



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:** DI-2023-389-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 19 de Enero de 2023

**Referencia:** 1-47-2002-000605-22-0

---

VISTO el Expediente N° 1-47-2002-000605-22-0 del Registro de la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. solicita autorización de nuevo contenido por unidad de venta, fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual, forma farmacéutica, rótulos y prospecto para la Especialidad Medicinal denominada METALYSE / TENECTEPLASA, aprobada por Certificado N° 49.938.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

**DISPONE:**

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. el nuevo contenido por unidad de

venta, para la Especialidad Medicinal denominada METALYSE / TENECTEPLASA, aprobada por Certificado N° 49.938, el que quedará redactado de la siguiente manera: “Metalyse 40 mg: Envase con 1 vial de Metalyse 40 mg + 1 jeringa prellenada con 8 ml de agua para inyectables + adaptador para vial; Metalyse 50 mg: Envase con 1 vial de Metalyse 50 mg + 1 jeringa prellenada con 10 ml de agua para inyectables + adaptador para vial”.

ARTÍCULO 2°.- Autorízase a la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. la nueva fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual para la Especialidad Medicinal denominada METALYSE / TENECTEPLASA, aprobada por Certificado N° 49.938, la que quedará redactada de la siguiente manera: “Metalyse 8.000 U (40 mg): Tenecteplasa 8.000 U (40 mg); Arginina base libre 417,6 mg Ácido Fosfórico al 85% 128 mg\*, Polisorbato 20 3,2 mg \*valor aproximado (ajustar el pH a 7,3); Metalyse 10.000 U (50 mg): Tenecteplasa 10.000 U (50 mg); Arginina base libre 522 mg; Ácido Fosfórico al 85% 160 mg\*; Polisorbato 20 4 mg \*valor aproximado (ajustar el pH a 7,3)”.

ARTÍCULO 3°.- Autorízase a la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. la nueva forma farmacéutica para la Especialidad Medicinal denominada METALYSE / TENECTEPLASA, aprobada por Certificado N° 49.938, la que quedará redactada de la siguiente manera: “Polvo liofilizado para solución inyectable”.

ARTÍCULO 4°.- Autorízase a la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. los nuevos rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada METALYSE / TENECTEPLASA, aprobada por Certificado N° 49.938, que constan como IF-2022-126735866-APN-DECBR#ANMAT e IF-2022-126735673-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 5°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 49.938 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 6°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, rótulos y prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000605-22-0

mdg

ml

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2023.01.19 10:28:15 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres  
Administrador Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.01.19 10:28:22 -03:00

**PROYECTO DE ROTULOS (ESTUCHE)**



**METALYSE®**  
**TENECTEPLASA**  
10.000 U (50 mg)  
Polvo liofilizado y solvente para solución inyectable

**VENTA BAJO RECETA**

**INDUSTRIA ALEMANA**

**Logo Boehringer Ingelheim**

**1 vial de polvo liofilizado contiene:**

10.000 U (50 mg) tenecteplasa  
en un excipiente de arginina, ácido fosfórico y polisorbato 20 c.s.

**1 jeringa con solvente contiene:**

10 ml de agua para inyectables  
La solución reconstituida contiene 1000 U (5 mg) de tenecteplasa por ml.

**Vía de administración:** intravenosa.

**Indicaciones, posología, contraindicaciones, advertencias e información adicional:** ver prospecto adjunto.

No almacenar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el envase original para proteger de la luz.

La solución reconstituida es estable durante 24 horas a 2-8°C y durante 8 horas a 30°C. Debe utilizarse inmediatamente luego de su reconstitución.

Elaborado por: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.

Birkendorfer Strasse 65, Biberach, Alemania.

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

Importado por **Boehringer Ingelheim S.A.**

Juana Azurduy 1534 C.A.B.A.

Tel. (011) 4704-8600

Director Técnico: Marcelo Ostrower, Farmacéutico y Bioquímico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 49.938

**NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

L:

FV:

*El texto de este rótulo se aplicará también para METALYSE 8.000 U (40 mg). En este caso, la jeringa de solvente contiene 8 ml de agua para inyectables.*

**PROYECTO DE ROTULOS (ETIQUETA LIOFILIZADO)**



**METALYSE®**  
**TENECTEPLASA**  
10.000 U (50 mg)  
Polvo liofilizado para solución inyectable

**Logo Boehringer Ingelheim**

**Vía intravenosa después de reconstitución**

**1 vial de polvo liofilizado contiene:**

10.000 U (50 mg) tenecteplasa  
en un excipiente de arginina, ácido fosfórico y polisorbato 20 c.s.  
No almacenar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el envase original para proteger de la luz. La solución reconstituida es estable durante 24 horas a 2-8°C y durante 8 horas a 30°C.

Elaborado por: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.  
Bajo licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

L:  
FV:

*El texto de este rótulo se aplicará también para METALYSE 8.000 U (40 mg).*

## PROYECTO DE ROTULOS (ETIQUETA SOLVENTE)

**DISOLVENTE****10 ml****Para METALYSE® 10.000 U (50 mg)****Logo Boehringer Ingelheim**

No almacenar a temperatura superior a 30°C.

Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Solución reconstituida  
para pacientes, por  
peso corporal (Kg).

L:

FV:

*El texto de este rótulo se aplicará también para METALYSE 8.000 U (40 mg). En este caso, la jeringa de solvente contiene 8 ml de agua para inyectables.*



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** Rotulos METALYSE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.11.24 11:25:32 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.11.24 11:25:33 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO      "--"

## **METALYSE®**

### **TENECTEPLASA**

Polvo liofilizado para solución inyectable

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

### **COMPOSICIÓN**

#### **METALYSE® 8,000 U**

1 vial de polvo liofilizado contiene:  
8.000 U (40 mg) tenecteplasa  
en un excipiente de arginina, ácido fosfórico y polisorbato 20 c.s.  
1 jeringa con solvente contiene:  
8 ml de agua para inyectables

#### **METALYSE® 10,000 U**

1 vial de polvo liofilizado contiene:  
10.000 U (50 mg) tenecteplasa  
en un excipiente de arginina, ácido fosfórico y polisorbato 20 c.s.  
1 jeringa con solvente contiene:  
10 ml de agua para inyectables

La solución reconstituida contiene 1000 unidades (5 mg) de tenecteplasa por ml.

La potencia de tenecteplasa es expresada en unidades (U) usando un estándar de referencia que es específico para tenecteplasa y no es comparable con unidades usadas para otros agentes trombolíticos.

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agente antitrombótico

#### Código ATC

B01AD11

### **INDICACIONES**

METALYSE está indicado para el tratamiento trombolítico del infarto agudo de miocardio (IAM).

### **ACCION FARMACOLOGICA**

#### Mecanismo de acción

Tenecteplasa es un activador del plasminógeno recombinante, específico para fibrina, derivado a partir del t-PA (activador de plasminógeno) nativo mediante modificaciones en tres sitios de la estructura proteica. Se une al componente de 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 por la



## PROYECTO DE PROSPECTO "..."

fibrina y mayor resistencia a la inactivación por su inhibidor endógeno (PAI-1) comparado con el t-PA nativo.

### Farmacodinamia

Luego de la administración de tenecteplasa se ha observado el consumo dosis dependiente de  $\alpha$ 2- antiplasmina (el inhibidor de plasmina de fase fluida) con el consecuente aumento en el nivel de generación de plasmina sistémica. Esta observación es consistente con el efecto deseado de la activación del plasminógeno. En estudios comparativos se observó una reducción de fibrinógeno de menos del 15% y una reducción de plasminógeno de menos del 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 50% en los niveles de fibrinógeno y plasminógeno. No se detectó formación de anticuerpos clínicamente relevante a los 30 días.

### Ensayos clínicos

Datos de permeabilidad de estudios angiográficos de fase I y II sugieren que tenecteplasa, administrada como bolo intravenoso único, es efectivo en disolver los coágulos sanguíneos en la arteria relacionada con el infarto de sujetos experimentando un IAM, en forma relacionada con la dosis.

#### *Estudio ASSENT 2*

Un estudio de mortalidad a gran escala (ASSENT 2) realizado en aproximadamente 17000 pacientes demostró que tenecteplasa es terapéuticamente equivalente a alteplasa en reducir la mortalidad (6,2% para ambos tratamientos, a los 30 días) y que el uso de tenecteplasa está asociado con una incidencia significativamente menor de hemorragias no intracraneales (26,4% *versus* 28,9%,  $p=0,0003$ ). La reducción del riesgo de hemorragias probablemente se relacione con la mayor especificidad por la fibrina de tenecteplasa y con el hecho de que su régimen está adaptado al peso del paciente.

Esto se traduce en una necesidad significativamente menor de transfusiones (4,3% *versus* 5,5%,  $p=0,0002$ ). La hemorragia intracraneal ocurrió con una tasa de 0,93% *versus* 0,94% para tenecteplasa y alteplasa, respectivamente. En los 475 pacientes tratados después de 6 horas se observaron diferencias numéricas a favor de tenecteplasa en lo que respecta a la mortalidad a 30 días (4,3% *versus* 9,6%), accidente cerebrovascular (0,4% *versus* 3,3%) y HIC (0% *versus* 1,7%).

#### *Estudio ASSENT 3*

El estudio ASSENT 3 estuvo destinado a optimizar el tratamiento antitrombótico concomitante con tenecteplasa a fin de mejorar las tasas de permeabilidad temprana y mantener la perfusión, fundamentalmente para contrarrestar el efecto procoagulante paradójico que se produce por la liberación de la trombina atrapada cuando se produce la lisis del coágulo. Se compararon tres regímenes antitrombóticos concomitantes diferentes en 6095 pacientes:

Dosis completa de tenecteplasa + heparina no fraccionada (HNF) *versus* dosis completa de tenecteplasa + heparina de bajo peso molecular (BPM) (enoxaparina) *versus* media dosis de tenecteplasa + heparina no fraccionada + dosis completa de abciximab.

La HNF se utilizó de acuerdo con las guías de la AHA/ACC con un régimen de dosis baja adaptado al peso corporal: un bolo único IV de 60 UI/kg (máximo, 4000 UI) seguido de inmediato por una infusión IV de 12 UI/kg/h (máximo, 1000 UI/h) durante las tres primeras





## PROYECTO DE PROSPECTO "..."

horas y a partir de ese momento, según el monitoreo del tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) durante un máximo de 48 horas, para mantener el aPTT en 50-70 segundos.

Las tasas de mortalidad a los 30 días fueron del 6,0%, 5,4% y 6,6%, respectivamente; las tasas de hemorragias graves intrahospitalarias (excepto HIC) del 2,16%, 3,04% y 4,32%; y las tasas de hemorragia intracraneal fueron del 0,93%, 0,88% y 0,94%.

En el estudio ASSENT 3, el régimen de HNF en dosis bajas ajustado al peso corporal recomendado por la AHA/ACC administrado en forma concomitante con tenecteplasa, resultó en menos hemorragias sistémicas pero en tasas de HIC similares en comparación con el régimen posológico de HNF más agresivo utilizado en ASSENT 2, sin pérdida de la eficacia.

### *Estudio ASSENT 3 PLUS*

El estudio ASSENT 3 PLUS, un estudio satélite del estudio ASSENT 3 fue diseñado para investigar el contexto prehospitalario. La eficacia y la seguridad de la dosis completa de tenecteplasa + heparina no fraccionada versus la dosis completa de tenecteplasa + heparina de bajo peso molecular (enoxaparina), han sido evaluados en 1639 pacientes.

The study design and treatments dosage used are identical to those of the ASSENT 3 study. Pre-hospital reperfusion therapy with tenecteplase and UFH or enoxaparin allowed treatment within 2 hours of symptom onset in > 50% of the patients with STEMI.

En los estudios ASSENT 3 y 3 PLUS, la terapia adyuvante prehospitalaria e intrahospitalaria con enoxaparina redujo la incidencia de las complicaciones isquémicas en comparación a la terapia adyuvante con HNF: la incidencia del criterio de valoración combinado de eficacia a los 30 días (muerte, reinfarto, isquemia refractaria) fue, respectivamente, 11,4% versus 15,4% en ASSENT 3 y 14,2% versus 17,4% en ASSENT 3 PLUS. Sin embargo, en el contexto de uso prehospitalario, la administración de tenecteplasa con enoxaparina a las dosis utilizadas, se asoció con un aumento del riesgo de hemorragia grave y HIC en pacientes >75 años.

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

### *Estudio ASSENT 4 PCI*

El estudio ASSENT-4 PCI fue diseñado para demostrar si en 4000 pacientes con infarto de miocardio extenso, el pretratamiento con dosis completas de tenecteplasa y un bolo único concomitante de hasta 4000 UI de heparina no fraccionada, administrados antes de una intervención coronaria percutánea (ICP) primaria a realizar dentro de los 60-180 minutos posteriores, proporciona mejores resultados que la ICP primaria sola. El estudio se interrumpió prematuramente con 1667 pacientes aleatorizados debido a una mortalidad numéricamente mayor en el grupo de ICP facilitada que recibía tenecteplasa. La incidencia del criterio de valoración primario, una combinación de muerte o shock cardiogénico o insuficiencia cardíaca congestiva dentro de los 90 días, fue significativamente mayor en el grupo tratado con el régimen exploratorio de tenecteplasa seguida de ICP inmediata de rutina: 18,6% (151/810) frente a 13,4% (110/819) en el grupo de ICP sola,  $p=0,0045$ . Esta diferencia significativa entre los grupos en cuanto al criterio de valoración primario a los 90 días ya se había observado en el contexto intrahospitalario y a los 30 días. Numéricamente, todos los componentes del criterio de valoración clínico combinado fueron favorables para el tratamiento con ICP sola: muerte: 6,7% versus 4,9%,  $p=0,14$ ; shock cardiogénico: 6,3% versus 4,8%,  $p=0,19$ ; insuficiencia cardíaca congestiva: 12,0% versus 9,2%,  $p=0,06$ , respectivamente. Los criterios de valoración secundarios, reinfarto y revascularización

**PROYECTO DE PROSPECTO "..."**

repetida de los vasos diana, aumentaron significativamente en el grupo tratado previamente con tenecteplasa: reinfarto: 6,1% vs 3,7%,  $p=0,0279$ ; revascularización repetida de los vasos diana: 6,6% versus 3,4%,  $p=0,0041$ .

Los siguientes eventos adversos fueron más frecuentes con tenecteplasa previo a la ICP: hemorragia intracraneal: 1% versus 0%,  $p=0,0037$ ; accidente cerebrovascular: 1,8% versus 0%,  $p<0,0001$ ; hemorragias mayores: 5,6% versus 4,4%,  $p=0,3118$ ; hemorragias menores: 25,3% versus 19,0%,  $p=0,0021$ ; transfusiones de sangre: 6,2% versus 4,2%,  $p=0,0873$ ; oclusión aguda del vaso: 1,9% versus 0,1%,  $p=0,0001$ .

**Estudio STREAM**

El estudio STREAM fue diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de una estrategia fármaco-invasiva de un tratamiento fibrinolítico precoz con tenecteplasa y terapia antiplaquetaria y anticoagulante adicional seguido de una angiografía dentro de las 6 a 24 horas subsiguientes o intervención coronaria de rescate, frente a una estrategia de ICP primaria estándar.

La población de estudio consistió en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST tratados dentro de las 3 horas siguientes al inicio de los síntomas que no pueden ser sometidos a una ICP primaria dentro del lapso de una hora siguiente al primer contacto médico.

Para este estudio exploratorio se planeó un tamaño de la muestra de aproximadamente 1000 pacientes por grupo de tratamiento. Después de que 382 pacientes habían sido enrolados (19,5% de la población del estudio prevista), la dosis del bolo de tenecteplasa se redujo a la mitad para los pacientes de  $\geq 75$  años, debido a una mayor incidencia de hemorragia intracraneal (HIC) en dicho subgrupo.

Se aleatorizaron 1892 pacientes a través de un sistema interactivo de respuesta de voz. El criterio de valoración primario, una combinación de muerte, shock cardiogénico, insuficiencia cardíaca congestiva o reinfarto dentro de los 30 días, se observó en el 12,4% (116/939) de la rama tratada con la estrategia fármaco-invasiva frente a un 14,3% (135/943) en la rama de ICP primaria (riesgo relativo 0,86 (0,68-1,09)).

Los componentes individuales del criterio de valoración primario combinado para la estrategia fármaco-invasiva frente a la ICP primaria, respectivamente, se observaron con las siguientes frecuencias:

	<b>Estrategia farmaco-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 todas las causas	43/939 (4.6%)	42/946 (4.4%)	0.88
Shock cardiogénico	41/939 (4.4%)	21/944 (2.2%)	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

## PROYECTO DE PROSPECTO

"--"

Mortalidad cardíaca	31/939 (3.3%)	32/946 (3.4%)	0.92
---------------------	---------------	---------------	------

La incidencia observada de hemorragias graves y menores no HIC fueron similares en ambos grupos:

	Estrategia farmaco-invasiva (n=944)	ICP primaria (n=948)	P
Sangrado grave no-HIC	61/939 (6.5%)	45/944 (4.8%)	0.11
Sangrado menor no-HIC	205/939 (21.8%)	191/944 (20.2%)	0.40

Incidencia de accidentes cerebrovasculares de todo tipo y hemorragias intracraneales

	Estrategia farmaco-invasiva (n=944)	ICP primaria (n=948)	P
Total de accidentes cerebrovasculares (todos los tipos)	15/939 (1.6%)	5/946 (0.5%)	0.03 <sup>a</sup>
Hemorragia intracraneal	9/939 (0.96%)	2/946 (0.21%)	0.04 <sup>b</sup>
Hemorragia intracraneal después de la enmienda al protocolo con la mitad de la dosis en pacientes de $\geq$ 75 años	4/747 (0.5%)	2/758 (0.3%)	0.45

<sup>a</sup> las incidencias en ambos grupos son las esperadas en los pacientes con IMEST tratados con fibrinolíticos o ICP primaria (según lo observado en estudios clínicos previos).

<sup>b</sup> la incidencia en el grupo de la estrategia fármaco-invasiva es la esperada para la fibrinólisis con Metalyse (según lo observado en estudios clínicos previos)

Ninguna de las diferencias entre los grupos que se presentan en las tablas anteriores alcanza el umbral de significación estadística, con excepción de la incidencia de accidentes cerebrovasculares de todo tipo y HIC; no obstante, las incidencias en el grupo de la estrategia fármaco-invasiva fueron similares a las observadas en estudios clínicos previos.

Tras la reducción de la dosis de tenecteplasa a la mitad en los pacientes de  $\geq$  75 años, no hubo más hemorragias intracraneales (0 de 97 pacientes) (IC del 95%: 0,0- 3,7) versus 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 de  $\geq$  75 años, las incidencias observadas del compuesto del criterio de valoración de eficacia primario para la estrategia fármaco-invasiva y la ICP primaria fueron las siguientes: antes de la reducción de la dosis 11/37 (29,7%) (IC del 95%: 15,9- 47,0) versus 10/32 (31,3%) (IC del 95%: 16,1-50,0); después de la reducción de la dosis 25/97 (25,8%) (IC del 95%: 17,4-35,7) versus 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.



PROYECTO DE PROSPECTO      "--"

## FARMACOCINÉTICA

### Absorción y distribución

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

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. 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 hora y la media ( $\pm$  DE) del volumen de distribución en estado de equilibrio dinámico (Vss) fue de entre  $6,3 \pm 2 \text{ L}$  y  $15 \pm 7 \text{ L}$ .

### Biotransformación

La tenecteplasa es depurada de la circulación mediante la unión a receptores específicos en el hígado, seguido por el catabolismo a pequeños péptidos. La unión a los receptores hepáticos es, sin embargo, reducida en comparación con el t-PA nativo, resultando en una vida media prolongada.

### Eliminación

Después de la inyección de un bolo intravenoso único de tenecteplasa en pacientes con infarto agudo de miocardio, el antígeno tenecteplasa evidencia una eliminación bifásica del plasma. No hay depuración plasmática dosis dependiente de tenecteplasa en el rango de dosis terapéutica. La vida media inicial dominante es  $24 \pm 5,5$  (promedio  $\pm$  desvío estándar) min, la cual es 5 veces más prolongada que el t-PA nativo. La vida media final es  $129 \pm 87$  min, y la depuración plasmática es  $119 \pm 49 \text{ mL/min}$ .

El incremento del peso corporal resultó en un incremento moderado de la depuración de tenecteplasa, y el aumento de edad resultó en 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.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia hepática y renal*

Dado que la eliminación de tenecteplasa es a través del hígado, no se espera que la disfunción renal afecte la farmacocinética de METALYSE. Esto también es apoyado por información en animales. Sin embargo, el efecto de la disfunción renal y hepática en la farmacocinética de tenecteplasa en humanos no ha sido específicamente investigado.



PROYECTO DE PROSPECTO      "--"

## TOXICOLOGIA

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. 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.

Los datos de farmacología de seguridad en monos *cynomolgus* 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.

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. La administración de dosis repetidas provocó sangrado con mortalidad secundaria en las hembras preñadas. En unos pocos casos se produjeron abortos y reabsorción del feto. No se observaron efectos tras la administración de una dosis única de tenecteplasa.

Para esta clase de proteínas recombinantes no es dable esperar mutagenicidad ni carcinogenicidad, con lo cual no fue necesario realizar estudios de genotoxicidad ni carcinogenicidad.

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

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

METALYSE debe ser administrado tan pronto como sea posible luego del inicio de los síntomas, 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 ser calculado del siguiente esquema:

Tabla 1:

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

### Terapia complementaria

Se recomienda tratamiento complementario antitrombótico de conformidad con las guías internacionales vigentes para el manejo de pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST.



## PROYECTO DE PROSPECTO      "--"

Para información sobre la intervención coronaria, véase la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES.

Método de administración

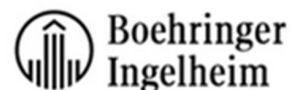
La solución reconstituida debe administrarse por vía intravenosa y utilizarse inmediatamente después de su reconstitución.

La dosis requerida debe ser administrada como un bolo intravenoso único a lo largo de 5 a 10 segundos.

Instrucciones de uso

METALYSE debe ser reconstituido agregando el volumen completo de agua para inyectables de la jeringa prellenada, al vial conteniendo el polvo para inyección.

1. Asegúrese de haber seleccionado el tamaño del vial adecuado para el peso corporal del paciente (ver sección "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN")
2. Verifique que la tapa del vial esté todavía intacta.
3. Retire la tapa flip-off del vial.
4. Retire el protector de la punta de la jeringa. Inmediatamente después, enrosque la jeringa precargada en el adaptador del vial y perfora el tapón del vial en el medio con el punzón del adaptador del vial.
5. Agregue el agua para inyectables en el vial empujando el émbolo de la jeringa hacia abajo lentamente para evitar que se forme espuma.
6. Mantenga la jeringa colocada al adaptador del vial y reconstituya mediante suaves movimientos circulares.
7. La preparación reconstituida es una solución límpida, incolora o de color amarillo claro. Solo utilice la solución si es límpida y sin partículas.
8. Directamente antes de administrar la solución, invierta el vial con la jeringa todavía colocada, de manera que la jeringa quede por debajo del vial.
9. Transfiera el volumen apropiado de solución reconstituida de METALYSE a la jeringa, en función del peso del paciente.
10. Desenrosque la jeringa del adaptador del vial.
11. 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 vial de infusión ni en la misma vía venosa (ni siquiera con heparina).
12. METALYSE se debe administrar al paciente 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.
13. Se debe hacer un lavado de la vía después de la inyección de METALYSE para una correcta administración.



## PROYECTO DE PROSPECTO      "--"

14. Toda solución no utilizada debe descartarse.

15. Alternativamente, la reconstitución se puede realizar con una aguja en lugar del adaptador del vial incluido.

### CONTRAINDICACIONES

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.
- situaciones asociadas con riesgo de sangrado como:
  - trastorno de sangrado significativo actual o dentro de los últimos 6 meses, diátesis hemorrágica conocida
  - pacientes que están recibiendo un tratamiento anticoagulante oral eficaz, p. ej., warfarina sódica (INR > 1,3) (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES, subsección "Sangrado")
  - cualquier antecedente de lesión del sistema nervioso central (p. ej., neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o de columna)
  - hipertensión arterial severa no controlada
  - cirugía mayor, biopsia de un órgano parenquimatoso o traumatismo significativo en los últimos 2 meses (esto incluye cualquier traumatismo asociado con el IAM actual), traumatismo de cabeza o cráneo reciente.
  - resucitación cardiopulmonar prolongada o traumática (> 2 minutos) en las últimas 2 semanas
  - disfunción hepática severa, incluyendo insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal (várices esofágicas) y hepatitis activa
  - úlcera péptica activa
  - aneurisma arterial y malformación arterial/venosa conocida
  - neoplasia con aumento de riesgo de sangrado
  - pericarditis aguda y/o endocarditis bacteriana subaguda
  - pancreatitis aguda
  - accidente cerebrovascular hemorrágico o accidente cerebrovascular de origen desconocido producido en cualquier momento
  - accidente cerebrovascular isquémico o ataque isquémico transitorio (AIT) en los 6 meses previos

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

METALYSE debe ser recetado por médicos con experiencia en el uso de tratamiento trombolítico y con las instalaciones para monitorear dicho uso. Esto no imposibilita el uso pre-hospitalario de METALYSE. Al igual que con otros trombolíticos, se recomienda que cuando se administre METALYSE se encuentren disponibles medicación y equipamiento de reanimación en todo momento.

#### 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.

**PROYECTO DE PROSPECTO "..."**
Sangrado

La complicación más común encontrada durante el tratamiento con METALYSE es el sangrado. El uso concomitante de anticoagulación con heparina puede contribuir al sangrado. Dado que la fibrina es lisada durante el tratamiento con METALYSE, puede ocurrir sangrado en sitios de punción recientes. Por lo tanto, la terapia trombolítica requiere atención cuidadosa de todos los sitios de sangrado posibles (incluyendo aquellos donde se realizó la inserción de catéter, punción arterial y venosa, cortes y punción de 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 los pocos pacientes que fallan en responder a estas medidas conservadoras, puede estar indicado el uso cuidadoso de productos de transfusión. Debe considerarse la transfusión de crioprecipitado, plasma fresco congelado y plaquetas con una reevaluación clínica y de laboratorio luego de cada administración. Con la infusión de crioprecipitado, es deseable un nivel de fibrinógeno objetivo de 1 g/L. Los agentes antifibrinolíticos deben ser también considerados.

El uso de la terapia de METALYSE tiene que ser cuidadosamente evaluado para balancear el potencial riesgo de sangrado con los beneficios esperados bajo las siguientes condiciones:

- Presión arterial sistólica > 160 mmHg, ver también la sección CONTRAINDICACIONES
- Sangrado gastrointestinal o urogenital reciente (en los últimos 10 días)
- Cualquier inyección intramuscular conocida reciente (en los últimos 2 días)
- Edad avanzada, es decir, pacientes de más de 75 años
- Peso corporal bajo < 60 kg
- Enfermedad cerebrovascular
- Pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes orales: Puede considerarse el uso de METALYSE cuando la(s) prueba(s) adecuada(s) de la actividad anticoagulante para el/los producto/s en cuestión no indique(n) ninguna actividad clínicamente de interés.

Hipersensibilidad

No se ha observado formación sostenida de anticuerpos a tenecteplasa después del tratamiento. Sin embargo, no existe experiencia con la re-administración de METALYSE.

Las reacciones anafilactoides asociadas con la administración de METALYSE son eventos raros en términos de frecuencia, y pueden ser causadas por hipersensibilidad al principio activo tenecteplasa, a la gentamicina (residuo traza del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes. Si se produce una reacción anafilactoide, debe interrumpirse la inyección y se debe iniciar el tratamiento apropiado.





## PROYECTO DE PROSPECTO "..."

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

Los pacientes que reciban METALYSE como tratamiento de recanalización coronaria primario deben ser trasladados sin demora a un establecimiento que cuente con los recursos y el equipamiento necesario para realizar angiografías e intervenciones coronarias en tiempo y forma dentro de un plazo de 6 a 24 horas o antes si estuviera medicamente indicado (ver la sección ACCIÓN FARMACOLÓGICA)

### Intervención coronaria percutánea (ICP) primaria

Si se programa una ICP primaria de acuerdo con las pautas de tratamiento relevantes en la actualidad, no se debe administrar METALYSE como se administró en el estudio ASSENT-4 PCI (ver la sección ACCIÓN FARMACOLÓGICA)

### Arritmias

La trombolísis coronaria puede resultar en arritmia asociada con la reperfusión.

Las arritmias de reperfusión pueden provocar un paro cardíaco, pueden ser potencialmente mortales y pueden requerir el uso de terapias antiarrítmicas convencionales.

### Antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa

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

### Tromboembolismo

El uso de METALYSE puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con trombos en el corazón izquierdo, por ejemplo, estenosis mitral o fibrilación auricular.

### Interacciones

No se han realizado estudios formales de interacción con METALYSE y los productos medicinales administrados habitualmente a pacientes con IAM. Sin embargo, el análisis de los datos de más de 12 000 pacientes tratados durante las fases I, II y III no reveló interacciones clínicamente relevantes con productos medicinales usados comúnmente en pacientes con IAM y utilizados concomitantemente con METALYSE.

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

Los productos medicinales que afectan la coagulación o aquellos que alteran la función plaquetaria pueden aumentar el riesgo de sangrado antes, durante o después del tratamiento de METALYSE, ver la sección CONTRAINDICACIONES.

### Fertilidad, embarazo y lactancia

#### *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



## PROYECTO DE PROSPECTO "..."

del feto (efectos que sólo se han observado con la administración de dosis repetidas). La tenecteplasa no se considera teratogénica (ver la sección TOXICOLOGÍA).

El beneficio del tratamiento debe ser sopesado frente a los potenciales riesgos en el caso de infarto de miocardio durante el embarazo.

### *Lactancia*

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

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

### *Fertilidad*

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

## REACCIONES ADVERSAS

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 asociado con terapia trombolítica puede ser dividida en dos grandes categorías:

- Sangrado superficial, normalmente en 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.

### Trastornos del sistema inmunitario

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

### Trastornos del sistema nervioso

- hemorragia intracraneal, por ejemplo
- - hemorragia cerebral
  - hematoma cerebral
  - accidente cerebrovascular hemorrágico
  - transformación hemorrágica de accidente cerebrovascular
  - hematoma intracraneal
  - hemorragia subaracnoidea

PROYECTO DE PROSPECTO "..."

Trastornos oculares

- hemorragia ocular

Trastornos cardíacos

- arritmias de reperfusión, tales como
- - asistolia
  - arritmia idioventricular acelerada
  - arritmia
  - extrasístoles
  - fibrilación auricular
  - bloqueo auriculoventricular de primer grado – bloqueo auriculoventricular completo
  - bradicardia
  - taquicardia
  - arritmia ventricular
  - fibrilación ventricular
  - taquicardia ventricular

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

- hemorragia pericárdica

Trastornos vasculares

- hemorragia
- embolia

Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastínicos

- epistaxis
- hemorragia pulmonar

Trastornos gastrointestinales

- trastornos gastrointestinales, tales como
  - hemorragia gástrica
  - hemorragia de úlcera gástrica
  - hemorragia rectal
  - hematemesis
  - melena
  - hemorragia bucal
- náuseas
- vómitos
- hemorragia retroperitoneal, por ejemplo



## PROYECTO DE PROSPECTO "..."

- hematoma retroperitoneal

### Trastornos de piel y del tejido subcutáneo

- equimosis

### Trastornos renales y urinarios

- hemorragia urogenital, como
  - hematuria
  - hemorragia del tracto urinario

### Trastornos generales y afecciones del sitio de administración

- hemorragia en el lugar de la inyección

### Determinaciones

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

### Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento

- embolia grasa que puede producir consecuencias correspondientes en órganos afectados

### Procedimientos médicos y quirúrgicos

- transfusión

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

### Síntomas

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

### Tratamiento

En caso de sangrado severo prolongado, puede considerarse la terapia de sustitución.

"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

## **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

No almacenar a temperatura superior a 30° C. Conservar en el envase original para proteger de la luz.

La solución reconstituida es estable durante 24 horas a 2-8°C y durante 8 horas a 30°C.



## PROYECTO DE PROSPECTO      "--"

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.

**PRESENTACIONES**

METALYSE 40 mg/8 ml: Envase conteniendo 1 vial de polvo liofilizado para solución inyectable + 1 jeringa prellenada con 8 ml de agua para inyectable + adaptador para vial  
METALYSE 50 mg/10 ml: Envase conteniendo 1 vial de polvo liofilizado para solución inyectable + 1 jeringa prellenada con 10 ml de agua para inyectable + adaptador para vial.

Bajo licencia de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Elaborado por Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach an der Riss, Alemania.

Importado por:

Boehringer Ingelheim S.A.

Juana Azurduy 1534, C.A.B.A. Tel: (011)-4704-8600

Director Técnico: Marcelo Ostrower, Farmacéutico y Bioquímico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.938

**Fecha de última revisión**

**v07**

**NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** Prospecto METALYSE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.11.24 11:25:23 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.11.24 11:25:23 -03:00