COMPOSICION
INDICACIONES
ADMINISTRACION Y POSOLOGIA
CONTRAINDICACIONES
INTERACCIONES
EMBARAZO Y LACTANCIA
ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES
EFECTOS SECUNDARIOS
SOBREDOSIFICACION
TOXICOLOGIA
PROPIEDADES
FARMACOCINETICA
PRESENTACION
CCDS ABREVIADA

METALYSE®
Trombolítico

CCDS No. 0245-05 del 20 de Octubre de 2009	Actualizada el 16 de Noviembre de 2009

METALYSE® *
Polvo y solvente para preparar solución para inyección.

Composición:

METALYSE® 10.000 unidades:
1 frasco vial de liofilizado contiene 10.000 unidades de tenecteplasa (50 mg)
1 jeringa prellenada contiene 10 ml de agua para inyección

Excipientes: L- arginina, ácido fosfórico, polisorbato 20
Residuos traza:gentamicina del proceso de manufactura

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

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

Indicaciones:

METALYSE® esta indicado para el tratamiento trombolítico del infarto agudo de miocardio (IAM). El tratamiento se debe iniciar cuanto antes después del inicio del síntoma.

Dosificación y modo de administración:

METALYSE® se debe administrar con base en el peso corporal, con una dosis máxima de 10.000 unidades (50 mg de tenecteplasa). El volumen requerido para administrar la dosis correcta se puede calcular usando el siguiente esquema:

Categoría de Peso Corporal Paciente (Kilogramos)	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

La dosis requerida debe administrarse como una única aplicación intravenosa de 5 a 10 segundos. Puede utilizarse para la administración de METALYSE® una vía intravenosa preexistente que haya sido utilizada para la administración de 0.9% solución del cloruro de sodio solamente. **Si se utiliza una vía, esta vía se debe limpiar con un chorro de agua después de la inyección de METALYSE® para la aplicación apropiada.**

METALYSE® es incompatible con la solución de la dextrosa.

METALYSE® no debe mezclarse con otros medicamentos, ni en el mismo frasco de infusión ni en la misma línea venosa (ni siquiera con heparina).

Terapia de Adición:

La terapia de adición anti-trombótica se recomienda según las pautas internacionales actuales para el manejo de pacientes con infarto del miocardio y elevación ST.

Instrucciones de Uso/Manejo

METALYSE® debe ser reconstituido agregando el volumen completo de agua para inyección de la jeringa prellenada al frasco vial que contiene el polvo para la inyección.

1. Asegúrese de que el tamaño apropiado del frasco esté elegido según el peso corporal del paciente (véase dosificación y administración).

2. Compruebe que el casquillo del frasco siga estando intacto.

3. Remueva la tapa del casquillo del frasco.

4. Quite el casquillo de la jeringa. Luego atornille inmediatamente la jeringa prellenada en el adaptador del frasco y penetre el tapón del frasco en el centro con el punto del adaptador del frasco.

5. Agregue el agua para la inyección en el frasco empujando el émbolo de la jeringa hacia abajo lentamente para evitar hacer espuma.

6. Reconstituya agitando suavemente.

7. La preparación reconstituida es una solución transparente entre incolora y amarillo pálido. Solamente puede utilizarse solución clara sin partículas.

8. Inmediatamente antes de que se administre la solución, invierta el frasco con la jeringa todavía unida, de modo que la jeringa esté debajo del frasco.

9. Transfiera el volumen apropiado de la solución reconstituida de METALYSE® en la jeringa, basada en el peso del paciente.

10. Desconecte la jeringa del adaptador del frasco.

11. METALYSE® debe administrarse al paciente, vía intravenosa de 5 a 10 segundos. No debe ser administrado en una vía que contiene dextrosa.

12. Cualquier solución no utilizada debe ser desechada.

13. La reconstitución puede realizarse alternativamente con la aguja incluida.

La reconstitución puede realizarse alternativamente con la aguja incluida.

Contraindicaciones:

La terapia trombolítica se asocia a riesgo de hemorragia. Por lo tanto, METALYSE® está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Trastorno hemorrágico significativo actual o en el plazo de los últimos 6 meses, diátesis hemorrágica conocida.
- Pacientes con terapia actual concomitante de anticoagulante oral (INR >1.3)
- Cualquier historia de daño del sistema nervioso central (por ejemplo. neoplasma, aneurisma, o cirugía intracraneal o espinal).
- hipertensión arterial grave no controlada.
- Cirugía mayor, biopsia de un órgano parenquimatoso, o trauma significativo en los últimos 2 meses (esto incluye cualquier trauma asociado al IAM actual), trauma reciente de cabeza o cráneo.
- Reanimación cardiopulmonar prolongada o traumática (2 minutos) en las últimas 2 semanas
- Disfunción hepática severa, incluyendo falla hepática, cirrosis, hipertensión portal (varices esofágicas) y hepatitis activa
- Ulcera péptica activa
- Aneurisma arterial y malformación arterial o venosa conocida.
- Neoplasma con aumento del riesgo de hemorragia
- Pericarditis aguda y/o endocarditis bacteriana subaguda
- Pancreatitis aguda

- Hipersensibilidad a la Tenecteplasa, a la gentamicina (un residuo traza del proceso de manufactura) y/o a cualquiera de los excipientes
- ACV hemorrágico o ACV de tiempo y origen desconocido.
- ACV isquémico o accidente isquémico transitorio (AIT) en los 6 meses anteriores.

Advertencia y precauciones especiales:

METALYSE® debe ser prescrito por médicos con experiencia en el uso del tratamiento trombolítico y con las instalaciones para supervisar su uso. Esto no imposibilita el uso pre-hospitalario de METALYSE®. Al igual que con otros trombolíticos, se recomienda que cuando se administre METALYSE® debe disponerse de un equipo estándar de resucitación y medicación en toda circunstancia.

Aunque no se ha observado formación de anticuerpos postratamiento, no existe experiencia con la readministración.

Intervención coronaria percutánea (ICP) primaria:

Cuando está prevista una ICP primaria de acuerdo con las actuales directrices de tratamiento, no debe administrarse METALYSE® de la forma como se describe en el estudio ICP ASSENT-4 (consulte la sección "Propiedades farmacológicas").

Hemorragias.
La complicación más común encontrada con la terapia de METALYSE es el sangrado. El uso concomitante de anticoagulación con heparina puede contribuir al sangrado. Ya que la fibrina es destruida durante la terapia con METALYSE, puede ocurrir sangrado de lugares de punciones recientes. Por lo tanto, la terapia trombolítica requiere atención cuidadosa a todo lugar de sangrado posible (incluyendo aquellos luego de la inserción de catéter, punción arterial y venosa, cortes y punción de aguja). El uso de catéteres rígidos, inyecciones intramusculares y

manipulación no esencial del paciente deben ser evitados durante el tratamiento con METALYSE.

Si ocurriera sangrado serio, hemorragia cerebral en particular, la administración de heparina concomitante debe ser terminada inmediatamente. Se debe considerar la administración de protamina si la heparina ha sido administrada en las 4 horas previas al inicio del sangrado. En los pocos pacientes que fallan en responder a estas medidas conservadoras, el uso sensato de productos de transfusión puede estar indicado. La transfusión de crioprecipitado, plasma fresco congelado y plaquetas debe ser considerada con una reevaluación clínica y de laboratorio luego de cada administración. Es deseable el objetivo de un nivel de fibrinógeno de 1 g/L con la infusión de crioprecipitado. Los agentes antifibrinolíticos deben ser también considerados.

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

- Presión arterial sistólica > 160 mm Hg
- Enfermedad cerebrovascular
- Sangrado gastrointestinal o genitourinario reciente (en los últimos 10 días).
- Cualquier inyección intramuscular reciente conocida (en los últimos 2 días).
- Edad avanzada, por ejemplo mayor de 75 años.
- Bajo peso corporal < 60 Kg
- Parto reciente

Arritmias

Una trombólisis coronaria puede dar lugar a arritmia asociada a reperfusión.

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

Antagonistas de Gluco-Proteina 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 trombo en corazón izquierdo. Por ejemplo, estenosis mitral o fibrilación auricular.

Hipersensibilidad:

No se ha observado la formación de anticuerpos para la molécula de tenecteplasa después del tratamiento. Sin embargo no existe experiencia sistemática con la re-administración de Metalyse. Las reacciones anafilactoides asociadas con la administración de Metalyse son raras y pueden ser causados por hipersensibilidad al principio activo Tenecteplasa, gentamicina (un rastro de residuos del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes. Si aparece una reacción anafiláctica, la perfusión debe interrumpirse y el tratamiento adecuado debe ser instaurado.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de la interacción con METALYSE® y los productos administrados comúnmente en pacientes con IAM. Sin embargo, el análisis de datos de más de 12.000 pacientes tratados durante la fase I, II y III no reveló ninguna interacción clínica relevante con los productos usados comúnmente en pacientes con IAM y usados concomitantemente con METALYSE®.

Los productos que afectan la coagulación o que alteran la función plaquetaria pueden aumentar el riesgo de sangrado antes, durante o después de la terapia con METALYSE®.

Embarazo y lactancia:

No hay experiencia del uso de METALYSE® en mujer embarazada. La ventaja del tratamiento se debe evaluar contra los riesgos potenciales en caso de infarto de miocardio durante embarazo. No se sabe si el Tenecteplasa se excreta en la leche materna.

Efectos secundarios:

Como con otros agentes trombolíticos, la hemorragia es el efecto indeseable más común asociado al uso de METALYSE®. La hemorragia en cualquier parte o cavidad del cuerpo puede ocurrir y puede dar lugar a situaciones peligrosas para la vida, incapacidad permanentemente o muerte.

El tipo de hemorragia asociado a terapia trombolítica se puede dividir en dos amplias categorías:
- sangrado superficial, normalmente en los lugares de la inyección.
- sangrado interno en cualquier parte o cavidad del cuerpo.
Pueden ser asociados síntomas neurológicos de hemorragia intracraneal tales como somnolencia, afasia, hemiparesia y convulsión.

Desórdenes del Sistema Inmune:
Reacciones anafiláctoides (rash, urticaria, broncoespasmo, edema laríngeo, angioedema)

Desórdenes del sistema nervioso
Hemorragia intracraneal (como hemorragia cerebral, hematoma cerebral, ACV hemorrágico, ACV con transformación hemorrágica, hematoma intracraneal, hemorragia subaracnoidea).

Desórdenes en Ojos:
hemorragia ocular.

Desórdenes Cardíacos:
Arritmias por reperfusión (tales como asistolia, arritmia idioventricular acelerada, arritmia, extrasístoles, fibrilación auricular, bloqueo aurículo ventricular de Ier grado a bloqueo aurículo ventricular completo, bradicardia, taquicardia, arritmia ventricular, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular) ocurren en la relación temporal cercana al tratamiento con METALYSE®. Las arritmias de reperfusión pueden conducir a falla cardiaca, también pueden amenazar la vida y requerir el uso de terapias antiarrítmicas convencionales. Hemorragias pericárdicas.

Desórdenes Vasculares
Hemorragias.
Embolismo.

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales
Epistaxis
Hemorragia pulmonar.

Desórdenes Gastrointestinales
Hemorragia gastrointestinal (tal como hemorragia gástrica, hemorragia por úlcera gástrica, hemorragia de recto, hematemesis, melenas, hemorragia bucal), náusea, vomito.

Hemorragia retroperitoneal (como hematoma retroperitoneal)

Desórdenes de piel y tejidos subcutáneos
Equimosis

Desórdenes renales y urinarios
Hemorragia urogenital (como hematuria, hemorragia de la zona urinaria).

Desórdenes y condiciones generales del lugar de administración
Hemorragia en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de punción.

Investigaciones
Disminución de presión arterial
Aumento de temperatura corporal

Lesión, Envenenamiento y Complicaciones de Procedimientos
Embolia grasa que puede producir consecuencias correspondientes en los órganos implicados.

Procedimientos quirúrgicos y médicos
Transfusión de sangre

Sobre dosificación:

En el evento de una sobredosis puede haber un riesgo creciente de sangrado. En caso de sangrado prolongado severo, puede considerarse la terapia de sustitución de sangre.

Propiedades farmacológicas:

Tenecteplasa es un activador del plasminógeno fibrino-específico recombinante que es derivado de t-PA nativo por modificaciones en tres sitios de la estructura de la proteína. Se adhiere al componente de fibrina del trombo (coágulo de sangre) y convierte selectivamente el plasminógeno a plasmina, que degrada la matriz de fibrina del trombo. Tenecteplasa tiene una especificidad más alta a la fibrina y mayor resistencia a la inactivación frente a su inhibidor endógeno (PAI-1) comparado a t-PA nativo.

Después de la administración de la dosis de tenecteplasa se ha observado el consumo dependiente de la dosis de tenecteplasa de α2-antiplasmina (la fase fluida del inhibidor de plasmina) con el consecuente aumento en el nivel de generación de plasmina sistémica. Esta observación es constante con el efecto previsto de la activación del plasminógeno. En estudios comparativos se observaron reducciones de un 15% menor en fibrinógeno y 25% menor en plasminógeno en las personas tratadas con dosis máxima de tenecteplasa (10.000 U, correspondiente a 50mg), mientras que el Alteplase causó una disminución de aproximadamente 50% del fibrinógeno y de los niveles plasminógenos. No se detectó ninguna formación clínica relevante de anticuerpo en 30 días.

Los datos de evidencia a partir de la fase I y II de estudios angio-gráficos sugieren que tenecteplasa, administrado en una sola dosis intravenosa, es eficaz en disolver coágulos de sangre en la arteria relacionada con el infarto de los individuos que experimentan un IAM con base en una dosis relacionada.

Un estudio de mortalidad a gran escala (ASSENT II) con aproximadamente. 17.000 pacientes, demostró que el tenecteplasa es terapéuticamente equivalente al alteplase en la reducción de la mortalidad (6.2% para ambos tratamientos, en 30 días) y que el uso del tenecteplasa está asociado con una incidencia significativamente más baja de los sangrados no intracraneales (26.4% contra. 28.9%, p=0.0003). La reducción del riesgo de sangrado puede estar relacionada con la mayor especificidad por la

fibrina de la tenecteplasa así como su régimen adaptado al peso corporal.

Esto traduce a una necesidad mucho más baja de transfusiones (4.3% contra. 5.5%, p=0.0002). La hemorragia intracraneal ocurrió en un índice de 0.93% contra 0.94% para el tenecteplasa y el alteplase, respectivamente. En los 475 pacientes tratados más allá de las 6 horas se observaron diferencias numéricas en favor del tenecteplasa con respecto a la mortalidad de 30 días (4.3% contra. 9.6%), ACV (0.4% contra. 3.3%) e HIC (0% contra. 1.7%).

El estudio ASSENT 3 tuvo como objetivo optimizar la terapia antitrombótica concomitante con tenecteplasa tanto para mejorar las tasas permeabilidad y mantener la perfusión, principalmente para superar los efectos paradójicos pro-coagulantes de la lisis y la liberación de los coágulos de trombina atrapados. Se pusieron a prueba tres diferentes regímenes de tratamiento antitrombótico concomitante en 6.095 pacientes:

Tenecteplasa a dosis completa + heparina no fraccionada (HNF) versus Tenecteplasa a dosis completa + Heparinas de bajo peso molecular (BPM) (enoxaparina) versus la mitad de la dosis de tenecteplasa + heparina no fraccionada + abciximab en dosis completa.

La HNF fue utilizada según lo recomendado por las guias de la AHA/ACC adaptando la dosis completamente al peso corporal de la siguiente manera: Un solo bolo IV de 60 UI / kg (máximo 4.000 UI) seguido inmediatamente por una infusión intravenosa de 12 UI / kg / h (máximo 1000 UI / h) para las 3 primeras horas, posteriormente, según los resultados del PPT el cual es evaluado hasta por 48 horas para mantener el PTT entre 50 y70 segundos.

Las tasas de mortalidad a los 30 días, son respectivamente 6,0%, 5,4% y 6,6%. Los sangrados mayores intrahospitalarios (diferentes a PCI) 2,16%, 3,04% y 4,32% respectivamente. Para hemorragia intracraneal 0,93%, 0,88% y 0,94% respectivamente.

La recomendaciones de la AHA/ACC para el uso de la

heparina no fraccionada en esquemas plenamente ajustados al peso corporal tal como se usó en el estudio ASSENT 3 resultó en menos sangrado sistémico pero con frecuencias similares ICH en comparación con la heparina no fraccionada en dosis mayores como los regimenes empleados en el ASSENT 2 sin pérdida de la eficacia.

El ASSENT 3 Plus, fue un estudio satélite del estudio ASSENT 3, fue diseñado para investigar el uso pre-hospitalario. La eficacia y seguridad de dosis completa tenecteplasa + heparina no fraccionada versus la dosis completa de tenecteplasa + heparinas de bajo peso molecular (BPM) (enoxaparina) participaron 1.639 pacientes. El diseño del estudio y las dosificaciones de los tratamientos fueron idénticos a los de ASSENT 3. La terapia de reperfusión prehospitalaria con tenecteplase y HNF o enoxaparina permitió tratar a >50% de los pacientes con infarto de miocardio con elevación de ST (IMEST) dentro de las dos horas del comienzo de los síntomas.

En los estudios ASSENT 3 y ASSENT 3 plus, el tratamiento coadyuvante con enoxaparina intrahospitalario y extrahospitalario redujo la incidencia de complicaciones isquémicas, en comparación con la terapia adyuvante con HNF: la incidencia a los 30 días del desenlace compuesto de eficacia (muerte, re-infarto, isquemia refractaria) fue en el estudio ASSENT 3 de11,4% versus 15,4% respectivamente y 14,2% versus 17,4% en el estudio ASSENT 3 PLUS. Sin embargo, en el tratamiento pre-hospitalario tenecteplase con enoxaparina en dosis utilizada se asoció con un mayor riesgo de sangrados importantes e ICH en pacientes > 75 años de edad.

La permeabilidad coronaria y estudios clínicos limitados mostraron que pacientes con IAM han sido tratados con éxito hasta 6 horas después de la aparición de los síntomas.

El estudio ASSENT-4 PCI fue diseñado para demostrar si en 4.000 pacientes con grandes infartos de miocardio el pre-tratamiento con la dosis completa de tenecteplasa y de forma concomitante concomitante un bolo de hasta 4.000 UI de heparina no fraccionada administrada antes de la intervención coronaria

percutánea (ICP) primaria que se realiza dentro de los 60 a 180 minutos lleva a la mejores resultados que la PCI primaria por si misma.

El estudio se terminó prematuramente con 1667 pacientes asignados al azar debido a un número mayor mortalidad en el grupo que recibió la dosis previa de farmacos. La aparición de la variable principal de evaluación, una medida compuesta de muerte, shock cardiogénico o insuficiencia cardíaca congestiva a los 90 días, fue significativamente mayor en el grupo que recibió el régimen de exploración de rutina tenecteplase seguido de inmediato PCI: 18,6% (151/810), frente a 13,4 % (110/819) en el PCI sólo grupo, p = 0,0045. Esta diferencia significativa entre los grupos para la variable principal de evaluación a los 90 días ya existía en el hospital y a los 30 días. Numéricamente, todos los componentes del criterio de valoración clínica fueron compuestos en favor de la PCI sóla: muerte: 6,7% versus 4,9% p = 0,14; shock cardiogénico: 6,3% versus 4,8% p = 0,19; insuficiencia cardiaca congestiva: 12,0% frente a 9,2% p = 0,06, respectivamente. Los desenlaces secundarios reinfarto y revascularización aumentaron significativamente en el grupo pre-tratados con tenecteplasa: reinfarto: 6,1% versus 3,7% p = 0,0279; re tratamiento de revascularización: 6,6% versus 3,4% p = 0,0041.

Los siguientes eventos adversos ocurrieron con mayor frecuencia con tenecteplasa antes de PCI: hemorragia intracraneal: 1% frente a 0% p = 0,0037; ictus: 1,8% frente a 0% p <0,0001; hemorragias importantes: 5,6% versus 4,4% p = 0,3118; hemorragias menores: 25,3% versus 19,0% p = 0,0021; las transfusiones de sangre: 6,2% versus 4,2% p = 0,0873; cierre abrupto de los vasos: 1,9% versus 0,1% p = 0,0001.

Farmacocinética:

Tenecteplasa es una proteína recombinante administrada vía intravenosa, que activa el plasminógeno. Tenecteplasa es depurado de la circulación por unión a los receptores específicos en el hígado seguido por catabolismo a pequeños péptidos. La unión a los receptores hepáticos, sin embargo, es reducida comparada a t-PA nativo, dando

por resultado un período de vida media. Los datos sobre la distribución y la eliminación de los tejidos fueron obtenidos en estudios con tenecteplasa marcado radiactivamente en ratas. El órgano principal en el cual se distribuye el tenecteplasa es el hígado. No se sabe hasta qué punto el tenecteplasa se une a las proteínas del plasma en seres humanos.

Después de una sola inyección intravenosa de tenecteplasa en pacientes con infarto de miocardio agudo, el antígeno del tenecteplasa exhibe eliminación bifásica del plasma. No hay dosis dependiente de la depuración del tenecteplasa en la dosis a rango terapéutico. La vida media dominante es 24 ± 5.5 (promedio +/-SD) minutos, que es 5 veces más larga que t-PA nativo. El período terminal es el 129 ± 87 minutos, y la depuración del plasma es 119 ± 49 ml/min.

El peso corporal aumentado dio lugar a un aumento moderado de la depuración del tenecteplasa, y la edad en aumento dio lugar a una disminución leve de la evacuación. Las mujeres muestran en general depuración más baja que los hombres, pero esto se puede explicar por el peso corporal generalmente más bajo de las mujeres.

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

Toxicología:

La administración de dosis única intravenosa en ratas, conejos y perros dio lugar únicamente a alteraciones dependientes de la dosis y reversibles de los parámetros de coagulación con hemorragia local en el sitio de la inyección, que fue observado como consecuencia del efecto farmacodinámico del tenecteplasa. Los estudios de toxicidad de varias dosis en ratas y perros confirmaron estas observaciones antes dichas, pero la duración del estudio fue limitada a dos semanas por la formación

de anticuerpos a las proteínas humanas con tenecteplasa, que dio lugar a la anafilaxia.

Los datos de la farmacovigilancia en monos cynomolgus revelaron la reducción de la presión arterial seguida por los cambios transitorios de ECG pero éstos ocurrieron en las exposiciones que eran considerablemente más altas que la exposición clínica.

Con respecto a la indicación y a una sola administración de la dosis en seres humanos, la prueba reproductiva de la toxicidad fue confinada al conejo, como especie sensible. Tenecteplasa no indujo ninguna teratogenicidad. La administración repetida de la dosis dio lugar a sangrado con la mortalidad secundaria a represamiento. En algunos casos ocurrieron aborto y resorción del feto. Los efectos no se presentaron después de una sola administración de dosis de tenecteplasa.

La mutagenicidad y el carcinogenicidad no son esperadas para esta clase de proteínas recombinantes y la prueba de la genotoxicidad y de carcinogenicidad no era necesaria. No se observó ninguna irritación local de vaso sanguíneo después de la administración intravenosa, intrarterial o paravenosa de la formulación final del tenecteplasa.

Incompatibilidades:

METALYSE® es incompatible con solución de dextrosa.

Ningún otro producto medicinal debe agregarse a la línea de la solución o de la infusión de la inyección.

Precauciones especiales para almacenaje:

No almacene a más de 30° C. Mantenga el envase en la caja externo para protegerlo de la luz.

Solución Reconstituida

La estabilidad química y física del producto en uso se ha demostrado para 24 horas a 2 - 8° C y para 8 horas a 30°C.
Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente después de la reconstitución. Si no es utilizado inmediatamente, los tiempos de almacenaje en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y no deben ser normalmente más largas de 24 horas a 2 - 8° C o de 8 horas a 30° C.

Presentación
Vial con 50 mg de polvo para solución inyectable + jeringa precargada con 10 ml de agua para inyectable.

Registro Sanitario No. INVIMA 2002M-0001968

¡Almacenar en un lugar seguro; fuera del alcance de los niños!

Mayor información disponible a solicitud del cuerpo médico.

BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

CCDS ABREVIADA
METALYSE®
Trombolítico

CCDS No. 0245-05 del 20 de Octubre de 2009	Actualizada el 16 de Noviembre de 2009

METALYSE® *
Polvo y solvente para preparar solución para inyección.

Composición:

METALYSE® 10.000 unidades:
1 frasco vial de liofilizado contiene 10.000 unidades de tenecteplasa (50 mg)
1 jeringa prellenada contiene 10 ml de agua para inyección

Excipientes: L- arginina, ácido fosfórico, polisorbato 20
Residuos traza:gentamicina del proceso de manufactura

La solución reconstituida contiene 1.000 unidades de tenecteplasa (5 mg) por ml.
La potencia de tenecteplasa es expresada en unidades (U) usando un estándar de referencia que es específico para el tenecteplasa y no es comparable con las unidades usadas para otros agentes trombo líticos.

Indicaciones.

METALYSE® esta indicado para el tratamiento trombolítico del infarto agudo de miocardio (IAM). El tratamiento se debe iniciar cuanto antes después del inicio del síntoma.

Dosificación y modo de administración

METALYSE® se debe administrar con base en el peso corporal, con una dosis máxima de 10.000 unidades (50 mg de tenecteplasa).
La dosis requerida debe administrarse **como** una única aplicación intravenosa de 5 a 10 segundos. Puede utilizarse para la administración de METALYSE® una vía intravenosa preexistente que haya sido utilizada

para la administración de 0.9% solución del cloruro de sodio solamente. **Si se utiliza una vía, esta vía se debe limpiar con un chorro de agua después de la inyección de METALYSE® para la aplicación apropiada.**
METALYSE® es incompatible con la solución de la dextrosa.
METALYSE® no debe mezclarse con otros medicamentos, ni en el mismo frasco de infusión ni en la misma línea venosa (ni siquiera con heparina).

Terapia de Adición:
La terapia de adición anti-trombótica se recomienda según las pautas internacionales actuales para el manejo de pacientes con infarto del miocardio y elevación ST.

Instrucciones de Uso/Manejo

METALYSE® debe ser reconstituido agregando el volumen completo de agua para inyección de la jeringa prellenada al frasco vial que contiene el polvo para la inyección.

1. Asegúrese de que el tamaño apropiado del frasco esté elegido según el peso corporal del paciente (véase dosificación y administración).

2. Compruebe que el casquillo del frasco siga estando intacto.

3. Remueva la tapa del casquillo del frasco.

4. Quite el casquillo de la jeringa. Luego atornille inmediatamente la jeringa prellenada en el adaptador del frasco y penetre el tapón del frasco en el centro con el punto del adaptador del frasco.

5. Agregue el agua para la inyección en el frasco empujando el émbolo de la jeringa hacia abajo lentamente para evitar hacer espuma.

6. Reconstituya agitando suavemente.

7. La preparación reconstituida es una solución sin transparente entre incolora y amarillo palido, clara.

Solamente puede utilizarse solución clara sin pequeñas partículas.

8. Inmediatamente antes de que se administre la solución, invierta el frasco con la jeringa todavía unida, de modo que la jeringa esté debajo del frasco.
9. Transfiera el volumen apropiado de la solución reconstituida de METALYSE® en la jeringa, basada en el peso del paciente.

10. Desconecte la jeringa del adaptador del frasco.

11. METALYSE® debe administrarse al paciente, vía intravenosa de 5 a 10 segundos. No debe ser administrado en una vía que contiene dextrosa.

12. Cualquier solución no utilizada debe ser desechada.

La reconstitución puede realizarse alternativamente con la aguja incluida.

Contraindicaciones:

La terapia trombolítica se asocia a riesgo de hemorragia. Por lo tanto, METALYSE® está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Trastorno hemorrágico significativo actual o en el plazo de los últimos 6 meses, diátesis hemorrágica conocida.
- Pacientes con terapia actual concomitante de anticoagulante oral (INR >1.3)
- Cualquier historia de daño del sistema nervioso central (por ejemplo. neoplasma, aneurisma, o cirugía intracraneal o espinal).
- hipertensión arterial grave no controlada.
- Cirugía mayor, biopsia de un órgano parenquimatoso, o trauma significativo en los últimos 2 meses (esto incluye cualquier trauma asociado al IAM actual), trauma reciente de cabeza o cráneo.
- Reanimación cardiopulmonar prolongada o traumática (2 minutos) en las últimas 2 semanas
- Disfunción hepática severa, incluyendo falla hepática, cirrosis, hipertensión portal (varices esofágicas) y hepatitis activa

- Ulcera péptica activa
- Aneurisma arterial y malformación arterial o venosa conocida.
- Neoplasma con aumento del riesgo de hemorragia
- Pericarditis aguda y/o endocarditis bacteriana subaguda
- Pancreatitis aguda
- Hipersensibilidad a la Tenecteplasa, a la gentamicina (un residuo traza del proceso de manufactura) y/o a cualquiera de los excipientes
- ACV hemorrágico o ACV de tiempo y origen desconocido.
- ACV isquémico o accidente isquémico transitorio (AIT) en los 6 meses anteriores.

Advertencias y precauciones especiales:

METALYSE® debe ser prescrito por médicos con experiencia en el uso del tratamiento trombolítico y con las instalaciones para supervisar su uso. Esto no imposibilita el uso pre-hospitalario de METALYSE®. Al igual que con otros trombolíticos, se recomienda que cuando se administre METALYSE® debe disponerse de un equipo estándar de resucitación y medicación en toda circunstancia.

Aunque no se ha observado formación de anticuerpos postratamiento, no existe experiencia con la readministración.

Intervención coronaria percutánea (ICP) primaria:

Cuando está prevista una ICP primaria de acuerdo con las actuales directrices de tratamiento, no debe administrarse METALYSE® de la forma como se describe en el estudio ICP ASSENT-4 (consulte la sección "Propiedades farmacológicas").

Hemorragias.
La complicación más común encontrada con la terapia de METALYSE es el sangrado. El uso concomitante de anticoagulación con heparina puede contribuir al sangrado. Ya que la fibrina es destruida durante la terapia con METALYSE, puede ocurrir sangrado de

lugares de punciones recientes. Por lo tanto, la terapia trombolítica requiere atención cuidadosa a todo lugar de sangrado posible (incluyendo aquellos luego de la inserción de catéter, punción arterial y venosa, cortes y punción de aguja). El uso de catéteres rígidos, inyecciones intramusculares y manipulación no esencial del paciente deben ser evitados durante el tratamiento con METALYSE.

Si ocurriera sangrado serio, hemorragia cerebral en particular, la administración de heparina concomitante debe ser terminada inmediatamente. Se debe considerar la administración de protamina si la heparina ha sido administrada en las 4 horas previas al inicio del sangrado. En los pocos pacientes que fallan en responder a estas medidas conservadoras, el uso sensato de productos de transfusión puede estar indicado. La transfusión de crioprecipitado, plasma fresco congelado y plaquetas debe ser considerada con una reevaluación clínica y de laboratorio luego de cada administración. Es deseable el objetivo de un nivel de fibrinógeno de 1 g/L con la infusión de crioprecipitado. Los agentes antifibrinolíticos deben ser también considerados.

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

- Presión arterial sistólica > 160 mm Hg
- Enfermedad cerebrovascular
- Sangrado gastrointestinal o genitourinario reciente (en los últimos 10 días).
- Cualquier inyección intramuscular reciente conocida (en los últimos 2 días).
- Edad avanzada, por ejemplo mayor de 75 años.
- Bajo peso corporal < 60 Kg
- Parto reciente

Arritmias

Una trombólisis coronaria puede dar lugar a arritmia asociada a reperfusión.

Las arritmias de reperfusión pueden conducir a un paro cardíaco, pueden ser potencialmente mortales y

pueden requerir el uso de terapias antiarrítmicas convencionales.

Antagonistas de Gluco-Proteina 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 trombo en corazón izquierdo. Por ejemplo, estenosis mitral o fibrilación auricular.

Hipersensibilidad:
No se ha observado la formación de anticuerpos para la molécula de tenecteplasa después del tratamiento. Sin embargo no existe experiencia sistemática con la re-administración de Metalyse. Las reacciones anafilactoides asociadas con la administración de Metalyse son raras y pueden ser causados por hipersensibilidad al principio activo Tenecteplasa, gentamicina (un rastro de residuos del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes. Si aparece una reacción anafiláctica, la perfusión debe interrumpirse y el tratamiento adecuado debe ser instaurado.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de la interacción con METALYSE® y los productos administrados comúnmente en pacientes con IAM. Sin embargo, el análisis de datos de más de 12.000 pacientes tratados durante la fase I, II y III no reveló ninguna interacción clínica relevante con los productos usados comúnmente en pacientes con IAM y usados concomitantemente con METALYSE®.
Los productos que afectan la coagulación o que alteran la función plaquetaria pueden aumentar el riesgo de sangrado antes, durante o después de la terapia con METALYSE®.

Embarazo y lactancia:

No hay experiencia del uso de METALYSE® en mujer embarazada. La ventaja del tratamiento se debe

evaluar contra los riesgos potenciales en caso de infarto de miocardio durante embarazo. No se sabe si el Tenecteplasa se excreta en la leche materna.

Efectos secundarios:

Como con otros agentes trombolíticos, la hemorragia es el efecto indeseable más común asociado al uso de METALYSE®. La hemorragia en cualquier parte o cavidad del cuerpo puede ocurrir y puede dar lugar a situaciones peligrosas para la vida, incapacidad permanentemente o muerte.

El tipo de hemorragia asociado a terapia trombolítica se puede dividir en dos amplias categorías:
- sangrado superficial, normalmente en los lugares de la inyección.
- sangrado interno en cualquier parte o cavidad del cuerpo.

Pueden ser asociados síntomas neurológicos de hemorragia intracraneal tales como somnolencia, afasia, hemiparesia y convulsión.

Desórdenes del Sistema Inmune:
Reacciones anafiláctoides (rash, urticaria, broncoespasmo, edema laríngeo, angioedema)

Desórdenes del sistema nervioso
Hemorragia intracraneal (como hemorragia cerebral, hematoma cerebral, ACV hemorrágico, ACV con transformación hemorrágica, hematoma intracraneal, hemorragia subaracnoidea).

Desórdenes en Ojos:
hemorragia ocular.

Desórdenes Cardíacos:
Arritmias por reperfusión (tales como asistolia, arritmia idioventricular acelerada, arritmia, extrasístoles, fibrilación auricular, bloqueo aurículo ventricular de Ier grado a bloqueo aurículo ventricular completo, bradicardia, taquicardia, arritmia ventricular, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular) ocurren en la relación temporal cercana al tratamiento con METALYSE®. Las arritmias de reperfusión pueden conducir a falla cardiaca, también pueden amenazar la vida y requerir

el uso de terapias antiarrítmicas convencionales.
Hemorragias pericárdicas.

Desórdenes Vasculares
Hemorragias.
Embolismo.

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales
Epistaxis
Hemorragia pulmonar.

Desórdenes Gastrointestinales
Hemorragia gastrointestinal (tal como hemorragia gástrica, hemorragia por úlcera gástrica, hemorragia de recto, hematemesis, melenas, hemorragia bucal), náusea, vomito.

Hemorragia retroperitoneal (como hematoma retroperitoneal)

Desórdenes de piel y tejidos subcutáneos
Equimosis

Desórdenes renales y urinarios
Hemorragia urogenital (como hematuria, hemorragia de la zona urinaria).

Desórdenes y condiciones generales del lugar de administración
Hemorragia en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de punción.

Investigaciones
Disminución de presión arterial
Aumento de temperatura corporal

Lesión, Envenenamiento y Complicaciones de Procedimientos
Embolia grasa que puede producir consecuencias correspondientes en los órganos implicados.

Procedimientos quirúrgicos y médicos
Transfusión de sangre

Sobre dosificación:

En el evento de una sobredosis puede haber un riesgo creciente de sangrado. En caso de sangrado prolongado severo, puede considerarse la terapia de sustitución de sangre.

Propiedades farmacológicas:

Tenecteplasa es un activador del plasminógeno fibrino-específico recombinante que es derivado de t-PA nativo por modificaciones en tres sitios de la estructura de la proteína. Se adhiere al componente de fibrina del trombo (coágulo de sangre) y convierte selectivamente el plasminógeno a plasmina, que degrada la matriz de fibrina del trombo. Tenecteplasa tiene una especificidad más alta a la fibrina y mayor resistencia a la inactivación frente a su inhibidor endógeno (PAI-1) comparado a t-PA nativo.

Después de la administración de la dosis de tenecteplasa se ha observado el consumo dependiente de la dosis de tenecteplasa de α2-antiplasmina (la fase fluida del inhibidor de plasmina) con el consecuente aumento en el nivel de generación de plasmina sistémica. Esta observación es constante con el efecto previsto de la activación del plasminógeno. En estudios comparativos se observaron reducciones de un 15% menor en fibrinógeno y 25% menor en plasminógeno en las personas tratadas con dosis máxima de tenecteplasa (10.000 U, correspondiente a 50mg), mientras que el Alteplase causó una disminución de aproximadamente 50% del fibrinógeno y de los niveles plasminógenos. No se detectó ninguna formación clínica relevante de anticuerpo en 30 días.

Los datos de evidencia a partir de la fase I y II de estudios angio-gráficos sugieren que tenecteplasa, administrado en una sola dosis intravenosa, es eficaz en disolver coágulos de sangre en la arteria relacionada con el infarto de los individuos que experimentan un IAM con base en una dosis relacionada.

Un estudio de mortalidad a gran escala (ASSENT II) con aproximadamente. 17.000 pacientes, demostró que el tenecteplasa es terapéuticamente equivalente al alteplase en la reducción de la mortalidad (6.2% para ambos tratamientos, en 30 días) y que el uso del tenecteplasa está asociado con una incidencia significativamente más baja de los sangrados no intracraneales (26.4% contra. 28.9%, p=0.0003). La reducción del riesgo de sangrado puede estar relacionada con la mayor especificidad por la fibrina de la tenecteplasa así como su régimen adaptado al peso corporal.

Esto traduce a una necesidad mucho más baja de transfusiones (4.3% contra. 5.5%, p=0.0002). La hemorragia intracraneal ocurrió en un índice de 0.93% contra 0.94% para el tenecteplasa y el alteplase, respectivamente. En los 475 pacientes tratados más allá de las 6 horas se observaron diferencias numéricas en favor del tenecteplasa con respecto a la mortalidad de 30 días (4.3% contra. 9.6%), ACV (0.4% contra. 3.3%) e HIC (0% contra. 1.7%).

El estudio ASSENT 3 tuvo como objetivo optimizar la terapia antitrombótica concomitante con tenecteplasa tanto para mejorar las tasas permeabilidad y mantener la perfusión, principalmente para superar los efectos paradójicos pro-coagulantes de la lisis y la liberación de los coágulos de trombina atrapados. Se pusieron a prueba tres diferentes regímenes de tratamiento antitrombótico concomitante en 6.095 pacientes:

La HNF fue utilizada según lo recomendado por las guías de la AHA/ACC adaptando la dosis completamente al peso corporal de la siguiente manera: Un solo bolo IV de 60 UI / kg (máximo 4.000 UI) seguido inmediatamente por una infusión intravenosa de 12 UI / kg / h (máximo 1000 UI / h) para las 3 primeras horas, posteriormente, según los resultados del PPT el cual es evaluado hasta por 48 horas para mantener el PTT entre 50 y70 segundos.

La recomendaciones de la AHA/ACC para el uso de la heparina no fraccionada en esquemas plenamente ajustados al peso corporal tal como se usó en el estudio ASSENT 3 resultó en menos sangrado sistémico

pero con frecuencias similares ICH en comparación con la heparina no fraccionada en dosis mayores como los regimenes empleados en el ASSENT 2 sin pérdida de la eficacia.

En los estudios ASSENT 3 y ASSENT 3 plus, el tratamiento coadyuvante con enoxaparina intrahospitalario y extrahospitalario redujo la incidencia de complicaciones isquémicas, en comparación con la terapia adyuvante con HNF: la incidencia a los 30 días del desenlace compuesto de eficacia (muerte, re-infarto, isquemia refractaria) fue en el estudio ASSENT 3 de11,4% versus 15,4% respectivamente y 14,2% versus 17,4% en el estudio ASSENT 3 PLUS. Sin embargo, en el tratamiento pre-hospitalario tenecteplase con enoxaparina en dosis utilizada se asoció con un mayor riesgo de sangrados importantes e ICH en pacientes > 75 años de edad.

El estudio ASSENT-4 PCI fue diseñado para demostrar si en 4.000 pacientes con grandes infartos de miocardio el pre-tratamiento con la dosis completa de tenecteplasa y de forma concomitante concomitante un bolo de hasta 4.000 UI de heparina no fraccionada administrada antes de la intervención coronaria percutánea (ICP) primaria que se realiza dentro de los 60 a 180 minutos lleva a la mejores resultados que la PCI primaria por si misma. El estudio se terminó prematuramente con 1667 pacientes asignados al azar debido a un número mayor mortalidad en el grupo que recibió la dosis previa de farmacos. La aparición de la variable principal de evaluación, una medida compuesta de muerte, shock cardiogénico o insuficiencia cardíaca congestiva a los 90 días, fue significativamente mayor en el grupo que recibió el régimen de exploración de rutina tenecteplase seguido de inmediato PCI: 18,6% (151/810), frente a 13,4 % (110/819) en el PCI sólo grupo, p = 0,0045. Esta diferencia significativa entre los grupos para la variable principal de evaluación a los 90 días ya existía en el hospital y a los 30 días.

Incompatibilidades

METALYSE® es incompatible con solución de dextrosa. Ningún otro producto medicinal debe agregarse a la

línea de la solución o de la infusión de la inyección.

Precauciones Especiales para Almacenaje

No almacene a más de 30° C. Mantenga el envase en la caja externo para protegerlo de la luz.

Solución Reconstituida

La estabilidad química y física del producto en uso se ha demostrado para 24 horas a 2 - 8° C y para 8 horas a 30°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente después de la reconstitución. Si no es utilizado inmediatamente, los tiempos de almacenaje en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y no deben ser normalmente más largas de 24 horas a 2 - 8° C o de 8 horas a 30° C.

Presentación

Vial con 50 mg de polvo para solución inyectable + jeringa precargada con 10 ml de agua para inyectable.

Registro Sanitario No. INVIMA 2002M-0001968

BOEHRINGER INGELHEIM

¡Almacén en un lugar seguro fuera del alcance de niños!