.667 pacientes aleatorizados, debido a una mortalidad numérica mayor en el grupo de la ICP facilitada que recibía tenecteplasa. La incidencia de la variable principal, siendo ésta la combinación de muerte o shock cardiogénico o insuficiencia cardíaca congestiva en 90 días, fue significativamente mayor en el grupo que recibía el tratamiento exploratorio de tenecteplasa seguido de ICP inmediata de rutina: 18,6% (151/810) en comparación con 13,4% (110/819) en el grupo que únicamente recibió ICP, $p=0,0045$. Esta diferencia significativa entre grupos, en cuanto al criterio de valoración primario a los 90 días, ya apareció a nivel intra-hospitalario y a los 30 días.

Numéricamente, todos los componentes de la variable clínica principal combinada eran favorables al tratamiento con ICP únicamente: muerte: 6,7% vs. 4,9% $p=0,14$; shock cardiogénico: 6,3% vs. 4,8% $p=0,19$; insuficiencia cardíaca congestiva: 12,0% vs. 9,2% $p=0,06$, respectivamente. Las variables secundarias, reinfarto y revascularización repetida de los vasos diana, aumentaron significativamente en el grupo pre-tratado con tenecteplasa: re-infarto: 6,1% vs. 3,7% $p=0,0279$; revascularización repetida de los vasos diana: 6,6% vs. 3,4% $p=0,0041$. Las siguientes reacciones adversas se presentaron con mayor frecuencia con el uso de tenecteplasa previamente a la ICP: hemorragia intracraneal: 1% vs. 0% $p=0,0037$; ictus: 1,8% vs. 0% $p<0,0001$; hemorragias mayores: 5,6% vs. 4,4% $p=0,3118$; hemorragias menores: 25,3% vs. 19,0% $p=0,0021$; transfusiones de sangre: 6,2% vs. 4,2% $p=0,0873$; cierre brusco del vaso: 1,9% vs. 0,1% $p=0,0001$.

Estudio STREAM

El estudio STREAM fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de una estrategia fármaco-invasiva frente a una estrategia de ICP primaria estándar en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación ST en las 3 horas siguientes al inicio de los síntomas y en los que era imposible realizar una ICP primaria en el plazo de una hora desde el primer contacto médico. La estrategia fármaco-invasiva consistió en un tratamiento fibrinolítico precoz con un bolo de tenecteplasa y tratamiento adicional con medicamentos antiagregantes plaquetarios y antitrombóticos seguido de angiografía en las siguientes 6-24 horas o intervención coronaria de rescate.

La población en estudio consistió en 1.892 pacientes aleatorizados por medio de un sistema de respuesta de voz interactivo. La variable principal, combinación de muerte o shock cardiogénico o insuficiencia cardíaca congestiva o reinfarto en 30 días, se observó en un 12,4% (116/939) en el brazo

fármaco-invasivo frente a un 14,3% (135/943) en el brazo de ICP primaria (riesgo relativo 0,86 (0,68-1,09)).

Los componentes individuales de la variable principal compuesta para la estrategia fármaco-invasiva frente a la ICP primaria se observaron con las siguientes frecuencias:

	Fármaco-invasivo (n=944)	ICP primaria (n=948)	p
Combinación de muerte, shock, insuficiencia cardíaca congestiva, reinfarto	116/939 (12,4%)	135/943 (14,3%)	0,21
Mortalidad por cualquier causa	43/939 (4,6%)	42/946 (4,4%)	0,88
Shock cardiogénico	41/939 (4,4%)	56/944 (5,9%)	0,13
Insuficiencia cardíaca congestiva	57/939 (6,1%)	72/943 (7,6%)	0,18
Reinfarto	23/938 (2,5%)	21/944 (2,2%)	0,74
Mortalidad cardíaca	31/939 (3,3%)	32/946 (3,4%)	0,92

La incidencia observada de hemorragias no-HIC mayor y menor fue similar en los dos grupos:

	Fármaco-invasivo (n=944)	ICP primaria (n=948)	p
Hemorragia no-HIC mayor	61/939 (6,5%)	45/944 (4,8%)	0,11
Hemorragia no-HIC menor	205/939 (21,8%)	191/944 (20,2%)	0,40

Incidencia de ictus totales y hemorragia intracraneal:

	Fármaco-invasivo (n=944)	ICP primaria (n=948)	p
Ictus totales (de todo tipo)	15/939 (1,6%)	5/946 (0,5%)	0,03*
Hemorragia intracranial	9/939 (0,96%)	2/946 (0,21%)	0,04**
Hemorragia intracranial después de modificar el protocolo reduciendo la dosis a la mitad en pacientes ≥ 75 años:	4/747 (0,5%)	2/758 (0,3%)	0,45

* Las incidencias en ambos grupos son las esperadas en pacientes STEMI tratados con fibrinolíticos o ICP primaria (como se observó en estudios previos).

** La incidencia en el grupo fármaco-invasivo es la esperada para fibrinólisis con tenecteplasa (como se observó en estudios previos).

Después de la reducción a la mitad de la dosis de tenecteplasa en pacientes ≥ 75 años no hubo más hemorragias intracraneales (0 de 97 pacientes) (95% IC: 0,0-3,7) frente a 8,1% (3 de 37 pacientes) (95% IC: 1,7-21,9) antes de la reducción de la dosis. Los límites del intervalo de confianza de las incidencias observadas antes y después de la reducción de la dosis se superponen.

En pacientes ≥ 75 años la incidencia observada de la eficacia en la variable principal combinada para la estrategia fármaco-invasiva y para la ICP primaria fue la siguiente: antes de la reducción de la dosis 11/37 (29,7%) (95% IC: 15,9-47,0) frente a 10/32 (31,3%) (95% IC: 16,1-50,0), después de la reducción de dosis: 25/97 (25,8%) (95% IC: 17,4-35,7) frente a 25/88 (24,8%) (95% IC: 19,3-39,0). En ambos grupos los límites del intervalo de confianza de las incidencias observadas antes y después de la reducción de la dosis se superponen.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

La tenecteplasa es una proteína recombinante activadora del plasminógeno, que se administra por vía intravenosa. Después de la administración intravenosa de un bolo de 30 mg de tenecteplasa en pacientes con infarto agudo de miocardio, la concentración plasmática inicialmente estimada fue de $6,45 \pm 3,60 \mu\text{g/mL}$ (media \pm DE). La fase de distribución representa del $31\% \pm 22\%$ al $69\% \pm 15\%$ (media \pm DE) del AUC total después de la administración de dosis en el rango de 5 a 50 mg.

En estudios en ratas con tenecteplasa marcada radioactivamente, se obtuvieron datos sobre la distribución tisular. El principal órgano en el que se distribuyó la tenecteplasa fue el hígado. Se desconoce si la tenecteplasa se une a las proteínas plasmáticas humanas y en qué medida. El tiempo medio de residencia (TMR) en el cuerpo es aproximadamente 1 h y el volumen medio (\pm DE) de distribución en el estado estacionario (V_{ss}) es de $6,3 \pm 2 \text{ L}$ a $15 \pm 7 \text{ L}$.

Biotransformación

La tenecteplasa se elimina de la circulación por unión a receptores específicos en el hígado, seguida de su catabolismo a péptidos pequeños. Sin embargo, la unión a receptores hepáticos es reducida si se compara con t-PA natural, dando como resultado una vida media prolongada.

Eliminación

Después de la inyección de un bolo intravenoso único de tenecteplasa, en pacientes con infarto agudo de miocardio, el antígeno tenecteplasa muestra una eliminación bifásica del plasma. En el rango de dosis terapéutica, en el aclaramiento de tenecteplasa no hay dependencia de dosis. La vida media dominante inicial es de $24 \pm 5,5$ (media \pm DE) min, la cual es cinco veces más prolongada que la del t-PA natural. La vida media terminal es de 129 ± 87 min y el aclaramiento plasmático es de $119 \pm 49 \text{ ml/min}$.

Un incremento del peso corporal tuvo como consecuencia un aumento moderado del aclaramiento de tenecteplasa y el aumento de edad tuvo como consecuencia una ligera reducción del aclaramiento. Por lo general, las mujeres presentan un aclaramiento menor que los hombres, pero esto puede explicarse por el peso corporal, que es generalmente inferior en las mujeres.

Linealidad/No linealidad

El análisis de linealidad de dosis basado en el AUC sugirió que tenecteplasa muestra una farmacocinética no-lineal en el rango de dosis estudiado, es decir, de 5 a 50 mg.

Insuficiencia renal y hepática

Debido a que la tenecteplasa se elimina a través del hígado, no es de esperar que la insuficiencia renal afecte a su farmacocinética. Esto está también sustentado por los datos en animales. Sin embargo, el efecto de la insuficiencia renal y hepática en la farmacocinética de tenecteplasa en humanos no ha sido específicamente investigado. En consecuencia, no hay ninguna guía para el ajuste de dosis de tenecteplasa en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La administración intravenosa de una dosis única en ratas, conejos y perros sólo produjo alteraciones dosis-dependientes y reversibles de los parámetros de la coagulación, con hemorragia local en el sitio de inyección, que se consideró como una consecuencia del efecto farmacodinámico de la tenecteplasa. Los estudios de toxicidad a dosis múltiples en ratas y perros, confirmaron las observaciones mencionadas anteriormente pero la duración del estudio se limitó a dos semanas por la formación de anticuerpos a la proteína humana tenecteplasa, que produjeron anafilaxia.

Los datos farmacológicos de seguridad en monos cynomolgus revelaron una disminución de la presión arterial seguida de alteraciones del ECG, pero éstas se produjeron con exposiciones que eran considerablemente superiores a la exposición clínica.

En relación con la indicación y la administración de una dosis única en humanos, los estudios de toxicidad reproductiva se limitaron a estudios de embriotoxicidad en conejos, como especies sensibles. La tenecteplasa indujo la muerte total de la descendencia durante el periodo embrionario medio. Cuando la tenecteplasa se administró durante el periodo embrionario medio o final, las hembras grávidas mostraron hemorragia vaginal en el día después de la primera dosis. La mortalidad secundaria se observó 1- 2 días después. No se dispone de datos en el periodo fetal.

Para esta clase de proteínas recombinantes no son de esperar mutagenicidad ni carcinogenicidad y no fueron necesarios estudios de genotoxicidad ni carcinogenicidad.

No se observó irritación local del vaso sanguíneo después de la administración intravenosa, intraarterial o paravenosa de la formulación final de tenecteplasa.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

L-arginina
Ácido fosfórico
Polisorbato 20.
Sustancia residual del proceso de fabricación: Gentamicina

Disolvente

Agua para inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Metalyse es incompatible con soluciones de glucosa para perfusión intravenosa.

6.3 Periodo de validez

Periodo de validez del envase para la venta

2 años

Solución reconstituida

Se ha demostrado una estabilidad química y física, en condiciones de uso, de 24 horas a 2-8°C y de 8 horas a 30°C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de almacenamiento en condiciones de uso, y las condiciones previas a la utilización son responsabilidad del usuario y, normalmente, no deben ser superiores a 24 horas a 2-8°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C. Mantener el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo I de 20 ml, con tapón de goma gris recubierto (B2-42) y cierre “flip-off”, conteniendo polvo para solución inyectable. Cada vial contiene 40 mg de tenecteplasa.

Jeringa de plástico de 10 ml precargada con 8 ml de disolvente.

Adaptador del vial estéril.

Aguja de un solo uso estéril.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Metalyse debe reconstituirse añadiendo el volumen total de agua para inyectables de la jeringa precargada al vial que contiene el polvo para inyectable.

1. Asegurar que se ha elegido el tamaño del vial adecuado según el peso corporal del paciente.

Categoría de peso corporal del paciente (kg)	Volumen de solución reconstituida (ml)	Tenecteplasa (U)	Tenecteplasa (mg)
< 60	6	6.000	30
≥ 60 a < 70	7	7.000	35
≥ 70 a < 80	8	8.000	40
≥ 80 a < 90	9	9.000	45
≥ 90	10	10.000	50

2. Verificar que el cierre del vial está todavía intacto.
3. Retirar el cierre “flip-off” del vial.
4. Retirar el cierre de la punta de la jeringa. Inmediatamente enroscar la jeringa precargada en el adaptador del vial e insertar el tapón del vial en el medio con la punta del adaptador.
5. Añadir el agua para inyectables al interior del vial empujando el émbolo de la jeringa hacia abajo lentamente para evitar la formación de espuma.
6. Reconstituir agitando suavemente.
7. La preparación reconstituida es una solución transparente, incolora o de color amarillo claro. Solo debe ser administrada una solución transparente y sin partículas.
8. Inmediatamente antes de administrar la solución, invertir el vial con la jeringa todavía insertada, de forma que la jeringa se encuentre debajo del vial.
9. Transferir el volumen adecuado de solución reconstituida de Metalyse a la jeringa, según el peso del paciente.
10. Desconectar la jeringa del adaptador del vial.
11. Metalyse debe administrarse al paciente por vía intravenosa, en aproximadamente 10 segundos. No debe administrarse en un circuito que contenga glucosa.
12. Debe desecharse la solución no utilizada.

Como alternativa, la reconstitución puede realizarse con la aguja que se incluye.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/169/005

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

Fecha de la primera autorización: 23/febrero/2001

Fecha de la última renovación: 23/febrero/2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metalyse 10.000 unidades polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 10.000 unidades (50 mg) de tenecteplasa.

Cada jeringa precargada contiene 10 ml de disolvente.

La solución reconstituida contiene 1.000 unidades (5 mg) de tenecteplasa por ml.

La potencia de la tenecteplasa se expresa en unidades (U), utilizando un patrón de referencia que es específico para tenecteplasa y no es comparable con las unidades utilizadas para otros fármacos trombolíticos.

La tenecteplasa es un activador del plasminógeno específico para la fibrina producido mediante la técnica del ADN recombinante, utilizando una línea celular ovárica de hámster chino.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

El polvo es blanco o blanquecino.

El disolvente es transparente e incoloro.

La preparación reconstituida es una solución clara e incolora o ligeramente amarilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Metalyse está indicado en adultos para el tratamiento trombolítico de sospecha de infarto de miocardio con elevación ST persistente o Bloqueo reciente del Haz de Rama izquierda, en las 6 horas siguientes a la aparición de los síntomas del infarto agudo de miocardio (IAM).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Metalyse debe ser prescrito por médicos expertos en la administración de tratamiento trombolítico y con medios para monitorizar esta administración.

El tratamiento con Metalyse debe iniciarse lo antes posible, después de la aparición de los síntomas.

Metalyse debe administrarse en función del peso corporal, con una dosis máxima de 10.000 unidades (50 mg de tenecteplasa). El volumen requerido para administrar la dosis correcta puede calcularse a partir del siguiente esquema:

Categoría de peso corporal del paciente (kg)	Tenecteplasa (U)	Tenecteplasa (mg)	Volumen correspondiente de solución reconstituida (ml)
< 60	6.000	30	6
≥ 60 a < 70	7.000	35	7
≥ 70 a < 80	8.000	40	8
≥ 80 a < 90	9.000	45	9
≥ 90	10.000	50	10

Ver sección 6.6.: Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ancianos (≥ 75 años)

Metalyse se debe administrar con precaución en ancianos (≥ 75 años) ya que tienen un mayor riesgo de hemorragia (ver información sobre hemorragia en sección 4.4 y en el estudio STREAM en sección 5.1).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Metalyse en niños (menores de 18 años). No se dispone de datos.

Forma de administración

La dosis requerida debe administrarse como bolo intravenoso único en aproximadamente 10 segundos.

Puede utilizarse un circuito intravenoso pre-existente exclusivo para la administración de Metalyse en solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). Metalyse es incompatible con soluciones de glucosa.

No debe añadirse ningún otro medicamento a la solución inyectable.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Tratamiento coadyuvante

De acuerdo con las guías actuales, debe administrarse tratamiento antitrombótico coadyuvante con inhibidores plaquetarios y anticoagulantes para el tratamiento de pacientes con infarto de miocardio con elevación de ST.

Para intervención coronaria ver sección 4.4.

Se ha utilizado heparina no fraccionada y enoxaparina como tratamiento antitrombótico coadyuvante en ensayos clínicos con Metalyse.

Debe iniciarse el tratamiento con ácido acetilsalicílico lo antes posible tras la presentación de los síntomas y debe continuarse durante toda la vida a menos que esté contraindicado.

4.3 Contraindicaciones

Metalyse no debe ser administrado a pacientes con historia de reacción anafiláctica (i.e. con peligro para la vida) a cualquier de los componentes (i.e. tenecteplasa o cualquier excipiente) o a la gentamicina (una

sustancia residual del proceso de fabricación). Si de todos modos el tratamiento con Metalyse se considera necesario, se debe disponer inmediatamente de mecanismos de reanimación por si fuera necesario.

Además, como el tratamiento trombolítico se asocia a un mayor riesgo de hemorragia, Metalyse está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Trastorno hemorrágico significativo actual o durante los últimos 6 meses
- Pacientes que reciben tratamiento efectivo con anticoagulantes orales, p. ej., warfarina sódica (INR > 1,3) (ver sección 4.4, subsección “Hemorragia”)
- Historia de lesión del sistema nervioso central (por ej., neoplasma, aneurisma, cirugía intracraneal o espinal)
- Diátesis hemorrágica conocida
- Hipertensión no controlada grave
- Cirugía mayor, biopsia de un órgano parenquimatoso o traumatismo significativo durante los últimos 2 meses (incluyendo cualquier traumatismo asociado con el IAM actual)
- Traumatismo reciente de la cabeza o el cráneo
- Reanimación cardiopulmonar prolongada (> 2 minutos) durante las últimas 2 semanas
- Pericarditis aguda y/o endocarditis bacteriana subaguda
- Pancreatitis aguda
- Disfunción hepática grave, incluyendo fallo hepático, cirrosis, hipertensión portal (varices esofágicas) y hepatitis activa
- Úlcera péptica activa
- Aneurisma arterial y malformación arterial/venosa conocida
- Neoplasma con riesgo aumentado de hemorragia
- Cualquier historia conocida de ictus hemorrágico o ictus de origen desconocido
- Historia conocida de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio (AIT) en los 6 meses anteriores
- Demencia

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Intervención coronaria

Si está programada una intervención coronaria percutánea (ICP) de acuerdo a las guías actuales de tratamiento, no se debe administrar tenecteplasa (ver sección 5.1 estudio ASSENT-4).

Los pacientes que no se pueden someter a una ICP primaria en 1 hora tal y como se recomienda en las guías y que reciben tenecteplasa como tratamiento de recanalización coronaria primaria deben ser trasladados sin demora a un centro habilitado para intervención coronaria para angiografía e intervención coronaria adyuvante a tiempo en 6-24 horas o antes si el médico lo indica (ver sección 5.1 Estudio STREAM).

Hemorragia

Durante el tratamiento con tenecteplasa la complicación más común detectada es la hemorragia. Puede contribuir a esta hemorragia la administración concomitante de heparina como anticoagulante. Como durante el tratamiento con tenecteplasa se produce lisis de fibrina, puede producirse hemorragia en el sitio de punción reciente. Por lo tanto, el tratamiento trombolítico requiere cuidadosa atención de todos los posibles puntos de hemorragia (incluyendo puntos de inserción de catéteres, puntos de punción arterial o venosa, zonas de corte y sitios de punción con aguja). Durante el tratamiento con tenecteplasa debe evitarse el uso de catéteres rígidos, las inyecciones intramusculares y la manipulación innecesaria del paciente.

Las hemorragias observadas con mayor frecuencia se produjeron en el sitio de inyección, y ocasionalmente se observó hemorragia genitourinaria y gingival.

Si se produce una hemorragia grave, en particular hemorragia cerebral, debe suspenderse de inmediato la administración simultánea de heparina. Debe considerarse la administración de protamina si se ha administrado heparina durante las 4 horas precedentes al inicio de la hemorragia. En los pocos pacientes que no respondan a estas medidas conservadoras, puede estar indicada una administración cautelosa de

perfusiones. Debe considerarse la perfusión de crioprecipitados, plasma fresco congelado y plaquetas, con una reevaluación clínica y de laboratorio después de cada administración. Con la perfusión de crioprecipitados es deseable obtener un nivel de fibrinógeno de 1g/l. Los fármacos antifibrinolíticos estarán disponibles como última alternativa. En las siguientes condiciones el riesgo del tratamiento con tenecteplasa puede verse incrementado y debe ponderarse frente a los beneficios previstos:

- Presión arterial sistólica > 160 mm Hg
- Enfermedad cerebrovascular
- Hemorragia gastrointestinal o genitourinaria reciente (durante los últimos 10 días)
- Elevada probabilidad de trombo cardiaco en el ventrículo izquierdo, por ej., estenosis mitral con fibrilación auricular
- Cualquier inyección intramuscular reciente conocida (durante los últimos 2 días)
- Edad avanzada, por ej., mayor de 75 años
- Bajo peso corporal < 60 kg.
- Pacientes que reciben anticoagulantes orales: el uso de Metalyse se puede considerar cuando la dosis o el tiempo desde la última toma de tratamiento anticoagulante hace improbable que haya una eficacia residual y si las pruebas de actividad anticoagulante apropiadas para los correspondientes medicamentos no muestran actividad clínicamente relevante sobre el sistema de coagulación (p. ej., $INR \leq 1,3$ para antagonistas de la vitamina K u otras pruebas pertinentes para otros anticoagulantes orales que estén dentro del correspondiente límite superior de la normalidad).

Arritmias

La trombolisis coronaria puede dar lugar a arritmias asociadas a la reperfusión. Se recomienda tener disponible un tratamiento antiarrítmico para la bradicardia y/o taquiarritmia ventricular (marcapasos, desfibrilador) cuando se administre tenecteplasa.

Antagonistas GPIIb/IIIa

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

Hipersensibilidad/Re-administración

No se ha observado formación sostenida de anticuerpos a tenecteplasa tras el tratamiento. Sin embargo, no se dispone de experiencia sistemática en la re-administración de tenecteplasa. Tenecteplasa debe administrarse con precaución a individuos con hipersensibilidad conocida (distinta a reacciones anafilácticas) al principio activo, cualquier excipiente o a la gentamicina (sustancia residual del proceso de fabricación). Si se produce una reacción anafilactoide, debe interrumpirse inmediatamente la inyección y debe iniciarse un tratamiento adecuado. En cualquier caso, no debe re-administrarse la tenecteplasa antes de la valoración de los factores hemostáticos tales como, el fibrinógeno, el plasminógeno y la $\alpha 2$ -antiplasmina.

Población pediátrica

Metalyse no está recomendado para uso en niños (menores de 18 años) debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacción con tenecteplasa y los medicamentos administrados habitualmente en pacientes con IAM. No obstante, el análisis de datos de más de 12.000 pacientes tratados durante las Fases I, II y III no reveló interacciones clínicas importantes con medicamentos utilizados habitualmente en pacientes con IAM y administrados simultáneamente con tenecteplasa.

Los medicamentos que afectan a la coagulación o aquellos que alteran la función plaquetaria (p.ej. ticlopidina, clopidogrel, heparinas de bajo peso molecular (LMWH)) pueden aumentar el riesgo de hemorragia antes, durante o después del tratamiento con tenecteplasa.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de Metalyse en mujeres embarazadas. Los datos preclínicos obtenidos con tenecteplasa mostraron hemorragias con mortalidad secundaria de los animales madre debido a la actividad farmacológica conocida del principio activo y en algunos casos se produjo aborto y reabsorción del feto (efectos solo observados con una administración repetida de la dosis). Tenecteplasa no se considera teratogénica (ver sección 5.3).

Se debe valorar el beneficio del tratamiento frente a los riesgos potenciales en caso de infarto de miocardio durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la tenecteplasa se excreta en la leche materna. Se debe evitar la lactancia durante las primeras 24 horas después del tratamiento trombolítico.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos ni preclínicos en fertilidad con tenecteplasa (Metalyse).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La hemorragia es una reacción adversa muy frecuente asociada al uso de la tenecteplasa. El tipo de hemorragia es principalmente superficial en el sitio de inyección. Frecuentemente se han observado casos de equimosis que, normalmente, no requieren ninguna acción específica. Se han descrito muerte e incapacidad permanente en pacientes que han presentado ictus (incluyendo hemorragia intracraneal) y otros episodios graves de hemorragia.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican según la frecuencias y según la clasificación por órganos y sistemas 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).

Tabla 1. Muestra las frecuencias de las reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras	Reacción anafilactoide (incluyendo exantema, urticaria, broncoespasmo, edema laríngeo)
Trastornos del sistema nervioso	
Poco frecuentes	Hemorragia intracraneal (como hemorragia cerebral, hematoma cerebral, ictus hemorrágico, transformación hemorrágica del ictus, hematoma intracraneal, hemorragia subaracnoidea) incluyendo síntomas asociados como somnolencia, afasia, hemiparesia, convulsiones
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Hemorragia en el ojo
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	La aparición de arritmias de reperfusión (como asistolia, arritmia idioventricular acelerada, arritmia, extrasístoles, fibrilación auricular, bloqueo auriculo-ventricular de primer grado a bloqueo auriculo-ventricular completo, bradicardia, taquicardia, arritmia ventricular, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular) guarda una estrecha relación temporal con el tratamiento con tenecteplasa. Las arritmias de reperfusión pueden conducir a un paro cardíaco, pueden ser una amenaza para la vida y pueden necesitar el uso de tratamiento antiarrítmico convencional
Raras	Hemorragia del pericardio
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Hemorragia
Raras	Embolia (embolización trombótica)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Epistaxis
Raras	Hemorragia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (como hemorragia gástrica, úlcera gástrica sangrante, hemorragia rectal, hematemesis, melena, hemorragia bucal)
Poco frecuentes	Hemorragia retroperitoneal (como hematoma retroperitoneal)
Frecuencia no conocida	Náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Equimosis
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Hemorragia urogenital (como hematuria, hemorragia en el tracto urinario)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Hemorragia en el lugar de inyección, hemorragia en el lugar de punción
Clasificación por órganos y sistemas	
Exploraciones complementarias	
Raras	Presión arterial disminuida
Frecuencia no conocida	Temperatura corporal aumentada

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuencia no conocida	Embolia grasa, lo cual puede conducir a las correspondientes consecuencias en los órganos afectados

Al igual que con otros agentes trombolíticos, se han descrito los siguientes acontecimientos como secuelas del infarto de miocardio y/o de la administración de trombolíticos:

- muy frecuentes: hipotensión, trastornos del ritmo y frecuencia cardíacos, angina de pecho
- frecuentes: isquemia recurrente, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, shock cardiogénico, pericarditis, edema pulmonar
- poco frecuentes: paro cardíaco, regurgitación de la válvula mitral, derrame pericárdico, trombosis venosa, taponamiento cardíaco, rotura del miocardio
- raras: embolia pulmonar

Estas reacciones cardiovasculares pueden suponer un riesgo para la vida y conducir a la muerte.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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 nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis puede existir un riesgo aumentado de hemorragia. Si se produce una hemorragia prolongada grave, puede considerarse un tratamiento sustitutivo (plasma, plaquetas), ver también sección 4.4.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antitrombóticos, enzimas; código ATC: B01A D11

Mecanismo de acción

La tenecteplasa es un activador recombinante del plasminógeno específico para la fibrina, derivado del t-PA natural por modificación en tres puntos de la estructura proteica. Se une al componente fibrina del trombo (coágulo sanguíneo) y convierte selectivamente el plasminógeno unido al trombo en plasmina, la cual degrada la matriz de fibrina del trombo. La tenecteplasa posee una mayor especificidad para la fibrina y una mayor resistencia a la inactivación por su inhibidor endógeno (IAP-1), en comparación con t-PA natural.

Efectos farmacodinámicos

Después de la administración de tenecteplasa, se ha observado un consumo de α 2-antiplasmina dosis-dependiente (el inhibidor de la plasmina de la fase fluida), con el consiguiente aumento en el nivel de producción de plasmina sistémica. Esta observación es concordante con el pretendido efecto de activación del plasminógeno. En estudios comparativos, se observó una reducción del fibrinógeno inferior al 15 % y una reducción del plasminógeno inferior al 25 %, en sujetos tratados con la dosis máxima de tenecteplasa (10.000 U, correspondientes a 50 mg), mientras que la alteplasa ocasionó una disminución de aproximadamente un 50 % en los niveles de fibrinógeno y plasminógeno. No se detectó una formación de anticuerpos clínicamente relevante a los 30 días.

Eficacia clínica y seguridad

Los datos de permeabilidad de los estudios angiográficos en Fases I y II sugieren que la tenecteplasa, administrada como bolo intravenoso único en sujetos con IAM, es eficaz en la disolución de los coágulos sanguíneos de la arteria relacionada con el infarto de forma dosis-dependiente.

ASSENT-2

Un estudio a gran escala de la mortalidad (ASSENT II) en aproximadamente 17.000 pacientes, mostró que la tenecteplasa es terapéuticamente equivalente a la alteplasa en la reducción de la mortalidad (6,2 % para ambos tratamientos, a 30 días, siendo 1,124 el límite superior del intervalo de confianza (IC) del 95 % para el riesgo relativo) y que el uso de tenecteplasa se asocia con una incidencia de hemorragias no intracraneales significativamente inferior (26,4 % vs. 28,9%, $p = 0,0003$). Esto se traduce en una necesidad de transfusiones significativamente inferior (4,3 % vs. 5,5%, $p = 0,0002$). La hemorragia intracraneal se produjo en una proporción del 0,93 % vs. 0,94 % para tenecteplasa y alteplasa, respectivamente.

La permeabilidad coronaria y los datos limitados de los resultados clínicos, mostraron que los pacientes con IAM, después de 6 horas de aparición de los síntomas, han sido tratados satisfactoriamente.

ASSENT-4

El estudio ASSENT-4 PCI se diseñó para poner de manifiesto si en 4.000 pacientes con infarto de miocardio extenso, el pre-tratamiento con dosis completas de tenecteplasa y un bolo único concomitante de hasta 4.000 UI de heparina no fraccionada, administrados previamente a una ICP primaria que debe realizarse en los 60-180 minutos posteriores, se obtienen mejores resultados que mediante la ICP primaria solamente. El estudio se detuvo prematuramente con 1.667 pacientes aleatorizados, debido a una mortalidad numérica mayor en el grupo de la ICP facilitada que recibía tenecteplasa. La incidencia de la variable principal, siendo ésta la combinación de muerte o shock cardiogénico o insuficiencia cardíaca congestiva en 90 días, fue significativamente mayor en el grupo que recibía el tratamiento exploratorio de tenecteplasa seguido de ICP inmediata de rutina: 18,6% (151/810) en comparación con 13,4% (110/819) en el grupo que únicamente recibió ICP, $p=0,0045$. Esta diferencia significativa entre grupos, en cuanto al criterio de valoración primario a los 90 días, ya apareció a nivel intra-hospitalario y a los 30 días.

Numéricamente, todos los componentes de la variable clínica principal combinada eran favorables al tratamiento con ICP únicamente: muerte: 6,7% vs. 4,9% $p=0,14$; shock cardiogénico: 6,3% vs. 4,8% $p=0,19$; insuficiencia cardíaca congestiva: 12,0% vs. 9,2% $p=0,06$, respectivamente. Las variables secundarias, reinfarto y revascularización repetida de los vasos diana, aumentaron significativamente en el grupo pre-tratado con tenecteplasa: re-infarto: 6,1% vs. 3,7% $p=0,0279$; revascularización repetida de los vasos diana: 6,6% vs. 3,4% $p=0,0041$. Las siguientes reacciones adversas se presentaron con mayor frecuencia con el uso de tenecteplasa previamente a la ICP: hemorragia intracraneal: 1% vs. 0% $p=0,0037$; ictus: 1,8% vs. 0% $p<0,0001$; hemorragias mayores: 5,6% vs. 4,4% $p=0,3118$; hemorragias menores: 25,3% vs. 19,0% $p=0,0021$; transfusiones de sangre: 6,2% vs. 4,2% $p=0,0873$; cierre brusco del vaso: 1,9% vs. 0,1% $p=0,0001$.

Estudio STREAM

El estudio STREAM fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de una estrategia fármaco-invasiva frente a una estrategia de ICP primaria estándar en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación ST en las 3 horas siguientes al inicio de los síntomas y en los que era imposible realizar una ICP primaria en el plazo de una hora desde el primer contacto médico. La estrategia fármaco-invasiva consistió en un tratamiento fibrinolítico precoz con un bolo de tenecteplasa y tratamiento adicional con medicamentos antiagregantes plaquetarios y antitrombóticos seguido de angiografía en las siguientes 6-24 horas o intervención coronaria de rescate.

La población en estudio consistió en 1.892 pacientes aleatorizados por medio de un sistema de respuesta de voz interactivo. La variable principal, combinación de muerte o shock cardiogénico o insuficiencia cardíaca congestiva o reinfarto en 30 días, se observó en un 12,4% (116/939) en el brazo

fármaco-invasivo frente a un 14,3% (135/943) en el brazo de ICP primaria (riesgo relativo 0,86 (0,68-1,09)).

Los componentes individuales de la variable principal compuesta para la estrategia fármaco-invasiva frente a la ICP primaria se observaron con las siguientes frecuencias:

	Fármaco-invasivo (n=944)	ICP primaria (n=948)	p
Combinación de muerte, shock, insuficiencia cardíaca congestiva, reinfarto	116/939 (12,4%)	135/943 (14,3%)	0,21
Mortalidad por cualquier causa	43/939 (4,6%)	42/946 (4,4%)	0,88
Shock cardiogénico	41/939 (4,4%)	56/944 (5,9%)	0,13
Insuficiencia cardíaca congestiva	57/939 (6,1%)	72/943 (7,6%)	0,18
Reinfarto	23/938 (2,5%)	21/944 (2,2%)	0,74
Mortalidad cardíaca	31/939 (3,3%)	32/946 (3,4%)	0,92

La incidencia observada de hemorragias no-HIC mayor y menor fue similar en los dos grupos:

	Fármaco-invasivo (n=944)	ICP primaria (n=948)	p
Hemorragia no-HIC mayor	61/939 (6,5%)	45/944 (4,8%)	0,11
Hemorragia no-HIC menor	205/939 (21,8%)	191/944 (20,2%)	0,40

Incidencia de ictus totales y hemorragia intracraneal:

	Fármaco-invasivo (n=944)	ICP primaria (n=948)	p
Ictus totales (de todo tipo)	15/939 (1,6%)	5/946 (0,5%)	0,03*
Hemorragia intracranial	9/939 (0,96%)	2/946 (0,21%)	0,04**
Hemorragia intracranial después de modificar el protocolo reduciendo la dosis a la mitad en pacientes ≥ 75 años:	4/747 (0,5%)	2/758 (0,3%)	0,45

* Las incidencias en ambos grupos son las esperadas en pacientes STEMI tratados con fibrinolíticos o ICP primaria (como se observó en estudios previos).

** La incidencia en el grupo fármaco-invasivo es la esperada para fibrinólisis con tenecteplasa (como se observó en estudios previos).

Después de la reducción a la mitad de la dosis de tenecteplasa en pacientes ≥ 75 años no hubo más hemorragias intracraneales (0 de 97 pacientes) (95% IC: 0,0-3,7) frente a 8,1% (3 de 37 pacientes) (95% IC: 1,7-21,9) antes de la reducción de la dosis. Los límites del intervalo de confianza de las incidencias observadas antes y después de la reducción de la dosis se superponen.

En pacientes ≥ 75 años la incidencia observada de la eficacia en la variable principal combinada para la estrategia fármaco-invasiva y para la ICP primaria fue la siguiente: antes de la reducción de la dosis 11/37 (29,7%) (95% IC: 15,9-47,0) frente a 10/32 (31,3%) (95% IC: 16,1-50,0), después de la reducción de dosis: 25/97 (25,8%) (95% IC: 17,4-35,7) frente a 25/88 (24,8%) (95% IC: 19,3-39,0). En ambos grupos los límites del intervalo de confianza de las incidencias observadas antes y después de la reducción de la dosis se superponen.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

La tenecteplasa es una proteína recombinante activadora del plasminógeno, que se administra por vía intravenosa. Después de la administración intravenosa de un bolo de 30 mg de tenecteplasa en pacientes con infarto agudo de miocardio, la concentración plasmática inicialmente estimada fue de $6,45 \pm 3,60 \mu\text{g/mL}$ (media \pm DE). La fase de distribución representa del $31\% \pm 22\%$ al $69\% \pm 15\%$ (media \pm DE) del AUC total después de la administración de dosis en el rango de 5 a 50 mg.

En estudios en ratas con tenecteplasa marcada radioactivamente, se obtuvieron datos sobre la distribución tisular. El principal órgano en el que se distribuyó la tenecteplasa fue el hígado. Se desconoce si la tenecteplasa se une a las proteínas plasmáticas humanas y en qué medida. El tiempo medio de residencia (TMR) en el cuerpo es aproximadamente 1 h y el volumen medio (\pm DE) de distribución en el estado estacionario (V_{ss}) es de $6,3 \pm 2 \text{ L}$ a $15 \pm 7 \text{ L}$.

Biotransformación

La tenecteplasa se elimina de la circulación por unión a receptores específicos en el hígado, seguida de su catabolismo a péptidos pequeños. Sin embargo, la unión a receptores hepáticos es reducida si se compara con t-PA natural, dando como resultado una vida media prolongada.

Eliminación

Después de la inyección de un bolo intravenoso único de tenecteplasa, en pacientes con infarto agudo de miocardio, el antígeno tenecteplasa muestra una eliminación bifásica del plasma. En el rango de dosis terapéutica, en el aclaramiento de tenecteplasa no hay dependencia de dosis. La vida media dominante inicial es de $24 \pm 5,5$ (media \pm DE) min, la cual es cinco veces más prolongada que la del t-PA natural. La vida media terminal es de 129 ± 87 min y el aclaramiento plasmático es de $119 \pm 49 \text{ ml/min}$.

Un incremento del peso corporal tuvo como consecuencia un aumento moderado del aclaramiento de tenecteplasa y el aumento de edad tuvo como consecuencia una ligera reducción del aclaramiento. Por lo general, las mujeres presentan un aclaramiento menor que los hombres, pero esto puede explicarse por el peso corporal, que es generalmente inferior en las mujeres.

Linealidad/No linealidad

El análisis de linealidad de dosis basado en el AUC sugirió que tenecteplasa muestra una farmacocinética no-lineal en el rango de dosis estudiado, es decir, de 5 a 50 mg.

Insuficiencia renal y hepática

Debido a que la tenecteplasa se elimina a través del hígado, no es de esperar que la insuficiencia renal afecte a su farmacocinética. Esto está también sustentado por los datos en animales. Sin embargo, el efecto de la insuficiencia renal y hepática en la farmacocinética de tenecteplasa en humanos no ha sido específicamente investigado. En consecuencia, no hay ninguna guía para el ajuste de dosis de tenecteplasa en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La administración intravenosa de una dosis única en ratas, conejos y perros sólo produjo alteraciones dosis-dependientes y reversibles de los parámetros de la coagulación, con hemorragia local en el sitio de inyección, que se consideró como una consecuencia del efecto farmacodinámico de la tenecteplasa. Los estudios de toxicidad a dosis múltiples en ratas y perros, confirmaron las observaciones mencionadas anteriormente pero la duración del estudio se limitó a dos semanas por la formación de anticuerpos a la proteína humana tenecteplasa, que produjeron anafilaxia.

Los datos farmacológicos de seguridad en monos cynomolgus revelaron una disminución de la presión arterial seguida de alteraciones del ECG, pero éstas se produjeron con exposiciones que eran considerablemente superiores a la exposición clínica.

En relación con la indicación y la administración de una dosis única en humanos, los estudios de toxicidad reproductiva se limitaron a estudios de embriotoxicidad en conejos, como especies sensibles. La tenecteplasa indujo la muerte total de la descendencia durante el periodo embrionario medio. Cuando la tenecteplasa se administró durante el periodo embrionario medio o final, las hembras grávidas mostraron hemorragia vaginal en el día después de la primera dosis. La mortalidad secundaria se observó 1-2 días después. No se dispone de datos en el periodo fetal.

Para esta clase de proteínas recombinantes no son de esperar mutagenicidad ni carcinogenicidad y no fueron necesarios estudios de genotoxicidad ni carcinogenicidad.

No se observó irritación local del vaso sanguíneo después de la administración intravenosa, intraarterial o paravenosa de la formulación final de tenecteplasa.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

L-arginina
Ácido fosfórico
Polisorbato 20.
Sustancia residual del proceso de fabricación: Gentamicina

Disolvente

Agua para inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Metalyse es incompatible con soluciones de glucosa para perfusión intravenosa.

6.3 Periodo de validez

Periodo de validez del envase para la venta

2 años

Solución reconstituida

Se ha demostrado una estabilidad química y física, en condiciones de uso, de 24 horas a 2-8°C y de 8 horas a 30°C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de almacenamiento en condiciones de uso, y las condiciones previas a la utilización son responsabilidad del usuario y, normalmente, no deben ser superiores a 24 horas a 2-8°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C. Mantener el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo I de 20 ml, con tapón de goma gris recubierto (B2-42) y cierre “flip-off”, conteniendo polvo para solución inyectable. Cada vial contiene 50 mg de tenecteplasa.

Jeringa de plástico de 10 ml precargada con 10 ml de disolvente.

Adaptador del vial estéril.

Aguja de un solo uso estéril.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Metalyse debe reconstituirse añadiendo el volumen total de agua para inyectables de la jeringa precargada al vial que contiene el polvo para inyectable.

1. Asegurar que se ha elegido el tamaño del vial adecuado según el peso corporal del paciente.

Categoría de peso corporal del paciente (kg)	Volumen de solución reconstituida (ml)	Tenecteplasa (U)	Tenecteplasa (mg)
< 60	6	6.000	30
≥ 60 a < 70	7	7.000	35
≥ 70 a < 80	8	8.000	40
≥ 80 a < 90	9	9.000	45
≥ 90	10	10.000	50

2. Verificar que el cierre del vial está todavía intacto.
3. Retirar el cierre “flip-off” del vial.
4. Retirar el cierre de la punta de la jeringa. Inmediatamente enroscar la jeringa precargada en el adaptador del vial e insertar el tapón del vial en el medio con la punta del adaptador.
5. Añadir el agua para inyectables al interior del vial empujando el émbolo de la jeringa hacia abajo lentamente para evitar la formación de espuma.
6. Reconstituir agitando suavemente.
7. La preparación reconstituida es una solución transparente, incolora o de color amarillo claro. Solo debe ser administrada una solución transparente y sin partículas.
8. Inmediatamente antes de administrar la solución, invertir el vial con la jeringa todavía insertada, de forma que la jeringa se encuentre debajo del vial.
9. Transferir el volumen adecuado de solución reconstituida de Metalyse a la jeringa, según el peso del paciente.
10. Desconectar la jeringa del adaptador del vial.
11. Metalyse debe administrarse al paciente por vía intravenosa, en aproximadamente 10 segundos. No debe administrarse en un circuito que contenga glucosa.
12. Debe desecharse la solución no utilizada.

Como alternativa, la reconstitución puede realizarse con la aguja que se incluye.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/169/006

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

Fecha de la primera autorización: 23/febrero/2001

Fecha de la última renovación: 23/febrero/2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65, 88397 Biberach/Riss
Alemania

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65, 88397 Biberach/Riss
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

No procede.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metalyse 8.000 U
Polvo y disolvente para solución inyectable
Tenecteplasa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 8.000 unidades (40 mg) de tenecteplasa.
Cada jeringa precargada contiene 8 ml de disolvente.
La solución reconstituida contiene 1.000 unidades (5 mg) de tenecteplasa por ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-arginina, ácido fosfórico, polisorbato 20
Sustancia residual del proceso de fabricación: Gentamicina
El disolvente es agua para inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial de polvo para solución inyectable con 40 mg de tenecteplasa
1 jeringa precargada con 8 ml de disolvente para uso parenteral

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa después de su reconstitución con 8 ml de disolvente

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Seguir exactamente las instrucciones de uso. El no realizarlo puede conducir a que sea administrada una dosis de Metalyse mayor de la requerida.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Mantener el envase en el embalaje exterior para preservarlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/169/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

INFORMACION QUE DEBE FIGURAR EN LA PARTE INTERIOR DE LA SOLAPA DEL CARTONAJE EN FORMA DE PICTOGRAMA

Instrucciones de uso

1. Retirar el cierre de la punta de la jeringa. Retirar el cierre "flip-off" del vial.

2. Enroscar fuertemente la jeringa precargada en el adaptador del vial.

3. Insertar el tapón del vial en el medio con la punta del adaptador.

4. Añadir el agua para inyectables empujando el émbolo de la jeringa hacia abajo lentamente para evitar la formación de espuma.

5. Reconstituir agitando suavemente.

6. Invertir el vial/jeringa y transferir el volumen adecuado de la solución a la jeringa siguiendo las instrucciones de administración.

7. Desconectar la jeringa del adaptador del vial. La solución está ahora lista para la inyección de un bolo intravenoso.

Abrir la parte superior del adaptador del vial

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número}

SN: {número}

NN: {número}

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metalyse 8.000 U
Polvo para solución inyectable
Tenecteplasa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa después de su reconstitución con 8 ml de disolvente

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener el envase en el embalaje exterior para preservarlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA JERINGA DE DISOLVENTE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para Metalyse 8.000 U
Disolvente para uso parenteral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Solución reconstituida, para pacientes de peso corporal (kg):

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

8 ml de agua para inyectables

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**EMBALAJE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Metalyse 10.000 U
Polvo y disolvente para solución inyectable
Tenecteplasa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 10.000 unidades (50 mg) de tenecteplasa.
Cada jeringa precargada contiene 10 ml de disolvente.
La solución reconstituida contiene 1.000 unidades (5 mg) de tenecteplasa por ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-arginina, ácido fosfórico, polisorbato 20
Sustancia residual del proceso de fabricación: Gentamicina
El disolvente es agua para inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial de polvo para solución inyectable con 50 mg de tenecteplasa
1 jeringa precargada con 10 ml de disolvente para uso parenteral

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa después de su reconstitución con 10 ml de disolvente

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Seguir exactamente las instrucciones de uso. El no realizarlo puede conducir a que sea administrada una dosis de Metalyse mayor de la requerida.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Mantener el envase en el embalaje exterior para preservarlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/169/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

INFORMACION QUE DEBE FIGURAR EN LA PARTE INTERIOR DE LA SOLAPA DEL CARTONAJE EN FORMA DE PICTOGRAMA

Instrucciones de uso

1 Retirar el cierre de la punta de la jeringa. Retirar el cierre "flip-off" del vial.

2 Enroscar fuertemente la jeringa precargada en el adaptador del vial.

3 Insertar el tapón del vial en el medio con la punta del adaptador.

4 Añadir el agua para inyectables empujando el émbolo de la jeringa hacia abajo lentamente para evitar la formación de espuma.

5 Reconstituir agitando suavemente.

6 Invertir el vial/jeringa y transferir el volumen adecuado de la solución a la jeringa siguiendo las instrucciones de administración.

7 Desconectar la jeringa del adaptador del vial. La solución está ahora lista para la inyección de un bolo intravenoso.

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número}

SN: {número}

NN: {número}

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metalyse 10.000 U
Polvo para solución inyectable
Tenecteplasa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa después de su reconstitución con 10 ml de disolvente

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener el envase en el embalaje exterior para preservarlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA JERINGA DE DISOLVENTE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para Metalyse 10.000 U
Disolvente para uso parenteral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Solución reconstituida, para pacientes de peso corporal (kg):

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 ml de agua para inyectables

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Metalyse 8.000 unidades polvo y disolvente para solución inyectable Tenecteplasa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le sea administrado este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Metalyse y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le sea administrado Metalyse
3. Cómo se administra Metalyse
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Metalyse
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Metalyse y para qué se utiliza

Metalyse está constituido por polvo y disolvente para solución inyectable. Esto significa que cada envase contiene:

- un vial de 8.000 unidades de Metalyse polvo y
- una jeringa precargada que contiene 8 ml de agua para inyectables.

Antes de usar, el disolvente (agua para inyectables) debe añadirse al polvo para formar una solución que se administra mediante inyección.

Metalyse pertenece a un grupo de medicamentos denominados trombolíticos. Estos medicamentos contribuyen a la disolución de los coágulos de sangre. La tenecteplasa es un activador del plasminógeno recombinante específico para la fibrina.

Metalyse se utiliza para el tratamiento de los infartos de miocardio (ataques al corazón) en las 6 horas siguientes a la aparición de los síntomas y contribuye a la disolución de los coágulos de sangre que se han formado en los vasos sanguíneos del corazón. Esto ayuda a evitar el daño ocasionado por los ataques al corazón y se ha demostrado que salva vidas.

2. Qué necesita saber antes de que le sea administrado Metalyse

Metalyse no será prescrito ni administrado por su médico:

- si previamente ha sufrido una reacción alérgica repentina que haya puesto en peligro su vida (hipersensibilidad grave) al principio activo tenecteplasa, a la gentamicina (sustancia residual del proceso de fabricación) o a cualquiera de los demás componentes de Metalyse. Si de todos modos el tratamiento con Metalyse se considera necesario, se debe disponer inmediatamente de mecanismos de reanimación por si fuera necesario;
- si usted padece, o ha padecido recientemente, una enfermedad que aumente su riesgo de sangrado (hemorragia), incluyendo:
 - ❖ un trastorno hemorrágico o tendencia al sangrado
 - ❖ ictus (accidente cerebrovascular)

- ❖ presión arterial muy elevada, no controlada
 - ❖ una herida en la cabeza
 - ❖ enfermedad grave del hígado
 - ❖ una úlcera de estómago (úlceras pépticas)
 - ❖ venas varicosas en el esófago (varices esofágicas)
 - ❖ anomalía de los vasos sanguíneos (p.ej. un aneurisma)
 - ❖ determinados tumores
 - ❖ inflamación de la capa que envuelve el corazón (pericarditis); inflamación o infección de las válvulas del corazón (endocarditis)
 - ❖ demencia;
- si usted está tomando comprimidos/cápsulas para "diluir" la sangre, como warfarina o cumarina (anti-coagulantes);
 - si usted tiene el páncreas inflamado (pancreatitis);
 - si usted ha sido sometido recientemente a una operación importante, incluyendo cirugía cerebral o espinal;
 - si durante las dos últimas semanas se le ha practicado reanimación cardiopulmonar (compresiones torácicas), de más de 2 minutos de duración;

Advertencias y precauciones

Su médico tendrá especial cuidado con Metalyse

- si usted ha tenido cualquier reacción alérgica distinta a reacciones alérgicas repentinas que pongan en peligro la vida (hipersensibilidad grave) al principio activo tenecteplasa, a la gentamicina (una sustancia residual del proceso de fabricación), o a alguno de los demás componentes de Metalyse (ver sección 6: "Contenido del envase e información adicional");
- si usted presenta una presión arterial elevada;
- si usted tiene problemas con la circulación sanguínea cerebral (enfermedad cerebrovascular);
- si usted ha padecido hemorragia gastrointestinal o genitourinaria durante los últimos diez días (esto podría causar la presencia de sangre en las deposiciones u orina);
- si usted tiene una anomalía en las válvulas cardíacas (p.ej. estenosis mitral) con ritmo cardíaco anormal (p.ej. fibrilación auricular);
- si usted ha recibido una inyección intramuscular en los dos últimos días;
- si usted tiene más de 75 años;
- si usted pesa menos de 60 kg;
- si a usted se le ha administrado Metalyse anteriormente.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Metalyse en niños y adolescentes de hasta 18 años.

Otros medicamentos y Metalyse

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de que le sea administrado este medicamento.

3. Cómo se administra Metalyse

El médico calcula su dosis de Metalyse de acuerdo con su peso corporal, según el siguiente esquema:

Peso corporal (kg)	Inferior a 60	60 a 70	70 a 80	80 a 90	Superior a 90
Metalyse (U)	6.000	7.000	8.000	9.000	10.000

Su médico le administrará un medicamento para la prevención de la coagulación de la sangre, además de Metalyse, lo antes posible después de que empiece el dolor en el pecho.

Metalyse se administra mediante una inyección única en una vena por un médico con experiencia en el uso de este tipo de medicamento.

Su médico le administrará Metalyse lo antes posible después del inicio de su dolor en el pecho, en forma de una dosis única.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos descritos a continuación han sido experimentados por pacientes que han recibido Metalyse:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- hemorragia

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- hemorragia en el lugar de inyección o punción
- hemorragias nasales
- hemorragia genitourinaria (es posible que observe sangre en su orina)
- moratones
- hemorragia gastrointestinal (p. ej. hemorragia del estómago o del recto)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- latidos de corazón irregulares (arritmias por reperfusión), que ocasionalmente conducen a paro cardíaco. El paro cardíaco (del corazón) puede poner en peligro su vida.
- hemorragia interna en el abdomen (hemorragia retroperitoneal)
- hemorragia en el cerebro (hemorragia cerebral). Después de una hemorragia en el cerebro u otros acontecimientos graves de hemorragia puede producirse muerte o incapacidad permanente
- hemorragia en los ojos (hemorragia ocular)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- presión arterial baja (hipotensión)
- hemorragia en los pulmones (hemorragia pulmonar)
- hipersensibilidad (reacciones anafilactoides) p. ej. erupción, urticaria, dificultad para respirar (broncoespasmo)
- hemorragia en la zona que rodea el corazón (hemopericardio)
- coágulos de sangre en el pulmón (embolia pulmonar) y en los vasos de otros sistemas de órganos (embolias trombóticas)

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- embolismo graso (coágulos formados por grasa)
- náuseas
- vómitos
- aumento de la temperatura corporal (fiebre)
- transfusiones de sangre como consecuencia de hemorragias

Al igual que con otros agentes trombolíticos, se han descrito los siguientes acontecimientos como secuelas del infarto de miocardio y/o de la administración de trombolíticos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- presión arterial baja (hipotensión)
- latidos del corazón irregulares
- dolor en el pecho (angina de pecho)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- dolor en el pecho/angina adicionales (isquemia recurrente)
- ataques al corazón
- insuficiencia cardíaca
- shock debido a insuficiencia cardíaca
- inflamación del recubrimiento del corazón
- fluido en los pulmones (edema del pulmón)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- paro cardíaco
- problemas en la válvula del corazón o el recubrimiento del corazón (regurgitación de la válvula mitral, derrame pericárdico)
- coágulos de sangre en las venas (trombosis venosa)
- fluido entre el recubrimiento del corazón y el corazón (taconamiento cardíaco)
- rotura del músculo del corazón (rotura del miocardio)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- coágulos de sangre en los pulmones (embolismo pulmonar)

Estos acontecimientos cardiovasculares pueden ser potencialmente mortales y pueden conducir a la muerte.

En caso de hemorragias cerebrales se han descrito efectos relacionados con el sistema nervioso, p.ej. somnolencia, trastornos del habla, parálisis de partes del cuerpo (hemiparesia) y convulsiones.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Metalyse

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el embalaje después de CAD.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Una vez reconstituido Metalyse puede conservarse durante 24 horas a 2-8°C y 8 horas a 30°C. Sin embargo, por razones microbiológicas, normalmente su médico utilizará inmediatamente la solución inyectable reconstituida.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Metalyse

- El principio activo es tenecteplasa. Cada vial contiene 8.000 unidades (40 mg) de tenecteplasa. Cada jeringa precargada contiene 8 ml de disolvente. Cada ml contiene 1.000 unidades de tenecteplasa cuando se reconstituye con 8 ml de disolvente.
- Los demás componentes son L-arginina, ácido fosfórico y polisorbato 20.
- El disolvente es agua para inyectables.
- Contiene gentamicina como sustancia residual del proceso de fabricación.

Aspecto del producto y contenido del envase

El embalaje contiene un vial con un polvo liofilizado con 40 mg de tenecteplasa, una jeringa precargada preparada para usar con 8 ml de disolvente, un adaptador del vial y una aguja.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Responsable de la fabricación

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach/Riss
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim bv
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Prospecto: información para el usuario

Metalyse 10.000 unidades polvo y disolvente para solución inyectable

Tenecteplasa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le sea administrado este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Metalyse y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le sea administrado Metalyse
3. Cómo se administra Metalyse
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Metalyse
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Metalyse y para qué se utiliza

Metalyse está constituido por polvo y disolvente para solución inyectable. Esto significa que cada envase contiene:

- un vial de 10.000 unidades de Metalyse polvo y
- una jeringa precargada que contiene 10 ml de agua para inyectables.

Antes de usar, el disolvente (agua para inyectables) debe añadirse al polvo para formar una solución que se administra mediante inyección.

Metalyse pertenece a un grupo de medicamentos denominados trombolíticos. Estos medicamentos contribuyen a la disolución de los coágulos de sangre. La tenecteplasa es un activador del plasminógeno recombinante específico para la fibrina.

Metalyse se utiliza para el tratamiento de los infartos de miocardio (ataques al corazón) en las 6 horas siguientes a la aparición de los síntomas y contribuye a la disolución de los coágulos de sangre que se han formado en los vasos sanguíneos del corazón. Esto ayuda a evitar el daño ocasionado por los ataques al corazón y se ha demostrado que salva vidas.

2. Qué necesita saber antes de que le sea administrado Metalyse

Metalyse no será prescrito ni administrado por su médico:

- si previamente ha sufrido una reacción alérgica repentina que haya puesto en peligro su vida (hipersensibilidad grave) al principio activo tenecteplasa, a la gentamicina (sustancia residual del proceso de fabricación) o a cualquiera de los demás componentes de Metalyse. Si de todos modos el tratamiento con Metalyse se considera necesario, se debe disponer inmediatamente de mecanismos de reanimación por si fuera necesario;
- si usted padece, o ha padecido recientemente, una enfermedad que aumente su riesgo de sangrado (hemorragia), incluyendo:
 - ❖ un trastorno hemorrágico o tendencia al sangrado
 - ❖ ictus (accidente cerebrovascular)

- ❖ presión arterial muy elevada, no controlada
 - ❖ una herida en la cabeza
 - ❖ enfermedad grave del hígado
 - ❖ una úlcera de estómago (úlceras pépticas)
 - ❖ venas varicosas en el esófago (varices esofágicas)
 - ❖ anomalía de los vasos sanguíneos (p.ej. un aneurisma)
 - ❖ determinados tumores
 - ❖ inflamación de la capa que envuelve el corazón (pericarditis); inflamación o infección de las válvulas del corazón (endocarditis)
 - ❖ demencia;
- si usted está tomando comprimidos/cápsulas para "diluir" la sangre, como warfarina o cumarina (anti-coagulantes);
 - si usted tiene el páncreas inflamado (pancreatitis);
 - si usted ha sido sometido recientemente a una operación importante, incluyendo cirugía cerebral o espinal;
 - si durante las dos últimas semanas se le ha practicado reanimación cardiopulmonar (compresiones torácicas), de más de 2 minutos de duración;

Advertencias y precauciones

Su médico tendrá especial cuidado con Metalyse

- si usted ha tenido cualquier reacción alérgica distinta a reacciones alérgicas repentinas que pongan en peligro la vida (hipersensibilidad grave) al principio activo tenecteplasa, a la gentamicina (una sustancia residual del proceso de fabricación), o a alguno de los demás componentes de Metalyse (ver sección 6: "Contenido del envase e información adicional");
- si usted presenta una presión arterial elevada;
- si usted tiene problemas con la circulación sanguínea cerebral (enfermedad cerebrovascular);
- si usted ha padecido hemorragia gastrointestinal o genitourinaria durante los últimos diez días (esto podría causar la presencia de sangre en las deposiciones u orina);
- si usted tiene una anomalía en las válvulas cardíacas (p.ej. estenosis mitral) con ritmo cardíaco anormal (p.ej. fibrilación auricular);
- si usted ha recibido una inyección intramuscular en los dos últimos días;
- si usted tiene más de 75 años;
- si usted pesa menos de 60 kg;
- si a usted se le ha administrado Metalyse anteriormente.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Metalyse en niños y adolescentes de hasta 18 años.

Otros medicamentos y Metalyse

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de que le sea administrado este medicamento.

3. Cómo se administra Metalyse

El médico calcula su dosis de Metalyse de acuerdo con su peso corporal, según el siguiente esquema:

Peso corporal (kg)	Inferior a 60	60 a 70	70 a 80	80 a 90	Superior a 90
Metalyse (U)	6.000	7.000	8.000	9.000	10.000

Su médico le administrará un medicamento para la prevención de la coagulación de la sangre, además de Metalyse, lo antes posible después de que empiece el dolor en el pecho.

Metalyse se administra mediante una inyección única en una vena por un médico con experiencia en el uso de este tipo de medicamento.

Su médico le administrará Metalyse lo antes posible después del inicio de su dolor en el pecho, en forma de una dosis única.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos descritos a continuación han sido experimentados por pacientes que han recibido Metalyse:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- hemorragia

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- hemorragia en el lugar de inyección o punción
- hemorragias nasales
- hemorragia genitourinaria (es posible que observe sangre en su orina)
- moratones
- hemorragia gastrointestinal (p. ej. hemorragia del estómago o del recto)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- latidos del corazón irregulares (arritmias por reperfusión), que ocasionalmente conducen a paro cardíaco. El paro cardíaco (del corazón) puede poner en peligro su vida.
- hemorragia interna en el abdomen (hemorragia retroperitoneal)
- hemorragia en el cerebro (hemorragia cerebral). Después de una hemorragia en el cerebro u otros acontecimientos graves de hemorragia puede producirse muerte o incapacidad permanente
- hemorragia en los ojos (hemorragia ocular)

Raros (pueden afectar hasta 1 de 1.000 personas):

- presión arterial baja (hipotensión)
- hemorragia en los pulmones (hemorragia pulmonar)
- hipersensibilidad (reacciones anafilactoides) p. ej. erupción, urticaria, dificultad para respirar (broncoespasmo)
- hemorragia en la zona que rodea el corazón (hemopericardio)
- coágulos de sangre en el pulmón (embolia pulmonar) y en los vasos de otros sistemas de órganos (embolias trombóticas)

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- embolismo graso (coágulos formados por grasa)
- náuseas
- vómitos
- aumento de la temperatura corporal (fiebre)
- transfusiones de sangre como consecuencia de hemorragias

Al igual que con otros agentes trombolíticos, se han descrito los siguientes acontecimientos como secuelas del infarto de miocardio y/o de la administración de trombolíticos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- presión arterial baja (hipotensión)
- latidos del corazón irregulares
- dolor en el pecho (angina de pecho)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- dolor en el pecho/angina adicionales (isquemia recurrente)
- ataques al corazón
- insuficiencia cardíaca
- shock debido a insuficiencia cardíaca
- inflamación del recubrimiento del corazón
- fluido en los pulmones (edema del pulmón)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- paro cardíaco
- problemas en la válvula del corazón o el recubrimiento del corazón (regurgitación de la válvula mitral, derrame pericárdico)
- coágulos de sangre en las venas (trombosis venosa)
- fluido entre el recubrimiento del corazón y el corazón (tafonamiento cardíaco)
- rotura del músculo del corazón (rotura del miocardio)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- coágulos de sangre en los pulmones (embolismo pulmonar)

Estos acontecimientos cardiovasculares pueden ser potencialmente mortales y pueden conducir a la muerte.

En caso de hemorragias cerebrales se han descrito efectos relacionados con el sistema nervioso, p.ej. somnolencia, trastornos del habla, parálisis de partes del cuerpo (hemiparesia) y convulsiones.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Metalyse

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el embalaje después de CAD.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Una vez reconstituido Metalyse puede conservarse durante 24 horas a 2-8°C y 8 horas a 30°C. Sin embargo, por razones microbiológicas, normalmente su médico utilizará inmediatamente la solución inyectable reconstituida.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Metalyse

- El principio activo es tenecteplasa. Cada vial contiene 10.000 unidades (50 mg) de tenecteplasa. Cada jeringa precargada contiene 10 ml de disolvente. Cada ml contiene 1.000 unidades de tenecteplasa cuando se reconstituye con 10 ml de disolvente.
- Los demás componentes son L-arginina, ácido fosfórico y polisorbato 20.
- El disolvente es agua para inyectables.
- Contiene gentamicina como sustancia residual del proceso de fabricación.

Aspecto del producto y contenido del envase

El embalaje contiene un vial con un polvo liofilizado con 50 mg de tenecteplasa, una jeringa precargada preparada para usar con 10 ml de disolvente, un adaptador del vial y una aguja.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Responsable de la fabricación

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach/Riss
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Nederland

Boehringer Ingelheim bv
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.