



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** 1-47-2002-000806-23-0

---

VISTO el expediente 1-47-2002-000806-23-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA, y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. solicita la autorización de nueva concentración, con sus correspondientes datos característicos, rótulos y prospecto para la Especialidad Medicinal denominada METALYSE/TENECTEPLASA, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 49.938.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y 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 la Dirección de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. la nueva concentración, con sus correspondientes datos característicos, para la Especialidad Medicinal denominada METALYSE/TENECTEPLASA, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 49.938: “Nombre Comercial: METALYSE. Nombre Genérico (IFA/s): TENECTEPLASA. Concentración: 5.000 U (25 mg). Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable. Fórmula Cualitativa-Cuantitativa: Tenecteplasa 5.000 U (25 mg); Arginina base libre 262 mg; Ácido Fosfórico 85 % 93 mg (para ajuste pH a 7,3); Polisorbato 20 2 mg. Envase primario: Frasco ampolla de vidrio tipo I con tapón de caucho bromobutílico y precinto de aluminio/plástico flip-off. Contenido total por envase secundario: Estuche de cartón conteniendo 1 vial con liofilizado. Período de Vida Útil: 36 meses. Condiciones de Conservación: 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. Elaborador: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co. KG, BIRKENDORFER STRASSE 65, 88397 BIBERACH AN DER RIB, ALEMANIA. Elaborador del Ingrediente Farmacéutico Activo y Producto Terminado. Indicación: METALYSE 25 mg está indicado en pacientes adultos para el tratamiento trombolítico del accidente cerebrovascular (ACV) isquémico agudo dentro de las 4,5 horas posteriores al inicio de los síntomas y tras haber descartado hemorragia intracraneal.”

ARTICULO 2°.- Autorízase a la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. los nuevos rótulos y prospecto para la Especialidad Medicinal denominada METALYSE/TENECTEPLASA, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 49.938 que constan como IF-2024-55514188-APN-DECBR#ANMAT e IF-2024-55514244-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 3°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 49.938 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 4°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, rótulos y prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000806-23-0

mdg

rl

## PROYECTO DE ROTULOS (ESTUCHE)



**METALYSE®**

**TENECTEPLASA**

5.000 U (25 mg)

Polvo liofilizado para solución inyectable

**VENTA BAJO RECETA**

**INDUSTRIA ALEMANA**

**Logo Boehringer Ingelheim**

**1 vial de polvo liofilizado contiene:**

5.000 U (25 mg) tenecteplasa

en un excipiente de arginina, ácido fosfórico y polisorbato 20 c.s.

**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:



**METALYSE®**

**TENECTEPLASA**

5.000 U (25 mg)

Polvo liofilizado para solución inyectable

**Logo Boehringer Ingelheim**

**Vía intravenosa después de reconstitución**

**1 vial de polvo liofilizado contiene:**

5.000 U (25 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:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

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

**Número:**

**Referencia:** Rotulos METALYSE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.05.28 12:39:42 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.05.28 12:39:43 -03:00

**METALYSE®****TENECTEPLASA**

Polvo liofilizado para solución inyectable

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

**COMPOSICIÓN****METALYSE® 5,000 U**

1 vial del polvo liofilizado contiene:  
5,000 U (25 mg) tenecteplasa  
en un excipiente de arginina, ácido fosfórico y polisorbato 20 c.s.

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 25 mg está indicado en pacientes adultos para el tratamiento trombolítico del accidente cerebrovascular (ACV) isquémico agudo dentro de las 4,5 horas posteriores al inicio de los síntomas y tras haber descartado hemorragia intracraneal.

**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 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

#### *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 ACV isquémico agudo cuando se utiliza dentro de las 4,5 horas posteriores al inicio de los síntomas 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.

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 1).

Tabla 1: 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 to 2.0)
Hemorragia intracraneal identificada por diagnóstico por imágenes	154/800 (19.3%)	157/763 (20.6%)	-1.3 (-5.3 to 2.6)
Hemorragia extracraneal que requiere transfusión sanguínea	6/800 (0.8%)	6/763 (0.8%)	0.0 (-0.9 to 0.8)

Muerte dentro de los 90 días de la aleatorización (n=1554)	122/796 (15.3%)	117/758 (15.4%)	-0.1 (-3.7 to 3.5)
Angioedema orolingual	9/800 (1.1%)	9/763 (1.2%)	-0.1 (-1.1 to 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 to 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 ACV isquémico en pacientes en quienes se planifica un tratamiento endovascular.

Los pacientes con ACV 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.

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 ACV 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.

*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 reperfusión previo a la trombectomía endovascular en comparación con la dosis de 0,25 mg/kg en pacientes con ACV isquémico con oclusión de grandes vasos (OGV).

Pacientes adultos con ACV 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 reperfusión 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 reperfusión 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%]).

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).

*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 ACV 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 ACV 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.

**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 L y 15  $\pm$  7 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 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.

## **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 de los vasos sanguíneos tras la administración intravenosa, intraarterial o paravenosa de la formulación final de tenecteplasa.

### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

METALYSE 25 mg debe administrarse a la mayor brevedad posible dentro de las 4,5 horas posteriores al inicio de los síntomas y luego de haberse descartado hemorragia intracraneal mediante técnicas de diagnóstico por imágenes adecuadas; véase la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES. 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.

METALYSE 25 mg debe administrarse en base al peso corporal, con una dosis máxima única de 5000 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.

El volumen requerido para administrar la dosis total correcta puede calcularse a partir del siguiente esquema (tabla 3):

Tabla 3:

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 to < 70	3,500	17.5	3.5
≥ 70 to < 80	4,000	20.0	4.0
≥ 80 to < 90	4,500	22.5	4.5
≥ 90	5,000	25.0	5.0

#### Terapia complementaria:

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 25 mg. 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 25 mg debido al mayor riesgo de hemorragias.

Si se requiere heparina para otras indicaciones, la dosis no debe superar las 10000 UI por día, administrada por vía subcutánea.

#### 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 25 mg se debe reconstituir agregando el volumen adecuado de agua estéril para inyectable al vial que contiene el polvo 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 vial.
2. Llene una jeringa con 5 ml de agua estéril para inyectable y penetre el tapón del vial en el centro con la aguja.
3. Agregue toda el agua estéril para inyectable al vial presionando suavemente el émbolo de la jeringa hacia abajo para evitar que se forme espuma.
4. Mantenga la jeringa unida al vial y reconstituya la solución girando el vial 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 vial con la jeringa aún insertada, de modo tal que la jeringa quede debajo del vial.
7. Transfiera el volumen adecuado de la solución reconstituida de METALYSE 25 mg a la jeringa en función del peso del paciente (consulte la tabla 3).
8. Para la administración de METALYSE 25 mg puede utilizarse una vía intravenosa preexistente, que solamente se haya utilizado para la administración de solución de cloruro de sodio al 0,9 %. METALYSE 25 mg no se debe mezclar con otros fármacos, ni en el mismo vial ni en la misma vía venosa (ni siquiera con heparina).
9. METALYSE 25 mg 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 25 mg es incompatible con la solución de dextrosa.
10. Se debe hacer un lavado de la vía después de la inyección de METALYSE 25 mg para su adecuada administración.

11. Toda solución no utilizada debe descartarse.

### 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
  - cualquier antecedente de lesión del sistema nervioso central (p. ej., neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o de columna).
  - hipertensión arterial severa no controlada
  - 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 arteriovenosa conocida
  - neoplasia con aumento de riesgo de sangrado
  - pericarditis aguda y/o endocarditis bacteriana subaguda
  - pancreatitis aguda
  
  - accidente cerebrovascular 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

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 accidente cerebrovascular isquémico agudo y que METALYSE 40 mg y 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. 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.

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 accidente cerebrovascular isquémico agudo).

### 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.

### Sangrado

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).

*METALYSE 25 mg [Tratamiento trombolítico del accidente cerebrovascular isquémico agudo] (ver también la sección POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACION, Terapia complementaria)*

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 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 crioprecipitados, plasma fresco congelado y plaquetas con una reevaluación clínica y de laboratorio luego de cada administración. Con la infusión de crioprecipitados, 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:

- Peso corporal bajo < 60 kg
- pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes orales; puede considerarse el uso de METALYSE cuando las pruebas pertinentes muestren que no existe una actividad anticoagulante clínicamente relevante
- 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.

El riesgo de hemorragia intracraneal en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo puede aumentar con el uso de METALYSE 25 mg.

Esto aplica específicamente a los siguientes casos:

- 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 25 mg
- 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 accidente cerebrovascular isquémico agudo (ACV isquémico agudo), la trombólisis debe evaluarse en función de la relación riesgo-beneficio en cada caso
- El tratamiento no debe iniciarse más de 4,5 horas después de la aparición de los síntomas, dado que 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 25 mg 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).

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 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 25 mg. Este riesgo puede aumentar en la indicación de accidente cerebrovascular 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 25 mg 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.

## PROYECTO DE PROSPECTO "..."

### 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.

### Grupos especiales de pacientes con relación riesgo-beneficio reducida

La relación riesgo-beneficio del tratamiento trombolítico se considera menos favorable en pacientes que han experimentado un accidente cerebrovascular (ACV) 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 25 mg en pacientes con ACV isquémico agudo que presentan las siguientes condiciones:

- síntomas que hayan mejorado rápidamente
- infartos extensos (p. ej. NIHSS >25)
- convulsiones al inicio del ACV
- antecedentes recientes de ACV 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 100000/mm<sup>3</sup>
- 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 <50 mg/dl o >400 mg/dl

En los pacientes con accidente cerebrovascular, la probabilidad de un resultado favorable disminuye cuanto mayor es el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento trombolítico, con el aumento de la edad, el aumento de la gravedad del accidente cerebrovascular 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.

### Edema cerebral

La reperfusión 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 25 mg. Por lo tanto, no se recomienda el uso de METALYSE 25 mg en niños menores de 18 años de edad.

Interacciones

No se han realizado estudios formales de interacción entre METALYSE y los productos medicinales administrados habitualmente a pacientes con IAM o ACV 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 25 mg del ACV isquémico agudo; véase también la sección CONTRAINDICACIONES.

*Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (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).

*Otros productos medicinales*

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 ACV isquémico agudo.

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 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 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 punción.
- 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 accidente cerebrovascular isquémico agudo, se considera que el perfil de seguridad de METALYSE para las indicaciones de accidente cerebrovascular 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*).

#### 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

#### Trastornos oculares

- hemorragia ocular

PROYECTO DE PROSPECTO                      "..."

Trastornos cardíacos

- hemorragia pericárdica

Trastornos vasculares

- hemorragia
- embolia

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
- vómitos
- hemorragia retroperitoneal, por ejemplo
  - 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
- hemorragia en el sitio de la punción

## PROYECTO DE PROSPECTO "..."

### 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.

### 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 25 mg: Envase conteniendo 1 vial de polvo liofilizado para solución inyectable.

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

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

PROYECTO DE PROSPECTO                    "..."

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**

**v08.**

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

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

**Número:**

**Referencia:** Prospecto METALYSE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.05.28 12:39:46 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.05.28 12:39:46 -03:00