

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
METALYSE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 25 mg

METALYSE

TENECTEPLASA

lioofilizado para solución inyectable

COMPOSICIÓN

METALYSE liofilizado para solución inyectable contiene:

Cada frasco ampolla 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) usando un estándar de referencia que es específico para tenecteplasa y no es comparable con las unidades utilizadas para otros agentes 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.

Excipientes: Arginina, ácido fosfórico, polisorbato 20 **c.s.**

INDICACIONES/USO

METALYSE™ está indicado en pacientes adultos para el tratamiento trombolítico del **ictus** isquémico agudo (**IIA**) **en** las 4,5 horas posteriores al último momento en el que el paciente se encontraba bien y tras **la exclusión de una** hemorragia intracraneal.³⁻⁵

POSOLOGÍA Y 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.

METALYSE debe administrarse a la mayor brevedad posible dentro de las 4,5 horas posteriores al último momento en el que el paciente se encontraba bien y luego de haberse descartado hemorragia intracraneal mediante técnicas de diagnóstico por imágenes adecuadas; véase la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES.³

El efecto del tratamiento depende del tiempo de administración; por lo tanto, cuanto antes se inicie el tratamiento, mayores son las probabilidades de un resultado favorable.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
METALYSE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 25 mg

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 base al peso corporal, con una dosis máxima única de 5.000 unidades (25 mg) de tenecteplasa.

Se debe evaluar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio del tratamiento con tenecteplasa en pacientes que pesan 50 kg o menos debido a que los datos disponibles son limitados.^{3,13}

El volumen requerido para administrar la dosis total correcta puede calcularse a partir del siguiente esquema (tabla 2):

Tabla 2

Categoría del peso corporal de los pacientes (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

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.

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 evaluado de manera suficiente la seguridad y la eficacia de este régimen con la administración concomitante de heparina o antiagregantes plaquetarios tales como el ácido acetilsalicílico durante las primeras 24 horas posteriores al tratamiento con METALYSE. Por lo tanto, debe evitarse la administración de heparina intravenosa o de antiagregantes plaquetarios tales como el ácido acetilsalicílico en las primeras 24 horas luego del tratamiento con METALYSE debido al mayor riesgo de hemorragias.

Si se requiere heparina para otras indicaciones, la dosis no debe superar las 10.000 UI por día, administrada por vía subcutánea.^{3,14,15}

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
METALYSE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 25 mg

Método de administración

La solución reconstituida debe administrarse por vía intravenosa y utilizarse inmediatamente después de su reconstitución.

La dosis requerida se debe administrar como bolo intravenoso único a lo largo de 5 a 10 segundos.^{1,2}

INSTRUCCIONES PARA SU MANIPULACIÓN

METALYSE se debe reconstituir agregando el volumen adecuado de agua estéril para inyectable al **frasco ampolla** que contiene el **liofilizado** para la solución inyectable por medio de una aguja y una jeringa (no se proporcionan en el envase).

1. Retire la tapa *flip-off* del **frasco ampolla**.
2. Llene una jeringa con 5 **mL** de agua estéril para inyectable y penetre el tapón del **frasco ampolla** en el centro con la aguja.
3. Agregue toda el agua estéril para inyectable al **frasco ampolla** presionando suavemente el émbolo de la jeringa hacia abajo para evitar que se forme espuma.
4. Mantenga la jeringa unida al **frasco ampolla** y reconstituya la solución girando el **frasco ampolla** suavemente.
5. La preparación reconstituida es una solución de incolora a ligeramente amarilla y límpida. Solo se debe utilizar la solución si se observa límpida y sin partículas.
6. Inmediatamente antes de administrar la solución, invierta el **frasco ampolla** con la jeringa aún insertada, de modo tal que la jeringa quede debajo del **frasco ampolla**.
7. Transfiera el volumen adecuado de la solución reconstituida de METALYSE a la jeringa en función del peso del paciente (consulte la tabla 2).
8. Para la administración de METALYSE puede utilizarse una vía intravenosa preexistente, que solamente se haya utilizado para la administración de solución de cloruro de sodio al 0,9 %. METALYSE no se debe mezclar con otros fármacos, ni en el mismo **frasco ampolla** ni en la misma vía venosa (ni siquiera con heparina).
9. METALYSE se debe administrar al paciente como única dosis por vía intravenosa en un lapso de entre 5 y 10 segundos. No se debe administrar utilizando una vía que contenga dextrosa dado que METALYSE es incompatible con la solución de dextrosa.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
METALYSE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 25 mg

10. Se debe hacer un lavado de la vía después de la inyección de METALYSE para una administración adecuada.

11. Toda solución no utilizada debe descartarse.

Precauciones especiales de conservación en condiciones de uso

Estabilidad química y física en condiciones de uso

Se ha demostrado la estabilidad de la solución reconstituida por un lapso de 24 horas a 2-8 °C y de 8 horas a 30 °C.¹⁶

Estabilidad microbiológica en condiciones de uso

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente después de su reconstitución. 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, son de un máximo de 24 horas a una temperatura de 2-8 °C o de 8 horas a 30 °C.

CONTRAINDICACIONES^{1- 2,6,7,9,10,17,18}

METALYSE está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo, tenecteplasa, a la gentamicina (un residuo traza del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes;¹⁹
- Situaciones asociadas con riesgo de sangrado como:

- Trastorno hemorrágico significativo actual o durante los últimos 6 meses

- Pacientes con anticoagulación efectiva (p. ej., INR > 1,3)

- 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
METALYSE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 25 mg

- 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/mm³
- 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)

- ictus isquémico agudo sin déficit neurológico incapacitante;
- antecedentes, evidencia o sospecha de hemorragia intracraneal, incluida hemorragia subaracnoidea;
- pacientes que reciben tratamiento anticoagulante efectivo (p. ej. INR >1,7) (véase la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES, subsección “Sangrado”).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES ^{1,2,6,7,9,10,17,18,20}

Se debe elegir cuidadosamente la presentación adecuada del producto tenecteplasa que se encuentre en línea con la indicación. Se prevé que METALYSE 25 mg se utilice únicamente en casos de ictus isquémico agudo y que METALYSE 50 mg se utilicen únicamente en casos de infarto agudo de miocardio.

METALYSE debe ser recetado por médicos con experiencia en el uso de tratamiento trombolítico y con las instalaciones para monitorear dicho uso.²¹ Esto no excluye el uso prehospitalario de METALYSE. Al igual que con otros trombolíticos, se recomienda que cuando se administre METALYSE se encuentre disponible medicación y equipamiento de resucitación en todo momento.

El tratamiento debe ser realizado bajo la responsabilidad de un médico capacitado y con experiencia en cuidados neurológicos. Para verificar la indicación a tratar, las medidas de diagnóstico remoto pueden considerarse adecuadas (véase la sección POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN; Tratamiento trombolítico del ictus isquémico agudo).^{14,15}

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
METALYSE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 25 mg

Trazabilidad

A fin de mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, el nombre comercial y el número de partida del producto administrado deben registrarse claramente en la historia clínica del paciente.²²

Sangrado^{1,2,20}

La complicación más frecuente observada durante el tratamiento con METALYSE es el sangrado. El uso concomitante de otros principios activos que afecten la coagulación o la función plaquetaria (p. ej., la heparina) puede contribuir al sangrado (véase también la sección CONTRAINDICACIONES).

(véase también la sección POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, Tratamiento **coadyuvante**)

Dado que la fibrina es lisada durante el tratamiento con METALYSE, se puede presentar sangrado en los sitios de punción recientes. Por lo tanto, la terapia trombolítica requiere de una cuidadosa atención de todos los posibles sitios de sangrado (lo que incluye los lugares donde se haya realizado inserción de catéteres, punción arterial o venosa, disección o punción por aguja). Durante el tratamiento con METALYSE se debe evitar el uso de catéteres rígidos e inyecciones intramusculares, así como también toda manipulación del paciente que no sea imprescindible.

En el caso de que se produzca un sangrado serio, en particular hemorragia cerebral, debe interrumpirse de inmediato la administración concomitante de heparina. Debe considerarse la administración de protamina si se ha administrado heparina dentro de las 4 horas anteriores al inicio del sangrado. En un número reducido de casos, es posible que el paciente no responda a estas medidas conservadoras; en dicha instancia, puede estar indicado el uso criterioso de productos de transfusión. Se debe considerar la transfusión de crioprecipitado, plasma fresco congelado y plaquetas, repitiendo las evaluaciones clínicas y de laboratorio luego de cada administración. Para la infusión de crioprecipitado es deseable un nivel de fibrinógeno objetivo de 1 g/L. También se deben tomar en consideración los agentes antifibrinolíticos.

El uso del tratamiento con METALYSE debe ser evaluado cuidadosamente a fin de asegurar que los potenciales riesgos de sangrado estén debidamente compensados por los beneficios esperados en las siguientes situaciones ^{1,2,4,10}:

- **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**
- **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] ≤ 1,3 para antagonistas de la vitamina K u otras pruebas pertinentes para otros anticoagulantes**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
METALYSE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 25 mg

orales que estén dentro del correspondiente límite superior de la normalidad) (ver sección 4.3).

- Inyección intramuscular reciente o traumatismos menores recientes, como biopsias, punción de vasos mayores, masaje cardíaco para reanimación.

Las hemorragias intracerebrales representan el evento adverso más frecuente (observadas en hasta aproximadamente 19 % de los pacientes). Sin embargo, esto no ha producido un aumento en la morbilidad o mortalidad generales.³

El riesgo de hemorragia intracraneal en pacientes con **ictus** isquémico agudo puede aumentar con el uso de METALYSE.

Esto aplica específicamente a los siguientes casos: ³

- todas las situaciones que involucran un alto riesgo de hemorragia, con inclusión de las enumeradas en la sección CONTRAINDICACIONES;
- demora en el inicio del tratamiento;
- los pacientes pretratados con ácido acetilsalicílico (AAS) pueden tener un mayor riesgo de hemorragia intracerebral, particularmente si se demora el tratamiento con METALYSE;^{14,15}
- en comparación con los pacientes más jóvenes, los pacientes de edad avanzada (más de 80 años) pueden tener resultados ligeramente peores independientemente del tratamiento y un riesgo incrementado de hemorragia intracerebral cuando son tratados con trombólisis. En general, la relación riesgo-beneficio de la trombólisis en los pacientes de edad avanzada sigue siendo positiva. En los pacientes con **ictus** isquémico agudo, la trombólisis debe evaluarse en función de la relación riesgo-beneficio en cada caso.^{13,23,24}
- El tratamiento no debe iniciarse más de 4,5 horas posteriores al último momento en el que el paciente se encontraba bien, dado que en este caso la relación riesgo-beneficio es desfavorable, principalmente debido a lo siguiente:
 - los efectos positivos del tratamiento disminuyen con el tiempo;
 - particularmente en los pacientes que recibieron tratamiento previo con AAS, la tasa de mortalidad se incrementa;
 - existe un mayor riesgo de hemorragia sintomática.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad mediadas por el sistema inmunitario asociadas a la administración de METALYSE[®] pueden ser causadas por el principio activo tenecteplasa, la gentamicina (una traza residual del proceso de fabricación), o cualquiera de los excipientes (véase también la sección CONTRAINDICACIONES).²⁵

No se ha observado formación sostenida de anticuerpos a la molécula de tenecteplasa tras el tratamiento. Sin embargo, no existe experiencia sobre la readministración de METALYSE.^{6,9,17,18}

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
METALYSE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 25 mg

También existe un riesgo de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad mediadas por un mecanismo no inmunitario.

El angioedema representa la reacción de hipersensibilidad más frecuentemente informada con METALYSE. Este riesgo puede aumentar en la indicación de **ictus isquémico agudo** y/o por el tratamiento concomitante con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

Se debe monitorear a los pacientes tratados con METALYSE a fin de detectar casos de angioedema durante la administración y por hasta 24 horas después de ella.

En el caso de producirse una reacción de hipersensibilidad severa (por ej. angioedema), debe iniciarse de inmediato el tratamiento adecuado, que puede incluir la intubación.

Intervención coronaria

Traslado a un establecimiento de intervención coronaria para la intervención coronaria percutánea (ICP) complementaria:

Control de la presión arterial

Se deben tratar rápida y agresivamente los casos de presión arterial (PA) sistólica >180 mmHg, PA diastólica >105 mmHg o hipertensión arterial no controlada con el fin de minimizar las demoras hasta el inicio de la trombólisis.

Es necesario controlar la PA durante hasta 24 horas posteriores al tratamiento con tenecteplasa. Se recomienda tratamiento antihipertensivo intravenoso si la PA sistólica es >180 mmHg o la PA diastólica es >105 mmHg.^{3,14,15}

Grupos especiales de pacientes con relación beneficio-riesgo reducida

La relación riesgo-beneficio del tratamiento trombolítico se considera menos favorable en pacientes que han experimentado un **ictus** previo o en quienes tienen diabetes no controlada, aunque se considera que continúa siendo positiva en estos pacientes.

Se debe considerar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio de la administración de METALYSE en pacientes con **ictus** isquémico agudo que presentan las siguientes condiciones:^{3,13-15}

- síntomas que hayan mejorado rápidamente;
- infartos extensos (p. ej. NIHSS >25);
- convulsiones al inicio del **ictus**
- antecedentes recientes de **ictus** previo, o traumatismos de cabeza o columna vertebral graves, o cirugía mayor (como cirugía cardíaca, torácica, abdominal u ortopédica);
- tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) elevado al momento de la presentación;
- recuento de plaquetas menor a 100.000/mm³;
- hipertensión resistente al tratamiento antihipertensivo hiperagudo agresivo, que no permite que se alcance o se mantenga una presión arterial objetivo inferior a 180/105 mmHg;
- glucemia <2,7 mmol/L o >22,2 mmol/L.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
METALYSE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 25 mg

En los pacientes con **ictus**, la probabilidad de un resultado favorable disminuye cuanto mayor es el tiempo transcurrido desde el último momento en el que el paciente se encontraba bien hasta el tratamiento trombolítico, con el aumento de la edad, el aumento de la gravedad del **ictus** y el aumento de los niveles de glucemia al momento del ingreso, mientras que la probabilidad de discapacidad severa y muerte o sangrado intracraneal sintomático aumenta, independientemente del tratamiento.^{3,5,23,24}

Edema cerebral

La reperusión del área afectada por la isquemia puede inducir edema cerebral en la zona infartada.

Población pediátrica

No se cuenta con datos de seguridad y eficacia en niños menores de 18 años de edad para METALYSE. Por lo tanto, no se recomienda el uso de METALYSE en niños menores de 18 años de edad.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Existe una cantidad limitada de datos sobre el uso de METALYSE en las mujeres embarazadas.

En estudios no clínicos realizados con tenecteplasa, se ha observado sangrado con mortalidad secundaria en las hembras preñadas como consecuencia de la actividad farmacológica conocida del fármaco, y en unos pocos casos se produjo aborto y reabsorción del feto (efectos que sólo se han observado con la administración de dosis repetidas). La tenecteplasa no se considera teratogénica (ver TOXICOLOGÍA).

El beneficio del tratamiento debe ser sopesado frente a los potenciales riesgos durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la tenecteplasa se excreta en la leche en los seres humanos.

Se debe tener precaución cuando METALYSE[®] se administra a mujeres lactantes y debe decidirse si interrumpir la lactancia en las primeras 24 horas tras la administración de METALYSE.³²

Fertilidad

No hay datos clínicos ni estudios preclínicos disponibles sobre la fertilidad en relación con la tenecteplasa (METALYSE[®]).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
METALYSE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 25 mg

INTERACCIONES^{1- 2,6,7,9,10,17,18}

No se han realizado estudios formales de interacción entre METALYSE y los productos medicinales administrados habitualmente a pacientes con **ictus** isquémico agudo.

Fármacos que afectan la coagulación/función plaquetaria

Los medicamentos que afectan la coagulación o aquellos que alteran la función plaquetaria pueden aumentar el riesgo de sangrado y por lo tanto, se deben evitar en las primeras 24 horas posteriores al tratamiento con METALYSE del **ictus** isquémico agudo; véase también la sección CONTRAINDICACIONES.^{14,15}

Inhibidores de la ECA

El tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA puede aumentar el riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad (véase la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES).²⁵

Otras especialidades farmacéuticas

Ensayos aleatorizados académicos publicados con más de 2.000 pacientes tratados con tenecteplasa no mostraron interacciones clínicamente relevantes con otras especialidades farmacéuticas que se utilizan comúnmente en pacientes con **ictus** isquémico agudo.^{3-5,33-36}

REACCIONES ADVERSAS^{1,2,7,10}

Al igual que con otros agentes trombolíticos, la hemorragia es la reacción adversa más común asociada con el uso de METALYSE. La hemorragia se puede producir en cualquier sitio o cavidad del cuerpo, y puede dar lugar a situaciones potencialmente mortales, o puede provocar discapacidad permanente o la muerte.

El tipo de hemorragia asociada con la terapia trombolítica se puede dividir en dos grandes categorías:

- Sangrado superficial, normalmente de los sitios de inyección.
- Sangrado interno en cualquier sitio o cavidad del cuerpo.

Con la hemorragia intracraneal, se pueden presentar síntomas neurológicos asociados tales como somnolencia, afasia, hemiparesia y convulsiones.

Excepto por la reacción adversa al medicamento (RAM) de arritmias por reperfusión para la indicación de infarto agudo de miocardio y la frecuencia de la RAM de hemorragia intracraneal para la indicación de **ictus** isquémico agudo, se considera que el perfil de seguridad de METALYSE para las indicaciones de **ictus** isquémico agudo e infarto agudo de miocardio es similar en base a los resultados demostrados en ensayos clínicos aleatorizados académicos publicados y a los datos de la vida real (RWE, Real World Evidence).^{3-5,33-40}

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
METALYSE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 25 mg

Listado de reacciones adversas

Trastornos del sistema inmunitario

- reacción anafilactoide, que incluye
 - exantema
 - urticaria
 - broncoespasmo
 - edema laríngeo

Trastornos del sistema nervioso

- hemorragia intracraneal, por ejemplo
 - hemorragia cerebral
 - hematoma cerebral
 - **ictus** hemorrágico
 - transformación hemorrágica del **ictus**
 - hematoma intracraneal
 - hemorragia subaracnoidea

incluyendo síntomas asociados como somnolencia, afasia, hemiparestesia, convulsiones.

Trastornos oculares

- hemorragia ocular ⁴¹

Trastornos cardíacos

- hemorragia pericárdica

que ocurren en estrecha relación temporal con el tratamiento con METALYSE®.

Trastornos vasculares

- hemorragia
- embolia (**embolización trombótica**)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- epistaxis
- hemorragia pulmonar

Trastornos gastrointestinales

- hemorragias gastrointestinales, tales como
 - hemorragia gástrica
 - hemorragia de úlcera gástrica
 - hemorragia rectal
 - hematemesis
 - melena
 - hemorragia bucal
- náuseas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
METALYSE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 25 mg

- vómitos
- hemorragia retroperitoneal, por ejemplo
 - hematoma retroperitoneal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- equimosis

Trastornos renales y urinarios

- hemorragia urogenital, como
 - hematuria
 - hemorragia de las vías urinarias

Trastornos generales y afecciones del sitio de administración

- hemorragia en el lugar de la inyección
- hemorragia en el sitio de la punción

Investigaciones clínicas

- descenso de la presión arterial
- aumento de la temperatura corporal

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento

- embolia grasa, lo que puede provocar las correspondientes consecuencias en los órganos afectados

Procedimientos médicos y quirúrgicos

- transfusión

SOBREDOSIS

Síntomas

En caso de sobredosis, puede haber un mayor riesgo de sangrado.

Tratamiento

En caso de sangrado severo prolongado, se puede considerar terapia de reemplazo (plasma, plaquetas).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS^{1,-2,6,9,17,18}

Clasificación terapéutica: agentes antitrombóticos, enzimas

Código ATC: B01AD11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
METALYSE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 25 mg

Modo de acción

La tenecteplasa es un activador del plasminógeno recombinante fibrino específico, derivado a partir del t-PA (activador de plasminógeno) natural mediante modificaciones en tres sitios de la estructura proteica. Se une al componente fibrina del trombo (coágulo sanguíneo) y convierte selectivamente el plasminógeno unido al trombo en plasmina, la cual degrada la matriz de fibrina del trombo. La tenecteplasa posee una mayor especificidad por la fibrina y una mayor resistencia a la inactivación por su inhibidor endógeno (PAI-1), en comparación con el t-PA natural.⁴²

Farmacodinamia

Después de la administración de tenecteplasa, se ha observado un consumo de $\alpha 2$ -antiplasmina dependiente de la dosis (el inhibidor de la plasmina de fase fluida), con el consecuente aumento en el nivel de producción de plasmina sistémica. Esta observación es compatible con el efecto deseado de la activación del plasminógeno. En estudios comparativos, se observó una reducción del fibrinógeno de menos del 15 % y una reducción del plasminógeno de menos del 25 % en sujetos tratados con la dosis máxima de tenecteplasa (10.000 U, correspondientes a 50 mg), en tanto que la alteplasa ocasionó una disminución de aproximadamente un 50 % en los niveles de fibrinógeno y plasminógeno.^{6,9,17,18} No se detectó ninguna formación de anticuerpos clínicamente relevante a los 30 días.^{6,9,17,18,43,44}

Estudios clínicos

Estudio AcT

El ensayo Alteplase compared to Tenecteplase (AcT, alteplasa comparada con tenecteplasa) fue diseñado como un estudio pragmático, basado en estudios de registro, prospectivo, aleatorizado, abierto y controlado de tenecteplasa intravenosa comparada con alteplasa intravenosa, que tuvo por objetivo demostrar que tenecteplasa es no inferior a alteplasa en pacientes con **ictus** isquémico agudo cuando se utiliza dentro de las 4,5 horas posteriores al último momento en el que el paciente se encontraba bien y que son elegibles para recibir trombólisis intravenosa de acuerdo con las guías actuales. Se alcanzó el criterio de valoración primario del ensayo, ya que se demostró una no inferioridad clínicamente relevante con tenecteplasa 0,25 mg/kg (máx. 25 mg) frente a alteplasa 0,9 mg/kg (máx. 90 mg): 296 (36,9 %) de 802 pacientes en el grupo de tenecteplasa y 266 (34,8 %) de 765 pacientes en el grupo de alteplasa tuvieron un puntaje de la escala Rankin modificada de 0-1 a los 90 a 120 días (diferencia de riesgo no ajustada 2,1% [IC del 95%: 2,6 a 6,9], lo que cumple con el umbral pre-especificado de no inferioridad de -5%).

Los criterios de valoración clave de seguridad fueron hemorragia intracerebral sintomática, angioedema orolingual y sangrado extracraneal que requiriera transfusión sanguínea, todos dentro de las 24 horas posteriores a la administración de agentes trombolíticos, y mortalidad por todas las causas a 90 días.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
METALYSE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 25 mg

No se observaron diferencias significativas en la tasa de hemorragia intracerebral sintomática a 24 horas. Las tasas de hemorragia intracraneal definida por diagnóstico por imágenes (que se evaluó en forma ciega con respecto al estado de los síntomas y a la asignación del tratamiento) no mostraron diferencias entre los dos grupos, y las tasas definidas en base a los métodos de diagnóstico por imágenes de hematoma parenquimatoso tipo 2 (es decir, hematoma que corresponde a $\geq 30\%$ del infarto con un efecto de masa evidente) fueron similares a las tasas observadas de hemorragia intracerebral sintomática en el ensayo. No se produjeron diferencias significativas en la tasa de mortalidad a 90 días del tratamiento. Los eventos de angioedema orolingual y de sangrado periférico que requirió transfusión de sangre fueron poco frecuentes y similares en ambos grupos (véase la tabla 3).³

Tabla 3. Incidencia de los criterios de valoración clave de seguridad en los grupos de tenecteplasa y alteplasa

	Grupo de tenecteplasa	Grupo de alteplasa	Diferencia de riesgo (IC del 95%)
Hemorragia intracerebral sintomática a 24 horas	27/800 (3,4%)	24/763 (3,2%)	0,2 (-1,5 a 2,0)
Hemorragia intracraneal identificada por diagnóstico por imágenes	154/800 (19,3%)	157/763 (20,6%)	-1,3 (-5,3 a 2,6)
Hemorragia extracraneal que requiere transfusión sanguínea	6/800 (0,8%)	6/763 (0,8%)	0,0 (-0,9 a 0,8)
Muerte dentro de los 90 días de la aleatorización (n=1.554)	122/796 (15,3%)	117/758 (15,4%)	-0,1 (-3,7 a 3,5)
Angioedema orolingual	9/800 (1,1%)	9/763 (1,2%)	-0,1 (-1,1 a 1,0)
Hematoma parenquimatoso tipo 2 (hematoma que corresponde a $\geq 30\%$ del infarto con 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 con el objetivo de evaluar si tenecteplasa es no inferior a alteplasa en la reperusión al momento de la angiografía inicial cuando se administra dentro de las 4,5 horas del inicio del **ictus** isquémico en pacientes en quienes se planifica un tratamiento endovascular.

Los pacientes con **ictus** isquémico que tenían oclusión de la carótida interna, la arteria basilar o la arteria cerebral media y que eran aptos para someterse a una trombectomía fueron aleatorizados a recibir tenecteplasa 0,25 mg/kg o alteplasa 0,9 mg/kg dentro de las 4,5 horas posteriores al inicio de los síntomas. Hubo 101 pacientes en cada grupo de tratamiento. El criterio de valoración primario fue la reperusión de más del 50% del territorio isquémico afectado o ausencia de trombo que pudiera recuperarse al momento de la evaluación angiográfica inicial. Se evaluó primero la no inferioridad de tenecteplasa, seguida por la superioridad. Los criterios de valoración secundarios incluyeron el puntaje de la escala Rankin modificada a 90 días.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
METALYSE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 25 mg

El criterio de valoración primario ocurrió en 22% de los pacientes tratados con tenecteplasa frente al 10% de los pacientes tratados con alteplasa (diferencia en la incidencia del 12%, IC del 95%: 2, 21; razón de incidencia: 2,2; IC del 95% 1,1, 4,4; $p=0,002$ para no inferioridad; $p=0,03$ para superioridad).

En un análisis ordinal del puntaje de la escala de Rankin modificada a los 90 días, los pacientes en el grupo de tenecteplasa tuvieron una mediana de puntaje de 2 (rango intercuartilo 0-3), lo que indicó una función significativamente mejor que la mediana de puntaje de 3 (rango intercuartilo 1-5) que se observó en los pacientes del grupo alteplasa (cociente de probabilidades común 1,7; IC del 95%, 1,0 a 2,8; $p=0,04$). No se observó diferencia significativa en la incidencia de recuperación con independencia funcional (puntaje de la escala Rankin modificada 0-2, o ausencia de cambios en la capacidad funcional registrada al inicio) a los 90 días, lo que ocurrió en 65 de 101 pacientes (64%) en el grupo de tenecteplasa y en 52 de 101 pacientes (51%) en el grupo de alteplasa (razón de incidencia ajustada: 1,2; IC del 95%, 1,0 a 1,5; $p = 0,06$; cociente de probabilidades ajustado, 1,8; IC del 95%, 1,0 a 3,4; $p=0,06$).

La proporción de puntajes de 0 a 1 en la escala Rankin modificada a los 90 días fue del 51% para el grupo de tenecteplasa y de 43% para el grupo de alteplasa ($p=0,23$).

Eventos de hemorragia intracraneal sintomática (HICs) se observó en el 1% de los pacientes en cada grupo. Hubo un total de 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 pre-especificado. La mayoría de las muertes se relacionó con la progresión del **ictus** grave (9 en el grupo de tenecteplasa y 14 en el grupo de alteplasa). Tenecteplasa 0,25 mg/kg mostró un perfil de seguridad similar a alteplasa 0,9 mg/kg.⁴

Estudio EXTEND-IA TNK, parte 2

El estudio EXTEND-IA TNK se diseñó con el objetivo de determinar si la dosis de 0,4 mg/kg de tenecteplasa generaba una mejoría en la reperusión previo a la trombectomía endovascular en comparación con la dosis de 0,25 mg/kg en pacientes con **ictus** isquémico con oclusión de grandes vasos (OGV).

Pacientes adultos con **ictus** isquémico por oclusión de la carótida interna intracraneal, la arteria basilar o la arteria cerebral media dentro de las 4,5 horas posteriores al inicio de los síntomas fueron incluidos utilizando los criterios de elegibilidad estándar para trombólisis i.v. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir tenecteplasa 0,25 mg/kg o 0,4 mg/kg. El criterio de valoración primario fue la reperusión de más del 50 % del territorio isquémico afectado antes de la trombectomía, evaluado a través del consenso de 2 neurorradiólogos ciegos al tratamiento asignado.

La cantidad de participantes con más del 50% de reperusión del territorio vascular previamente ocluido fue 29 de 150 (19,3%) en el grupo de 0,4 mg/kg frente a 29 de 150 (19,3%) en el grupo que recibió 0,25 mg/kg (diferencia de riesgos no ajustada: 0,0% [IC del 95%: -8,9%, 8,9%]; cociente de riesgo ajustado 1,03 [IC del 95%: 0,66, 1,61]; $p=0,89$). No se observaron diferencias significativas en ninguno de los 4 criterios de valoración funcionales entre los grupos de 0,4 mg/kg y 0,25 mg/kg ni en las muertes por todas las causas (26 [17%] frente a 22 [15%], diferencia de riesgos no ajustada, 2,7% [IC del 95% -5,6%, 11,0%]).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
METALYSE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 25 mg

Se observó HICs en 7 pacientes (4,7%) en el grupo de 0,40 mg/kg y en 2 pacientes (1,3%) en el grupo de 0,25 mg/kg (diferencia de riesgos no ajustada 3,3% [IC del 95%, -0,5, 7,2]; cociente de riesgo [RR, risk ratio] 3,50 [IC del 95%: 0,74, 16,62]; p=0,12). Se produjeron 26 muertes (17%) en el grupo de tenecteplasa 0,40 mg/kg y 22 muertes (15%) en el grupo de tenecteplasa 0,25 mg/kg (RR ajustado 1,27 [IC del 95% 0,77, 2,11]; p=0,35).⁵

Datos de la vida real

En varios estudios no intervencionistas se comparó tenecteplasa (0,25 mg/kg) frente a alteplasa (0,9 mg/kg) en pacientes con **ictus** isquémico agudo con o sin oclusión de grandes vasos (OGV) dentro de las 4,5 horas posteriores al inicio de los síntomas. En estos estudios observacionales se informaron estimaciones ajustadas (o puntajes de propensión apareados) de un total de >2.900 pacientes con **ictus** isquémico agudo (de estudios con más de 100 pacientes tratados con tenecteplasa), y se informó un perfil de seguridad y eficacia favorable o similar con tenecteplasa en comparación con alteplasa intravenosa. Los criterios de valoración analizados incluyeron los resultados funcionales (puntaje de la escala de Rankin modificada a 3 meses), mortalidad por todas las causas, hemorragia intracraneal y hemorragia intracraneal sintomática, tasas de angioedema, tiempo desde el ingreso hospitalario hasta el tratamiento, tiempo desde el ingreso hospitalario hasta el alta hospitalaria, tiempo desde la obtención de imágenes a la trombólisis, tiempo desde la trombólisis a la punción arterial, y tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la administración del tratamiento.³⁷⁻⁴⁰

FARMACOCINÉTICA

Absorción y distribución

Tenecteplasa es una proteína recombinante administrada por vía intravenosa que activa el plasminógeno.⁴⁹ Después de una administración en bolo i.v. de 30 mg de tenecteplasa en pacientes con infarto agudo de miocardio, la concentración plasmática inicialmente estimada fue $6,45 \pm 3,60$ µg/mL (media \pm DE).⁵⁰ La fase de distribución representa del 31 % \pm 22 % al 69 % \pm 15 % (media \pm DE) del AUC total después de la administración de rangos de dosis de entre 5 y 50 mg.⁵⁰

Se obtuvieron datos sobre distribución tisular en estudios con tenecteplasa radiomarcada en ratas. El órgano principal al que se distribuyó la tenecteplasa fue el hígado.⁵¹ No se sabe si, y en qué medida, la tenecteplasa se une a las proteínas plasmáticas en seres humanos. El tiempo de residencia medio (TRM) en el organismo es de aproximadamente 1 hora⁵⁰ y la media (\pm DE) del volumen de distribución en estado de equilibrio dinámico (Vss) fue de entre $6,3 \pm 2$ L y 15 ± 7 L.⁵⁰

Metabolismo

La tenecteplasa se elimina de la circulación mediante la unión a receptores específicos en el hígado, seguido de un catabolismo con la formación de pequeños péptidos.⁴⁹ La unión a los receptores hepáticos, no obstante, es reducida en comparación con el t-PA natural, lo que se traduce en una vida media prolongada.⁵²

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
METALYSE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 25 mg

Eliminación

Después de la inyección de un bolo intravenoso único de tenecteplasa en pacientes con infarto agudo de miocardio, el antígeno tenecteplasa evidencia una eliminación bifásica del plasma. En el rango de dosis terapéutica, no se observa dependencia de la dosis en la depuración de tenecteplasa. La semivida dominante inicial es de $24 \pm 5,5$ (media \pm DE) min, la cual es 5 veces más prolongada que la de T-PA natural. La vida media terminal es 129 ± 87 min, y la depuración plasmática es 119 ± 49 mL/min.^{9,50}

El incremento del peso corporal tuvo como correlato un incremento moderado de la depuración de tenecteplasa, y el aumento de edad tuvo como correlato una ligera reducción de la depuración. Las mujeres por lo general presentan una depuración menor que los hombres, pero ello puede explicarse por el peso corporal, que usualmente es menor en las mujeres.

Linealidad/No linealidad

El análisis de la linealidad de la dosis en base al AUC sugirió que tenecteplasa exhibe una farmacocinética no lineal en el rango de dosis estudiado, es decir, de 5 a 50 mg.⁵⁰

Poblaciones especiales

Deterioro de la función renal y de la función hepática

Dado que la eliminación de tenecteplasa se realiza por vía hepática, no se prevé que la disfunción renal afecte la farmacocinética de METALYSE®. Datos obtenidos en animales también lo confirman.⁵¹ Sin embargo, el efecto de la disfunción renal y hepática sobre la farmacocinética de tenecteplasa en los seres humanos no se ha investigado específicamente.

TOXICOLOGÍA

La administración por vía intravenosa de una dosis única en ratas, conejos y perros produjo únicamente alteraciones reversibles y dependientes de la dosis de los parámetros de coagulación, con hemorragia local en el sitio de la inyección, que se consideró consecuencia del efecto farmacodinámico de tenecteplasa.⁵³⁻⁵⁵ Los estudios de toxicidad de dosis múltiples en ratas y perros confirmaron las observaciones mencionadas anteriormente, pero la duración del estudio se vio limitada a dos semanas por la formación de anticuerpos frente a la proteína humana tenecteplasa, que condujo a reacciones de anafilaxia.^{56,57}

Los datos de farmacología de seguridad en **macacos de Java** revelaron una disminución de la presión arterial, seguida de alteraciones transitorias en el ECG, pero éstas se produjeron con exposiciones que eran considerablemente más altas que la exposición clínica.⁵⁸

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
METALYSE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 25 mg

Con respecto a la indicación y a la administración de dosis únicas en los seres humanos, los estudios de toxicidad reproductiva se limitaron al conejo, dado que es una especie sensible. La tenecteplasa no indujo teratogenia alguna.^{59,60}

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 es dable esperar mutagenia ni carcinogenia, con lo cual no fue necesario realizar estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad.

No se observó irritación local de los vasos sanguíneos tras la administración intravenosa, intraarterial o paravenosa de la formulación final de tenecteplasa.⁶¹⁻⁶³

Fabricado por Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Alemania.

Bajo licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.