

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Metalyse 8 000 unidades (40 mg) polvo y disolvente para solución inyectable  
Metalyse 10 000 unidades (50 mg) polvo y disolvente para solución inyectable

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

### Metalyse 8 000 unidades (40 mg) polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene 8 000 unidades (40 mg) de tenecteplasa.

Cada jeringa precargada contiene 8 ml de disolvente.

### Metalyse 10 000 unidades (50 mg) polvo y disolvente para solución inyectable

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 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.

Tenecteplasa es un activador del plasminógeno específico para la fibrina producido mediante la técnica del DNA 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.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Metalyse está indicado en adultos para el tratamiento trombolítico de sospecha de infarto de miocardio con elevación persistente del segmento ST o bloqueo de rama izquierda reciente, 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 el uso de tratamiento trombolítico y con medios para monitorizar dicho uso.

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

Se debe elegir cuidadosamente y de acuerdo con la indicación la presentación adecuada del producto de tenecteplasa. Las presentaciones de 40 mg y 50 mg solo están indicadas en el infarto agudo de miocardio.

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

Para información detallada, ver sección 6.6: Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

#### *Edad avanzada (≥ 75 años)*

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

#### Tratamiento coadyuvante

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

Para la intervención coronaria ver sección 4.4.

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

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

#### Forma de administración

La solución reconstituida debe administrarse por vía intravenosa y es para uso inmediato. La solución reconstituida es una solución transparente y entre incolora y amarillenta.

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

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

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a gentamicina (una sustancia residual del proceso de fabricación). Si de todos modos el tratamiento con Metalyse se considera necesario, los recursos de reanimación deben estar inmediatamente disponibles para su uso en caso de necesidad.

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”)
- Antecedentes de lesión del sistema nervioso central (es decir, neoplasia, 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 insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal (varices esofágicas) y hepatitis activa
- Úlcera péptica activa
- Aneurisma arterial y malformación arterial/venosa conocida
- Neoplasia con riesgo aumentado de hemorragia
- Cualquier antecedente conocido de ictus hemorrágico o ictus de origen desconocido
- Antecedentes conocidos de ictus isquémico o accidente isquémico transitorio (AIT) en los 6 meses anteriores
- Demencia

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

##### Intervención coronaria

Si está programada una intervención coronaria percutánea (ICP) de acuerdo con las guías de práctica clínica actuales, 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 intervenciones coronarias para la realización de una angiografía y una 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 frecuentemente 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 lugar de punción reciente. Por lo tanto, el tratamiento trombolítico requiere una cuidadosa atención a todos los posibles puntos de hemorragia (incluyendo puntos de inserción de catéteres, puntos de punción arterial o venosa, zonas de corte y lugares 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 lugar 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 productos de transfusión. Debe considerarse la transfusión 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 1 g/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, ver sección 4.3
- Enfermedad cerebrovascular
- Hemorragia gastrointestinal o genitourinaria reciente (durante los últimos 10 días)
- Elevada probabilidad de trombo cardíaco en el ventrículo izquierdo, p. ej., estenosis mitral con fibrilación auricular
- Cualquier inyección intramuscular reciente conocida (durante los últimos 2 días)
- Edad avanzada, es decir, pacientes mayores 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 hacen 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., índice internacional normalizado [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. Las arritmias de reperfusión pueden provocar un paro cardíaco, pueden ser una amenaza para la vida y pueden requerir el uso de tratamiento antiarrítmico convencional. Se recomienda tener disponible un tratamiento antiarrítmico para la bradicardia y/o taquiarritmia ventricular (marcapasos, desfibrilador) cuando se administre tenecteplasa.

### Antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa

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

### Hipersensibilidad/readministración

No se ha observado formación sostenida de anticuerpos frente a la molécula de tenecteplasa tras el tratamiento. Sin embargo, no se dispone de experiencia sistemática en la readministración de tenecteplasa. Tenecteplasa debe administrarse con precaución a individuos con hipersensibilidad conocida (distinta a reacciones anafilácticas) al principio activo, a alguno de los excipientes o a 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 readministrarse tenecteplasa antes de la valoración de 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 utilizados simultáneamente con tenecteplasa.

##### Fármacos que afectan a la coagulación/función plaquetaria

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

El uso concomitante de antagonistas de los receptores 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 tenecteplasa se excreta en la leche materna.

Se debe tener precaución al administrar Metalyse a mujeres en periodo de lactancia y se debe decidir si se debe interrumpir la lactancia durante las primeras 24 horas después de la administración de Metalyse.

##### Fertilidad

No se dispone de datos clínicos ni preclínicos sobre la 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 tenecteplasa. El tipo de hemorragia es principalmente superficial en el lugar 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 frecuencia y según la clasificación por órganos y

sistemas según las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1\ 000$  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 auriculoventricular de primer grado a bloqueo auriculoventricular completo, bradicardia, taquicardia, arritmia ventricular, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular) guarda una estrecha relación temporal con el tratamiento con tenecteplasa.
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
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
- raros: embolia pulmonar

Estos acontecimientos 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**

### Síntomas

En caso de sobredosis puede existir un riesgo aumentado de hemorragia.

### Tratamiento

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

Tenecteplasa es un activador recombinante del plasminógeno específico para la fibrina, derivado del activador tisular del plasminógeno (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. Tenecteplasa posee una mayor especificidad para la fibrina y una mayor resistencia a la inactivación por su inhibidor endógeno (PAI-1) en comparación con el t-PA natural.

### Efectos farmacodinámicos

Después de la administración de tenecteplasa, se ha observado un consumo de  $\alpha$ 2-antiplasmina (el inhibidor de la plasmina de la fase fluida) dependiente de la dosis, 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 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 de fases I y II sugieren que 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 dependiente de la dosis.

### ASSENT-2

Un estudio a gran escala de la mortalidad (ASSENT-2) en aproximadamente 17 000 pacientes, mostró que tenecteplasa es terapéuticamente equivalente a 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 la 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 pretratamiento 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 primaria, siendo esta 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 a la variable primaria a los 90 días, ya apareció a nivel intrahospitalario y a los 30 días.

Numéricamente, todos los componentes de la variable clínica primaria compuesta 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, reinfarcto y revascularización repetida de los vasos diana, aumentaron significativamente en el grupo pretratado con tenecteplasa: reinfarcto: 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 del segmento 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 primaria compuesta de muerte o shock cardiogénico o insuficiencia cardíaca congestiva o reinfarcto en 30 días, se observó en un 12,4 % (116/939) en el grupo

de la estrategia fármaco-invasiva frente a un 14,3 % (135/943) en el grupo de la ICP primaria (riesgo relativo 0,86 [0,68-1,09]).

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

	<b>Estrategia fármaco-invasiva (n = 944)</b>	<b>ICP primaria (n = 948)</b>	<b>p</b>
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:

	<b>Estrategia fármaco-invasiva (n = 944)</b>	<b>ICP primaria (n = 948)</b>	<b>p</b>
Hemorragia no intracraneal mayor	61/939 (6,5 %)	45/944 (4,8 %)	0,11
Hemorragia no intracraneal menor	205/939 (21,8 %)	191/944 (20,2 %)	0,40

Incidencia de ictus totales y hemorragia intracraneal:

	<b>Estrategia fármaco-invasiva (n = 944)</b>	<b>ICP primaria (n = 948)</b>	<b>p</b>
Ictus totales (de todo tipo)	15/939 (1,6 %)	5/946 (0,5 %)	0,03*
Hemorragia intracraneal	9/939 (0,96 %)	2/946 (0,21 %)	0,04**
Hemorragia intracraneal después de modificar el protocolo reduciendo la dosis a la mitad en pacientes $\geq 75$ años:	4/747 (0,5 %)	2/758 (0,3 %)	0,45

\* Las incidencias en ambos grupos son las esperadas en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST tratados con fibrinolíticos o ICP primaria (como se observó en estudios previos).

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

Después de la reducción a la mitad de la dosis de tenecteplasa en pacientes  $\geq 75$  años no hubo más hemorragias intracraneales (0 de 97 pacientes) (IC del 95 %: 0,0-3,7) frente a 8,1 % (3 de 37 pacientes) (IC del 95 %: 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  $\geq 75$  años la incidencia observada de la eficacia en la variable primaria compuesta para la estrategia fármaco-invasiva y para la ICP primaria fue la siguiente: antes de la reducción de la dosis 11/37 (29,7 %) (IC del 95 %: 15,9-47,0) frente a 10/32 (31,3 %) (IC del 95 %: 16,1-50,0), después de la reducción de dosis: 25/97 (25,8 %) (IC del 95 %: 17,4-35,7) frente a 25/88 (24,8 %) (IC del 95 %: 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

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 de tenecteplasa 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 intervalo de entre 5 y 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 tenecteplasa fue el hígado. Se desconoce si tenecteplasa se une a las proteínas plasmáticas humanas y en qué medida. El tiempo medio de permanencia (TMP) en el cuerpo es de aproximadamente 1 h y el volumen medio ( $\pm$  DE) de distribución en el estado estacionario ( $V_{ss}$ ) es de  $6,3 \pm 2$  l a  $15 \pm 7$  l.

### Biotransformación

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 el t-PA natural, dando como resultado una semivida 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 intervalo de dosis terapéutica, en el aclaramiento de tenecteplasa no hay dependencia de la dosis. La semivida 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 semivida terminal es de  $129 \pm 87$  min y el aclaramiento plasmático es de  $119 \pm 49$  ml/min.

Un incremento del peso corporal tuvo como consecuencia un aumento moderado del aclaramiento de tenecteplasa y el aumento de la 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 la dosis basado en el AUC sugirió que tenecteplasa muestra una farmacocinética no lineal en el intervalo de dosis estudiado, es decir, de 5 a 50 mg.

### Insuficiencia renal y hepática

Debido a que 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 la dosis de tenecteplasa en pacientes con insuficiencia hepática y renal grave.

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La administración intravenosa de una dosis única en ratas, conejos y perros solo produjo alteraciones dependientes de la dosis y reversibles de los parámetros de la coagulación, con hemorragia local en el lugar de inyección, que se consideró como una consecuencia del efecto farmacodinámico de 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 frente a la proteína humana tenecteplasa, que produjeron anafilaxia.

Los datos de farmacología de seguridad en macacos de Java revelaron una disminución de la presión arterial seguida de alteraciones del ECG, pero estas 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 para la reproducción se limitaron a estudios de embriotoxicidad en conejos, como especie sensible. Tenecteplasa indujo la muerte total de la descendencia durante el periodo embrionario medio. Cuando 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

Arginina  
Ácido fosfórico concentrado  
Polisorbato 20  
Sustancia residual del proceso de fabricación: gentamicina

#### Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

Metalyse es incompatible con soluciones de glucosa para perfusión.

### **6.3 Periodo de validez**

#### Periodo de validez del medicamento envasado para la venta

3 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 serían superiores a 24 horas a 2-8 °C.

#### 6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C. Conservar 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

##### Metalyse 8 000 unidades (40 mg) polvo y disolvente para solución inyectable

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

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

Adaptador del vial estéril.

##### Metalyse 10 000 unidades (50 mg) polvo y disolvente para solución inyectable

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

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

Adaptador del vial estéril.

#### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Metalyse debe reconstituirse añadiendo el volumen total de disolvente de la jeringa precargada al vial que contiene el polvo para solución 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 la cápsula de cierre del vial está todavía intacta.
3. Retirar la cápsula de cierre extraíble del vial.
4. Abrir la parte superior del adaptador del vial. Retirar la cápsula de cierre de la punta de la jeringa precargada con el disolvente. Inmediatamente enroscar fuertemente la jeringa precargada en el adaptador del vial y penetrar el tapón del vial en el medio con la punta del adaptador.
5. Añadir el disolvente al interior del vial empujando el émbolo de la jeringa hacia abajo lentamente para evitar la formación de espuma.
6. Mantener acoplada la jeringa al adaptador del vial y reconstituir agitando suavemente.
  7. La solución inyectable reconstituida es una solución transparente, incolora o de color amarillo claro. Solo debe ser administrada una solución transparente y sin partículas sólidas.
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. Desenroscar la jeringa del adaptador del vial.
11. Puede utilizarse una vía intravenosa preexistente para la administración de Metalyse en una solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) únicamente. No debe añadirse ningún otro medicamento a la solución inyectable.

12. Metalyse debe administrarse al paciente por vía intravenosa, en aproximadamente 10 segundos. No debe administrarse en una vía que contenga glucosa, ya que Metalyse es incompatible con las soluciones de glucosa.
13. La vía debe enjuagarse tras la inyección de Metalyse para una administración adecuada.
14. Debe desecharse la solución reconstituida no utilizada.

Como alternativa, la reconstitución puede realizarse con una aguja en lugar de con el adaptador del vial 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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemania

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Metalyse 8 000 unidades (40 mg) polvo y disolvente para solución inyectable

EU/1/00/169/005

Metalyse 10 000 unidades (50 mg) polvo y disolvente para solución inyectable

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>.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Metalyse 5 000 unidades (25 mg) polvo para solución inyectable

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Metalyse 5 000 unidades (25 mg) polvo para solución inyectable

Cada vial contiene 5 000 unidades (25 mg) de tenecteplasa.

La solución reconstituida contiene 1 000 unidades (5 mg) de tenecteplasa por ml.

La potencia de 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.

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

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo para solución inyectable.

El polvo es blanco o blanquecino.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Metalyse está indicado en adultos para el tratamiento trombolítico del ictus isquémico agudo (IIA) en las 4,5 horas siguientes al último momento en el que el paciente se encontraba bien y tras la exclusión de una hemorragia intracraneal.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Posología

Metalyse debe ser prescrito por médicos expertos en los cuidados neurovasculares y en el uso de tratamiento trombolítico, con medios para monitorizar dicho uso (ver sección 4.4).

El tratamiento con Metalyse debe iniciarse lo antes posible y no más de 4,5 horas después del último momento en el que el paciente se encontraba bien y tras la exclusión de una hemorragia intracraneal mediante técnicas de imagen adecuadas (ver sección 4.4). El efecto del tratamiento depende del tiempo, por lo que un tratamiento más temprano aumenta la probabilidad de un desenlace favorable.

Se debe elegir cuidadosamente y de acuerdo con la indicación la presentación adecuada del producto de tenecteplasa. La presentación de 25 mg de tenecteplasa solo está indicada en el ictus isquémico agudo.

Metalyse debe administrarse en función del peso corporal, con una dosis única máxima de 5 000 unidades (25 mg de tenecteplasa) para la indicación de ictus isquémico agudo.

Se debe evaluar meticulosamente la relación beneficio/riesgo del tratamiento con tenecteplasa en pacientes que tengan un peso igual o inferior a 50 kg debido a que los datos disponibles son limitados.

El volumen requerido para administrar la dosis total 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	3 000	15,0	3,0
≥ 60 a < 70	3 500	17,5	3,5
≥ 70 a < 80	4 000	20,0	4,0
≥ 80 a < 90	4 500	22,5	4,5
≥ 90	5 000	25,0	5,0

Para información detallada, ver sección 6.6: Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

#### *Edad avanzada (> 80 años)*

Metalyse se debe administrar con precaución en personas de edad avanzada (> 80 años), ya que tienen un mayor riesgo de hemorragia (ver información sobre la hemorragia en la sección 4.4).

#### *Población pediátrica*

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

#### Tratamiento coadyuvante

No se ha investigado suficientemente la seguridad y eficacia de este tratamiento con la administración concomitante de heparina o antiagregantes plaquetarios como ácido acetilsalicílico durante las primeras 24 horas después del tratamiento con Metalyse. Por consiguiente, se debe evitar la administración de heparina intravenosa o de antiagregantes plaquetarios como ácido acetilsalicílico en las primeras 24 horas después del tratamiento con Metalyse debido al aumento del riesgo de hemorragia.

Si se requiere heparina para otras indicaciones, la dosis no debe ser superior a 10 000 UI diarias, administradas por vía subcutánea.

#### Forma de administración

La solución reconstituida debe administrarse por vía intravenosa y es para uso inmediato. La solución reconstituida es una solución transparente y entre incolora y amarillenta.

La dosis requerida debe administrarse como bolo intravenoso único en aproximadamente 5-10 segundos.

Los viales de 40 mg y 50 mg de tenecteplasa no están indicados en el ictus isquémico agudo. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a gentamicina (una sustancia residual del proceso de fabricación).

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 con anticoagulación efectiva (p. ej., INR > 1,3) (ver sección 4.4, subsección "Hemorragia")
- Antecedentes conocidos o sospecha de hemorragia intracraneal



- Síntomas indicativos de hemorragia subaracnoidea, aunque la TC sea normal
- Ictus grave valorado clínicamente (p. ej., puntuación > 25 en la escala NIHSS) y/o mediante técnicas de imagen apropiadas
- Ictus isquémico agudo sin déficit neurológico incapacitante o mejoría rápida de los síntomas antes del inicio de la inyección
- Antecedentes de lesión del sistema nervioso central (es decir, neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o espinal)
- Diátesis hemorrágica conocida
- Hipertensión arterial no controlada grave
- Cirugía mayor, biopsia de un órgano parenquimatoso o traumatismo importante en los 2 meses previos
- Traumatismo reciente en 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 insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal (varices esofágicas) y hepatitis activa
- Úlcera péptica activa
- Aneurisma arterial y malformación arterial/venosa conocida
- Neoplasia con riesgo aumentado de hemorragia
- Síntomas de ictus isquémico que aparecen más de 4,5 horas antes de la inyección o síntomas cuyo momento de aparición se desconoce y que podría ser más de 4,5 horas antes
- Convulsiones al inicio del ictus
- Administración de heparina en las 48 horas previas y tiempo de tromboplastina superior al límite superior de la normalidad para el laboratorio
- Pacientes con antecedentes de ictus previo y diabetes concomitante
- Ictus previo en los 3 meses anteriores
- Recuento de plaquetas inferior a 100 000/mm<sup>3</sup>
- Presión arterial sistólica > 185 mm Hg o presión arterial diastólica > 110 mm Hg, o necesidad de un tratamiento intensivo (farmacoterapia intravenosa) para reducir la presión arterial por debajo de estos límites
- Glucemia < 50 mg/dl o > 400 mg/dl (< 2,8 mM o > 22,2 mM)

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados. El tratamiento trombolítico requiere una monitorización adecuada. Metalyse solo se debe usar con la implicación y el seguimiento por parte de médicos cualificados con experiencia en los cuidados neurovasculares y en el uso de tratamientos trombolíticos y con los medios para monitorizar dicho uso. Para la verificación de la indicación terapéutica se pueden considerar medidas de diagnóstico remoto según proceda (ver las secciones 4.1 y 4.2).

##### Hemorragia

Durante el tratamiento con tenecteplasa la complicación más frecuentemente detectada es la hemorragia. Puede contribuir a esta hemorragia la administración concomitante de otros principios activos que afecten a la coagulación o a la función plaquetaria (p. ej., heparina) (ver las secciones 4.2 y 4.3). Como durante el tratamiento con tenecteplasa se produce lisis de fibrina, puede producirse hemorragia en el lugar de punción reciente. Por lo tanto, el tratamiento trombolítico requiere una cuidadosa atención a todos los posibles puntos de hemorragia (incluyendo puntos de inserción de catéteres, puntos de punción arterial o venosa, zonas de corte y lugares 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.

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 productos de transfusión. Debe considerarse la transfusión 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 1 g/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:

- Inyección intramuscular reciente o pequeños traumatismos recientes, punción de vasos importantes o masaje cardíaco para reanimación.
- Situaciones en las que existe un aumento del riesgo de hemorragia que no se mencionan en la sección 4.3.
- Bajo peso corporal < 60 kg.
- Pacientes que reciben anticoagulantes orales: el uso de Metalyse se puede considerar cuando las pruebas apropiadas no muestran actividad clínicamente relevante sobre el sistema de coagulación (p. ej., índice internacional normalizado [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) (ver sección 4.3).

La hemorragia intracerebral representa la reacción adversa más importante en el tratamiento del ictus isquémico agudo (hasta el 19 % de los pacientes sin un aumento de la morbimortalidad total). El uso de Metalyse puede aumentar el riesgo de hemorragia intracraneal en pacientes con ictus isquémico agudo.

Esto es aplicable en particular en los siguientes casos:

- Todas las situaciones que impliquen un riesgo alto de hemorragia, incluidas las indicadas en la sección 4.3.
- Inicio tardío del tratamiento con respecto al último momento en el que el paciente se encontraba bien, por lo que no se debe retrasar la administración de Metalyse.
- Los pacientes pretratados con ácido acetilsalicílico (AAS) pueden tener un riesgo mayor de hemorragia intracraneal, en particular si se retrasa el tratamiento con Metalyse.
- En comparación con pacientes más jóvenes, los pacientes de edad avanzada (mayores de 80 años) pueden tener un desenlace algo peor independientemente del tratamiento y pueden tener un riesgo mayor de hemorragia intracerebral con el tratamiento trombolítico. En general, la relación beneficio/riesgo del tratamiento trombolítico en pacientes de edad avanzada sigue siendo positiva. El tratamiento trombolítico en pacientes con IIA se debe evaluar teniendo en cuenta la relación beneficio/riesgo individual.

El tratamiento no se debe iniciar más de 4,5 horas después del último momento en el que el paciente se encontraba bien debido a que la relación beneficio/riesgo es desfavorable principalmente debido a lo siguiente:

- Los efectos positivos del tratamiento disminuyen a lo largo del tiempo.
- En particular en pacientes que han recibido previamente tratamiento con AAS, la tasa de mortalidad aumenta.
- Aumento del riesgo de hemorragia sintomática.

#### Monitorización de la presión arterial

Es necesario monitorizar la PA durante hasta 24 horas después del tratamiento con tenecteplasa; se recomienda tratamiento antihipertensivo intravenoso si la PA sistólica es > 180 mm Hg o la PA diastólica es > 105 mm Hg.

### Grupos especiales con una relación beneficio/riesgo reducida

La relación beneficio/riesgo se considera menos favorable en pacientes que han sufrido previamente un ictus o en aquellos que tienen diabetes no controlada, pero aun así es positiva en estos pacientes.

En pacientes con ictus, la probabilidad de un desenlace favorable disminuye cuanto más tiempo transcurra desde la aparición de los síntomas hasta el tratamiento trombolítico, cuanto mayor es la edad, cuanto mayor es la gravedad del ictus y cuanto mayores son los niveles de glucemia en el momento del ingreso, mientras que la probabilidad de discapacidad grave y muerte o hemorragia intracraneal sintomática aumenta independientemente del tratamiento.

### Edema cerebral

La reperfusión del área isquémica puede inducir edema cerebral en la zona infartada.

### Hipersensibilidad/readministración

Las reacciones de hipersensibilidad de origen inmunitario asociadas a la administración de Metalyse pueden estar causadas por el principio activo tenecteplasa, por gentamicina (una sustancia residual del proceso de fabricación) o por alguno de los excipientes (ver las secciones 4.3 y 6.1).

No se ha observado formación sostenida de anticuerpos frente a la molécula de tenecteplasa tras el tratamiento. Sin embargo, no se dispone de experiencia sistemática en la readministración de tenecteplasa.

También existe riesgo de reacciones de hipersensibilidad originadas por mecanismos no inmunológicos.

El angioedema es la reacción de hipersensibilidad más frecuente comunicada con Metalyse. Este riesgo puede aumentar en la indicación de ictus isquémico agudo y/o con el tratamiento concomitante con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). Se debe monitorizar en los pacientes tratados con Metalyse la aparición de angioedema durante la administración y hasta 24 h después de esta.

Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave (p. ej., angioedema), se debe iniciar rápidamente el tratamiento adecuado, que puede incluir la intubación del paciente.

### Población pediátrica

No se dispone de datos de seguridad y eficacia de Metalyse en niños menores de 18 años de edad. Por consiguiente, Metalyse no está recomendado para uso en niños menores de 18 años de edad.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios formales de interacción con Metalyse y los medicamentos administrados habitualmente en pacientes con ictus isquémico agudo.

### Fármacos que afectan a la coagulación/función plaquetaria

Los medicamentos que afectan a la coagulación o aquellos que alteran la función plaquetaria pueden aumentar el riesgo de hemorragia antes, durante o después del tratamiento con tenecteplasa, por lo que se deben evitar en las primeras 24 horas después del tratamiento para el ictus isquémico agudo (ver sección 4.3).

### Inhibidores de la ECA

El tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA puede aumentar el riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad (ver sección 4.4).

Ensayos académicos aleatorizados publicados con más de 2 000 pacientes tratados con tenecteplasa no mostraron ninguna interacción clínicamente importante con otros medicamentos de uso habitual en pacientes con IIA.

#### **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 durante el embarazo.

##### Lactancia

Se desconoce si tenecteplasa se excreta en la leche materna.

Se debe tener precaución al administrar Metalyse a mujeres en periodo de lactancia y se debe decidir si se debe interrumpir la lactancia durante las primeras 24 horas después de la administración de Metalyse.

##### Fertilidad

No se dispone de datos clínicos ni preclínicos sobre la 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 la reacción adversa más frecuente asociada al uso de tenecteplasa. El tipo de hemorragia puede ser superficial en el lugar de inyección o interna en cualquier lugar o cavidad corporal.

Se han descrito muerte e incapacidad permanente en pacientes que han presentado episodios de hemorragia.

##### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican según la frecuencia y según la clasificación por órganos y sistemas según las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1\ 000$  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).

Excepto por la aparición de la reacción adversa de arritmia de reperfusión en la indicación de infarto agudo de miocardio y la frecuencia de la reacción adversa de hemorragia intracraneal en la indicación de ictus isquémico agudo, no existe ninguna razón médica para suponer que el perfil de seguridad de Metalyse en la indicación de ictus isquémico agudo sea diferente del perfil en la indicación de infarto agudo de miocardio.

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	
Muy 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	
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
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
Procedimientos médicos y quirúrgicos	
Frecuencia no conocida	Transfusión

#### 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

### Síntomas

En caso de sobredosis puede existir un riesgo aumentado de hemorragia.

### Tratamiento

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

Tenecteplasa es un activador recombinante del plasminógeno específico para la fibrina, derivado del activador tisular del plasminógeno (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. Tenecteplasa posee una mayor especificidad para la fibrina y una mayor resistencia a la inactivación por su inhibidor endógeno (PAI-1) en comparación con el t-PA natural.

#### Efectos farmacodinámicos

Después de la administración de tenecteplasa, se ha observado un consumo de  $\alpha$ 2-antiplasmina (el inhibidor de la plasmina de la fase fluida) dependiente de la dosis, 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 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

##### Estudio AcT

El estudio *Alteplase Compared to Tenecteplase* (AcT) se diseñó como un ensayo aleatorizado, controlado, abierto, prospectivo, pragmático y basado en registros con evaluación enmascarada de las variables de tenecteplasa intravenosa frente a alteplasa intravenosa para demostrar que tenecteplasa no es inferior a alteplasa en pacientes con ictus isquémico agudo en las 4,5 h siguientes al último momento en el que el paciente se encontraba bien que por lo demás cumplieran los criterios para trombólisis intravenosa conforme a las guías actuales. El ensayo alcanzó la variable primaria, lo cual demuestra no inferioridad con 0,25 mg/kg (máx. 25 mg) de tenecteplasa frente a 0,9 mg/kg (máx. 90 mg) de alteplasa: 296 (36,9 %) de 802 pacientes en el grupo de tenecteplasa y 266 (34,8 %) de 765 en el grupo de alteplasa presentaron una puntuación en la escala de Rankin modificada (mRS) de 0-1 a los 90-120 días (diferencia de riesgos no ajustada 2,1 % [IC del 95 %, -2,6-6.9]). Los resultados en las poblaciones por intención de tratar modificada y por protocolo modificada fueron similares.

Las variables de seguridad fundamentales fueron la hemorragia intracerebral sintomática, el angioedema bucolingual y la hemorragia extracraneal que requiere transfusión de sangre, todos ellos

ocurridos en las 24 horas siguientes a la administración del tratamiento trombolítico, y la mortalidad por cualquier causa a los 90 días.

No se observaron diferencias significativas en la tasa de hemorragia intracerebral sintomática a las 24 h. Las tasas de hemorragia intracranial definidas por estudios de imagen (valorados con enmascaramiento de la situación sintomática y de la asignación del tratamiento) no mostraron diferencias entre los dos grupos, y las tasas definidas por estudios de imagen de hematoma parenquimatoso de tipo 2 (es decir, hematoma que ocupa  $\geq 30$  % del infarto con un efecto de masa evidente) fueron similares a las tasas observadas de hemorragia intracerebral sintomática en el ensayo. No se observaron diferencias significativas en la tasa de mortalidad a 90 días después del tratamiento. El angioedema bucolingual y la hemorragia periférica que requiere transfusión de sangre fueron raros y similares en ambos grupos (ver tabla 2).

Tabla 2. Incidencia de las variables de seguridad fundamentales en los grupos de tenecteplasa y de alteplasa.

	Grupo de tenecteplasa	Grupo de alteplasa	Diferencia de riesgos (IC del 95 %)
Hemorragia intracerebral sintomática en las 24 h siguientes	27/800 (3,4 %)	24/763 (3,2%)	0,2 (-1,5 a 2,0)
Hemorragia intracranial identificada mediante estudios de imagen	154/800 (19,3 %)	157/763 (20,6%)	-1,3 (-5,3 a 2,6)
Hemorragia extracranial que requiere transfusiones de sangre	6/800 (0,8 %)	6/763 (0,8%)	0,0 (-0,9 a 0,8)
Muerte en los 90 días siguientes a la aleatorización (n = 1 554)	122/796 (15,3 %)	117/758 (15,4%)	-0,1 (-3,7 a 3,5)
Angioedema bucolingual	9/800 (1,1 %)	9/763 (1,2%)	-0,1 (-1,1 a 1,0)
Hematoma parenquimatoso de tipo 2 (hematoma que ocupa $\geq 30$ % del infarto con un efecto de masa evidente)	21/800 (2,6 %)	18/763 (2,4%)	0,3 (-1,3 a 1,8)

#### Estudio EXTEND-IA TNK

El estudio EXTEND-IA TNK se diseñó para investigar si tenecteplasa no es inferior a alteplasa para conseguir la reperusión en el angiograma inicial cuando se administra en las 4,5 h siguientes al inicio de un ictus isquémico en pacientes en los que está programado un tratamiento intravascular.

Se aleatorizó a pacientes con ictus isquémico que tenían oclusión de las arterias carótida interna, basilar o cerebral media y que cumplían los criterios para someterse a una trombectomía para recibir tenecteplasa en dosis de 0,25 mg/kg o alteplasa en dosis de 0,9 mg/kg en las 4,5 h siguientes a la aparición de los síntomas. Había 101 pacientes en cada grupo de tratamiento. La variable primaria era la reperusión de más del 50 % del territorio isquémico afectado o la ausencia de un trombo recuperable en el momento de la evaluación angiográfica inicial. Se investigó la no inferioridad de tenecteplasa, seguida de la superioridad.

La variable primaria se produjo en el 22 % de los pacientes tratados con tenecteplasa y en el 10 % de los tratados con alteplasa (diferencia de incidencias, 12 %; IC del 95 % 2, 21; razón de incidencias, 2,2; IC del 95 % 1,1, 4,4).

Entre las variables secundarias se incluyó la puntuación en la escala de Rankin modificada a los 90 días.

La proporción de puntuaciones de 0-1 en la escala de Rankin modificada a los 90 días fue del 51 % en el grupo de tenecteplasa y del 43 % en el grupo de alteplasa (razón de incidencias ajustada, 1,2; IC del 95 %, 0,9 a 1,6).

Se produjo hemorragia intracraneal sintomática en el 1 % de los pacientes de cada grupo. Se produjeron 10 muertes (10 %) en el grupo de tenecteplasa y 18 (18 %) en el grupo de alteplasa, una diferencia no significativa en el análisis de regresión logística preespecificado. La mayoría de las muertes estuvieron relacionadas con la progresión de un ictus grave (9 en el grupo de tenecteplasa y 14 en el grupo de alteplasa). Tenecteplasa en dosis de 0,25 mg/kg mostró un perfil de seguridad similar al de alteplasa en dosis de 0,9 mg/kg.

En varios estudios observacionales se comparó tenecteplasa (0,25 mg/kg) con alteplasa (0,9 mg/kg) en el IIA con o sin oclusión de gran vaso en las 4,5 horas siguientes a la aparición de los síntomas. Estos estudios observacionales notificaron estimaciones ajustadas (o con emparejamiento por la puntuación de propensión), incluyeron en total a > 2 900 pacientes con IIA (de estudios con más de 100 pacientes tratados con tenecteplasa) y notificaron un perfil de seguridad y eficacia homogéneo similar de tenecteplasa en comparación con alteplasa.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción y distribución

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 de tenecteplasa 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 intervalo de entre 5 y 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 tenecteplasa fue el hígado. Se desconoce si tenecteplasa se une a las proteínas plasmáticas humanas y en qué medida. El tiempo medio de permanencia (TMP) en el cuerpo es de aproximadamente 1 h y el volumen medio ( $\pm$  DE) de distribución en el estado estacionario ( $V_{ss}$ ) es de  $6,3 \pm 2$  l a  $15 \pm 7$  l.

### Biotransformación

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 el t-PA natural, dando como resultado una semivida 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 intervalo de dosis terapéutica, en el aclaramiento de tenecteplasa no hay dependencia de la dosis. La semivida 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 semivida terminal es de  $129 \pm 87$  min y el aclaramiento plasmático es de  $119 \pm 49$  ml/min.

Un incremento del peso corporal tuvo como consecuencia un aumento moderado del aclaramiento de tenecteplasa y el aumento de la 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 la dosis basado en el AUC sugirió que tenecteplasa muestra una farmacocinética no lineal en el intervalo de dosis estudiado, es decir, de 5 a 50 mg.



## Insuficiencia renal y hepática

Debido a que 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 la dosis de tenecteplasa en pacientes con insuficiencia hepática y renal grave.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

La administración intravenosa de una dosis única en ratas, conejos y perros solo produjo alteraciones dependientes de la dosis y reversibles de los parámetros de la coagulación, con hemorragia local en el lugar de inyección, que se consideró como una consecuencia del efecto farmacodinámico de 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 frente a la proteína humana tenecteplasa, que produjeron anafilaxia.

Los datos de farmacología de seguridad en macacos de Java revelaron una disminución de la presión arterial seguida de alteraciones del ECG, pero estas 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 para la reproducción se limitaron a estudios de embriotoxicidad en conejos, como especie sensible. Tenecteplasa indujo la muerte total de la descendencia durante el periodo embrionario medio. Cuando 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**

Arginina  
Ácido fosfórico concentrado  
Polisorbato 20  
Sustancia residual del proceso de fabricación: gentamicina

### **6.2 Incompatibilidades**

Metalyse es incompatible con soluciones de glucosa para perfusión.

### **6.3 Periodo de validez**

Periodo de validez del medicamento envasado para la venta

3 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 serían superiores a 24 horas a 2-8 °C.

#### 6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C. Conservar 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

##### Metalyse 5 000 unidades (25 mg) polvo para solución inyectable

Vial de vidrio transparente de 10 ml, con tapón de goma gris recubierto (B2-44) y cápsula de cierre plegable, conteniendo polvo para solución inyectable. Cada vial contiene 25 mg de tenecteplasa.

#### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Metalyse debe reconstituirse añadiendo 5 ml de agua para preparaciones inyectables estéril al vial que contiene el polvo para solución inyectable utilizando una aguja y una jeringa (no incluidas en el envase).

1. Retirar la cápsula de cierre del vial.
2. Llenar una jeringa con 5 ml de agua para preparaciones inyectables estéril y penetrar el tapón del vial en el medio con la aguja.
3. Añadir toda el agua para preparaciones inyectables estéril al interior del vial empujando el émbolo de la jeringa hacia abajo lentamente para evitar la formación de espuma.
4. Mantener acoplada la jeringa al vial y reconstituir agitando suavemente.
5. La solución inyectable reconstituida es una solución transparente, incolora o de color amarillo claro. Solo debe ser administrada una solución transparente y sin partículas sólidas.
6. Inmediatamente antes de administrar la solución, invertir el vial con la jeringa todavía insertada, de forma que la jeringa se encuentre debajo del vial.
7. Transferir el volumen adecuado de solución reconstituida de Metalyse a la jeringa, según el peso del paciente.

Categoría de peso corporal del paciente (kg)	Volumen de solución reconstituida (ml)	Tenecteplasa (U)	Tenecteplasa (mg)
< 60	3,0	3 000	15,0
≥ 60 a < 70	3,5	3 500	17,5
≥ 70 a < 80	4,0	4 000	20,0
≥ 80 a < 90	4,5	4 500	22,5
≥ 90	5,0	5 000	25,0

8. Puede utilizarse una vía intravenosa preexistente para la administración de Metalyse en una solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) únicamente. No debe añadirse ningún otro medicamento a la solución inyectable.
9. Metalyse debe administrarse al paciente por vía intravenosa, en aproximadamente 5-10 segundos. No debe administrarse en una vía que contenga glucosa, ya que Metalyse es incompatible con las soluciones de glucosa.
10. La vía debe enjuagarse tras la inyección de Metalyse para una administración adecuada.
11. Debe desecharse la solución reconstituida no utilizada.

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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemania

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/00/169/007

**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

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Paris  
Francia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

**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 IPs 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 (40 mg)  
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**

Polvo: arginina, ácido fosfórico concentrado, polisorbato 20  
Sustancia residual del proceso de fabricación: gentamicina  
Disolvente: agua para preparaciones inyectables

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo y disolvente para solución inyectable

1 vial de polvo para solución inyectable  
1 jeringa precargada de disolvente  
1 adaptador del vial estéril

#### **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 hacerlo puede conducir a que sea administrada una dosis de Metalyse mayor de la requerida.



## 8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

## 9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Conservar el envase en el embalaje exterior para protegerlo 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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemania

## 12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/169/005

## 13. NÚMERO DE LOTE

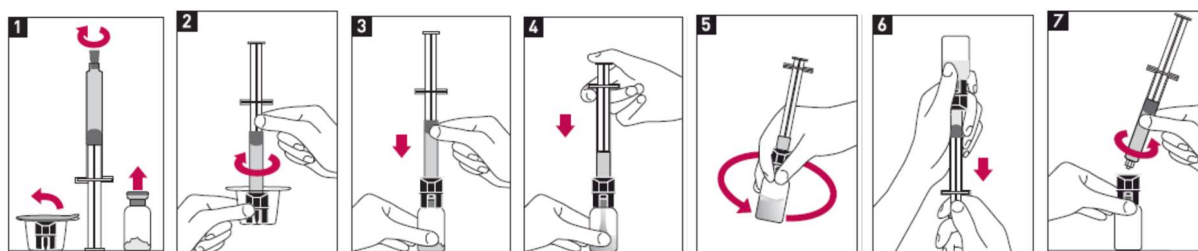
Lote

## 14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

## 15. INSTRUCCIONES DE USO

Información que debe figurar en la parte interior de la solapa del cartonaje en forma de pictograma

### Instrucciones de uso



**1** Abrir la parte superior del adaptador del vial. Retirar la cápsula de cierre de la punta de la jeringa.

Retirar la cápsula de cierre extraíble del vial.

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

- 3 Perforar el tapón del vial en el medio con la punta del adaptador del vial.
- 4 Añadir el agua para preparaciones inyectables empujando el émbolo de la jeringa hacia abajo lentamente para evitar la formación de espuma.
- 5 Mantener acoplada la jeringa al vial y 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 Desenroscar 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  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Metalyse 8 000 U (40 mg)  
polvo para solución inyectable  
tenecteplasa

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial contiene 8 000 unidades (40 mg) de tenecteplasa.  
La solución reconstituida contiene 1 000 unidades (5 mg) de tenecteplasa por ml.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Arginina, ácido fosfórico concentrado, polisorbato 20  
Sustancia residual del proceso de fabricación: gentamicina

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para solución inyectable  
1 vial de polvo para solución inyectable

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

IV 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

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30 °C.  
Conservar el envase en el embalaje exterior para protegerlo 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  
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**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

No procede.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

No procede.

**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 (40 mg) vía intravenosa después de su reconstitución

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

8 ml de agua para preparaciones inyectables

**6. OTROS**

Después de la reconstitución, para pacientes con un peso corporal (kg) de:

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **EMBALAJE EXTERIOR**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Metalyse 10 000 U (50 mg)  
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**

Polvo: arginina, ácido fosfórico concentrado, polisorbato 20  
Sustancia residual del proceso de fabricación: gentamicina  
Disolvente: agua para preparaciones inyectables

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo y disolvente para solución inyectable

1 vial de polvo para solución inyectable  
1 jeringa precargada de disolvente  
1 adaptador del vial estéril

#### **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 hacerlo puede conducir a que sea administrada una dosis de Metalyse mayor de la requerida.

## 8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

## 9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Conservar el envase en el embalaje exterior para protegerlo 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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemania

## 12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/169/006

## 13. NÚMERO DE LOTE

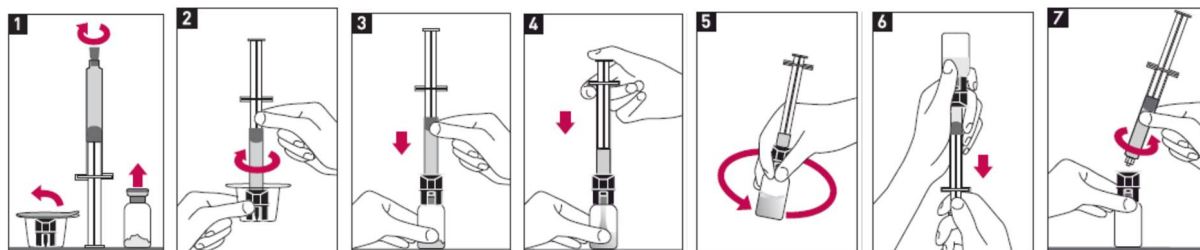
Lote

## 14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

## 15. INSTRUCCIONES DE USO

Información que debe figurar en la parte interior de la solapa del cartonaje en forma de pictograma

### Instrucciones de uso



**1** Abrir la parte superior del adaptador del vial. Retirar la cápsula de cierre de la punta de la jeringa.

Retirar la cápsula de cierre extraíble del vial.

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

- 3 Perforar el tapón del vial en el medio con la punta del adaptador del vial.
- 4 Añadir el agua para preparaciones inyectables empujando el émbolo de la jeringa hacia abajo lentamente para evitar la formación de espuma.
- 5 Mantener acoplada la jeringa al vial y 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 Desenroscar 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  
SN  
NN



**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Metalyse 10 000 U (50 mg)  
polvo para solución inyectable  
tenecteplasa

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial contiene 10 000 unidades (50 mg) de tenecteplasa.  
La solución reconstituida contiene 1 000 unidades (5 mg) de tenecteplasa por ml.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Arginina, ácido fosfórico concentrado, polisorbato 20  
Sustancia residual del proceso de fabricación: gentamicina

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para solución inyectable  
1 vial de polvo para solución inyectable

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

IV 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

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30 °C.  
Conservar el envase en el embalaje exterior para protegerlo 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  
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**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

No procede.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

No procede.

**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 (50 mg) vía intravenosa después de su reconstitución

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

10 ml de agua para preparaciones inyectables

**6. OTROS**

Después de la reconstitución, para pacientes con un peso corporal (kg) de:

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### EMBALAJE EXTERIOR

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metalyse 5 000 U (25 mg)  
polvo para solución inyectable  
tenecteplasa

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 5 000 unidades (25 mg) de tenecteplasa y arginina, ácido fosfórico concentrado y polisorbato 20.  
La solución reconstituida contiene 1 000 unidades (5 mg) de tenecteplasa por ml.

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Sustancia residual del proceso de fabricación: gentamicina

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable

1 vial de polvo para solución inyectable

#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
IV después de su reconstitución con 5 ml de agua para preparaciones inyectables estéril

#### 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 hacerlo puede conducir a que sea administrada una dosis de Metalyse mayor de la requerida.

#### 8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30 °C.  
Conservar el envase en el embalaje exterior para protegerlo 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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/00/169/007

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**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  
SN  
NN

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

**ETIQUETA DEL VIAL**

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

Metalyse 5 000 U (25 mg)  
polvo para solución inyectable.  
tenecteplasa

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

IV después de su reconstitución con 5 ml de agua para preparaciones inyectables

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

1 vial de polvo para solución inyectable

**6. OTROS**

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

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### **Metalyse 8 000 unidades (40 mg) polvo y disolvente para solución inyectable** **Metalyse 10 000 unidades (50 mg) 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.

Metalyse pertenece a un grupo de medicamentos denominados trombolíticos. Estos medicamentos contribuyen a la disolución de los coágulos de sangre. Tenecteplasa es un activador recombinante del plasminógeno 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) a tenecteplasa, a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6) o a gentamicina (sustancia residual del proceso de fabricación). Si de todos modos el tratamiento con Metalyse se considera necesario, los recursos de reanimación deben estar inmediatamente disponibles para su uso en caso de necesidad;
- 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
  - ❖ un traumatismo en la cabeza
  - ❖ enfermedad grave del hígado
  - ❖ una úlcera de estómago (úlcera péptica)
  - ❖ 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 derivados cumarínicos como warfarina (anticoagulantes);
  - 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) a tenecteplasa, a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6) o a gentamicina (una sustancia residual del proceso de fabricación);
- 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 o en la orina);
- si usted tiene una anomalía en las válvulas cardíacas (p. ej., estenosis mitral) con un 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 hasta los 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 a 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 intestino)

Poco frecuentes (pueden afectar a 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 a 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 (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- embolia grasa (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 a hasta 1 de cada 10 personas):

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

Poco frecuentes (pueden afectar a 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)
- líquido entre el recubrimiento del corazón y el corazón (taponamiento cardíaco)
- rotura del músculo del corazón (rotura del miocardio)

Raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 1 000 personas):

- coágulos de sangre en los pulmones (embolia 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 la caja 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.
  - o
  - 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 arginina, ácido fosfórico concentrado y polisorbato 20.
- El disolvente es agua para preparaciones inyectables.
- Contiene gentamicina como sustancia residual del proceso de fabricación.

### Aspecto del producto y contenido del envase

La caja contiene:

- un vial con un polvo liofilizado con 40 mg de tenecteplasa, una jeringa precargada preparada para usar con 8 ml de disolvente y un adaptador del vial.
- o
- un vial con un polvo liofilizado con 50 mg de tenecteplasa, una jeringa precargada preparada para usar con 10 ml de disolvente y un adaptador del vial.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Paris  
Francia

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

**België/Belgique/Belgien**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 2595942

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

Boehringer Ingelheim SComm  
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

**Nederland**

Boehringer Ingelheim B.V.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**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 5 000 unidades (25 mg) polvo 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 para solución inyectable.

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

Metalyse se utiliza en adultos para el tratamiento del ictus causado por un coágulo de sangre en una arteria del cerebro (ictus isquémico agudo) cuando han transcurrido menos de 4,5 horas desde el último momento en que usted no presentaba los síntomas del ictus actual.

#### **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) a tenecteplasa, a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6) o a gentamicina (sustancia residual del proceso de fabricación). Si de todos modos el tratamiento con Metalyse se considera necesario, los recursos de reanimación deben estar inmediatamente disponibles para su uso en caso de necesidad;
- si usted padece, o ha padecido recientemente, una enfermedad que aumente su riesgo de sangrado (hemorragia), incluyendo:
  - ❖ un trastorno hemorrágico o tendencia al sangrado;
  - ❖ presión arterial muy elevada, no controlada;
  - ❖ un traumatismo en la cabeza;
  - ❖ inflamación de la capa que envuelve el corazón (pericarditis); inflamación o infección de las válvulas del corazón (endocarditis);
  - ❖ enfermedad grave del hígado;
  - ❖ venas varicosas en el esófago (varices esofágicas);
  - ❖ una úlcera de estómago (úlcera péptica);
  - ❖ anomalía de los vasos sanguíneos (p. ej., un aneurisma);

- ❖ determinados tumores;
- ❖ hemorragia en el cerebro o en el cráneo;
- si usted está tomando comprimidos/cápsulas para “diluir” la sangre (anticoagulantes), a menos que una prueba adecuada haya confirmado que no hay actividad clínicamente importante de ese medicamento;
- si tiene un ictus muy grave;
- si su ictus solo causa síntomas leves;
- si los síntomas mejoran rápidamente antes de recibir Metalyse;
- si los síntomas de su ictus se iniciaron más de 4,5 horas antes o si es posible que los síntomas se hayan iniciado más de 4,5 horas antes, ya que usted no sabe cuándo se iniciaron;
- si tuvo espasmos (convulsiones) al inicio del ictus;
- si su tiempo de tromboplastina (un prueba sanguínea para ver cómo coagula su sangre) es anormal. Esta prueba puede ser anormal si ha recibido heparina (un medicamento que se utiliza para “diluir” la sangre) en las 48 horas previas;
- si tiene diabetes y ha sufrido anteriormente un ictus;
- si ha sufrido un ictus en los tres meses previos;
- si el número de plaquetas (trombocitos) en su sangre es muy bajo;
- si tiene una presión arterial muy alta (superior a 185/110) que solo se puede reducir mediante la inyección de medicamentos;
- si la cantidad de azúcar (glucosa) en su sangre es muy baja (inferior a 50 mg/dl) o muy alta (superior a 400 mg/dl);
- si se ha sometido recientemente a una intervención de cirugía mayor incluida una intervención quirúrgica del cerebro o de la columna;
- si le han realizado recientemente una biopsia (un procedimiento para obtener una muestra de tejido);
- si durante las dos últimas semanas se le ha practicado reanimación cardiopulmonar (compresiones torácicas) de más de 2 minutos de duración;
- si usted tiene el páncreas inflamado (pancreatitis).

## **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) a tenecteplasa, a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6) o a gentamicina (una sustancia residual del proceso de fabricación);
- si usted tiene o ha tenido recientemente algún otro trastorno que aumenta el riesgo de hemorragia, por ejemplo:
  - una inyección intramuscular
  - una pequeña lesión como una punción de vasos grandes o un masaje cardíaco externo
- si pesa menos de 60 kg;
- si tiene más de 80 años de edad, puede tener un desenlace peor independientemente del tratamiento con Metalyse.  
Sin embargo, en general la relación beneficio/riesgo de Metalyse en pacientes mayores de 80 años es positiva y la edad por sí sola no es un obstáculo para el tratamiento con Metalyse;
- si a usted se le ha administrado Metalyse anteriormente.

### **Niños y adolescentes**

No se recomienda el uso de Metalyse en niños y adolescentes hasta los 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. Es especialmente importante que informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente:

- algún medicamento utilizado para “diluir” la sangre;



- ciertos medicamentos utilizados para tratar la hipertensión arterial (inhibidores de la ECA).

### **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)	3 000	3 500	4 000	4 500	5 000

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 del ictus, 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
- 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.

Frecuentes (pueden afectar a 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 intestino)

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

- hemorragia interna en el abdomen (hemorragia retroperitoneal)
- hemorragia en los ojos (hemorragia ocular)

Raros (pueden afectar a 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 (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- embolia grasa (coágulos formados por grasa)

- náuseas
- vómitos
- aumento de la temperatura corporal (fiebre)
- transfusiones de sangre como consecuencia de hemorragias

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 la caja 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 5 000 unidades (25 mg) de tenecteplasa. Cada ml contiene 1 000 unidades de tenecteplasa cuando se reconstituye con 5 ml de agua para preparaciones inyectables.
- Los demás componentes son arginina, ácido fosfórico concentrado y polisorbato 20.
- Contiene gentamicina como sustancia residual del proceso de fabricación.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

La caja contiene un vial con un polvo liofilizado con 25 mg de tenecteplasa.

## **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Paris  
Francia

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

**België/Belgique/Belgien**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 2595942

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

Boehringer Ingelheim SComm  
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

**Nederland**

Boehringer Ingelheim B.V.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**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.