



Índice

1 Resumen	5	6 Eficacia clínica de Metalyse en el ensayo ASSENT-2	29
2 Diseño molecular y desarrollo	8	Diseño/métodos	
Objetivos de bioingeniería		Resultados	
Diseño y creación de Metalyse		Resumen de eficacia	
3 Farmacología preclínica de Metalyse	12	7 Seguridad clínica de Metalyse en el ensayo ASSENT-2	34
Rendimiento <i>in vitro</i> de Metalyse		Reacciones adversas	
Especificidad para la fibrina		Resumen de seguridad	
Unión a fibrina			
Resistencia al PAI-1		8 Normas para el uso clínico	37
Lisis del coágulo		Indicaciones y uso	
Agregación plaquetaria		Contraindicaciones	
Visión global de Metalyse en un modelo animal		Advertencias y precauciones especiales de empleo	
		Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción	
4 Farmacología clínica de Metalyse	16	Embarazo y lactancia	
Farmacocinética		9 Dosificación y administración	40
Parámetros de coagulación		Posología y formas de administración	
		Reconstitución	
5 Ensayos angiográficos para determinación de la dosis de Metalyse	19	Período de validez	
TIMI 10A		Precauciones especiales de conservación	
TIMI 10B			
Análisis estratificado según el peso ASSENT-1		10 Ficha técnica Metalyse 8.000 unidades	45
Justificación para la dosificación basada en el peso		11 Ficha técnica Metalyse 10.000 unidades	50
		12 Referencias	55



Resumen

Metalyse

Metalyse, un fármaco trombolítico que ha sido autorizado para el tratamiento del IAM, ofrece una valiosa combinación de eficacia, seguridad y facilidad de administración. Metalyse, una variante obtenida mediante ingeniería genética del activador tisular del plasminógeno recombinante tipo natural

Metalyse ofrece una valiosa combinación de eficacia, seguridad y facilidad de administración.

(Alteplasa),⁽¹⁾ se elimina más lentamente del plasma que su predecesor molecular,^(1,2) una característica que permite una pauta de administración más adecuada: inyección de un bolo único en 10 segundos.^(3,4)

Diseño molecular

Metalyse se originó utilizando técnicas recombinantes del ADN para mutar un gen para Alteplasa e insertarlo para su expresión en una célula del ovario de un hámster chino. El gen mutante expresa una glucoproteína que difiere de la molécula Alteplasa por sustituciones de aminoácido en tres puntos. El objetivo era:

- 1) reducir el aclaramiento plasmático,
- 2) aumentar una especificidad ya elevada para la fibrina y
- 3) aumentar la resistencia al inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1),⁽¹⁾ un inhibidor endógeno de t-PA.⁽⁵⁾

Se trataba de conseguir un aclaramiento más lento a partir del plasma como medio para conferir viabilidad terapéutica a la

liberación de un bolo único. Una mayor especificidad para la fibrina puede reducir la activación de plasminógeno circulante (*en contraste con el plasminógeno unido al coágulo*) y, por tanto, el consumo de fibrinógeno circulante,⁽¹⁾ un efecto que altera la hemostasia y puede provocar complicaciones hemorrágicas. Una mayor especificidad para la fibrina puede también potenciar la eficacia trombolítica ya que la depleción de plasminógeno circulante conduce a una depleción equilibrio-media de plasminógeno unido al coágulo y, posiblemente, a una respuesta procoagulante.⁽⁶⁾ Los beneficios postulados de una mayor resistencia al PAI-1 fueron mayor eficacia trombolítica y de menor riesgo de reoclusión de la arteria relacionada con el infarto (ARI).^(1,5)

Examen preclínico

En comparaciones preclínicas con t-PA, Metalyse (*in vitro* y en modelos animales):

- Exhibió una mayor especificidad para la fibrina y una menor activación del sistema fibrinolítico sistémico.^(1,7)
- Se asoció con menos hemorragia incidental.⁽⁷⁾
- Fue más potente en la lisis de coágulos, especialmente en los coágulos ricos en plaquetas.⁽¹⁾
- Aportó una recanalización más rápida, amplia y sostenida de arterias ocluidas por trombo.⁽⁷⁾
- Fue más resistente al PAI-1,⁽¹⁾ sugiriendo un mayor potencial de lisis del coágulo y un menor riesgo de reoclusión.⁽⁵⁾

Al comparar *in vitro* con t-PA, Metalyse exhibió una especificidad para la fibrina 14 veces mayor,⁽¹⁾ una resistencia al PAI-1 humano 80 veces superior⁽¹⁾ y una potenciación muy inferior (*escasa o nula*) de la agregación estimulada por colágeno de plasma humano rico en plaquetas.⁽⁷⁾



Resumen

Rendimiento clínico

En estudios clínicos que utilizaron Alteplasa como elemento de comparación, Metalyse:

- Fue comparable a Alteplasa en cuanto a su efecto sobre la mortalidad global al cabo de 30 días. ^(3,4)
- Fue comparable a su molécula predecesora en los índices asociados de flujo normal y de permeabilidad ARI. ⁽²⁾
- Se asoció con un índice de hemorragia intracraneal (HIC) comparable en general, ^(3,4) pero que fue menor para mujeres de edad avanzada y con bajo peso corporal (> 75 años y < 67 kg). ^(8,9)
- Se asoció con índices inferiores (estadísticamente significativos) de hemorragia no cerebral severa y transfusiones. ^(3,4)
- Tuvo menor potencia como activador del sistema fibrinolítico sistémico, un probable factor de su riesgo reducido de hemorragia. ⁽²⁾

En el ensayo TIMI 10B (Thrombolysis in Myocardial Infarction), una comparación angiográfica en fase II, Metalyse con una dosis de un bolo único de 30 mg, 40 mg y 50 mg, sin ajuste según nivel de peso, se eliminó del plasma con mayor lentitud y

activó en menor grado el sistema fibrinolítico (según determinación por menores descensos de los niveles circulantes de plasminógeno y fibrinógeno) que la infusión acelerada de Alteplasa. Con 40 mg, la dosis considerada óptima de las tres utilizadas para su combinación de eficacia y seguridad, Metalyse dio lugar a un flujo TIMI de grado 3 a los 90 minutos en un 62,8% de pacientes en comparación con 62,7% para Alteplasa. ⁽²⁾

En un ensayo clínico piloto en fase III, el ensayo ASSENT-2 (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic) comparó el efecto sobre la mortalidad de una pauta de un bolo único de Metalyse y la infusión acelerada estándar de Alteplasa. ^(3,4) La pauta Metalyse, que fue autorizada posteriormente para el etiquetado, ⁽³⁾ consistió en cinco incrementos de nivel de peso con una relación uniforme de dosis con una unidad de peso corporal de aproximadamente 0,5 a 0,6 mg/kg. Esta pauta de dosificación aportó los mejores resultados angiográficos para Metalyse en el ensayo TIMI 10B. ⁽²⁾ En el ensayo ASSENT-2, el índice de mortalidad al cabo de 30 días fue de 6,2% para Metalyse (N = 8.461) y de 6,2% para Alteplasa (N = 8.488). ⁽⁴⁾

Seguridad

La hemorragia constituye la complicación más frecuente del tratamiento con cualquier trombolítico. ⁽³⁾ En el ensayo ASSENT-2, el índice de HIC a los 30 días fue del 0,9% para Metalyse y del 0,9% para Alteplasa (riesgo relativo 0,99; IC 95% = 0,73-1,35) ⁽⁴⁾ pero fue significativamente inferior para Metalyse entre mujeres de más de 75 años de edad y menos de 67 kg de peso (1,1% frente a 3,0%; p < 0,05; riesgo relativo 0,38; IC 95% = 0,11-1,33). ^(8,9) El índice de hemorragia no cerebral importante (tributaria de transfusión o determinante de compromiso hemodinámico) fue menor con Metalyse (4,7% frente a 5,9%; p = 0,0002;



Resumen

riesgo relativo 0,78; IC 95% = 0,69-0,89), lo mismo que el índice de transfusiones de sangre (4,3% frente a 5,5%; $p = 0,0002$; riesgo relativo 0,77; IC 95% = 0,67-0,89).⁽⁴⁾

Raras veces (<1%) se han comunicado reacciones de tipo alérgico (por ejemplo anafilaxis, angioedema, edema laríngeo, exantema y urticaria) en pacientes tratados

El índice de hemorragia no cerebral importante fue menor con Metalyse.

con Metalyse. Se comunicó anafilaxis en <0,1% de pacientes tratados con Metalyse; sin embargo, no se estableció una relación causal. Cuando se producen reacciones de este tipo, por lo general responden al tratamiento convencional.⁽³⁾

Administración

Entre los fármacos trombolíticos autorizados para el tratamiento del IAM, solamente Metalyse se administra en forma de inyección de un bolo único durante 10 segundos. Metalyse permite la administración más rápida hasta la fecha de un trombolítico en el tratamiento del IAM. La pauta de un bolo único de Metalyse en 10 segundos origina un potencial de reducción de las necesidades de tiempo y de personal durante el tratamiento y de reducción de errores terapéuticos.

Los resultados angiográficos del TIMI 10B y los datos de seguridad de ASSENT-1,^(2,10) un estudio de seguridad adicional de 3.235 pacientes tratados con Metalyse, aportaron el marco adecuado para el desarrollo de una pauta de dosificación de Metalyse según los niveles de peso. Análisis exploratorios sugirieron que una dosis ajustada al

peso de 0,5 mg/kg a 0,6 mg/kg de Metalyse tiene como resultado una mejor relación permeabilidad-hemorragia que dosis fijas de Metalyse dentro de un amplio margen de pesos de los diferentes pacientes.⁽³⁾

Metalyse se administra como bolo iv único en cualquiera de las cinco dosis recomendadas que oscilan entre 30 y 50 mg y dependen del peso del paciente. Cada uno de los cinco incrementos ponderales es del orden de 10 kg.⁽³⁾ En el ensayo clínico ASSENT-2, las dosis de los pacientes se establecieron sobre la base del peso real o estimado.⁽³⁾ La dosificación basada en el peso pretende optimizar una eficacia y una seguridad trombolíticas dentro de un amplio margen de pesos corporales de

Metalyse se administra en forma de inyección de un bolo único durante 10 segundos.

pacientes y asegurar que todos los pacientes –con independencia del peso corporal– reciban la dosis óptima de 0,5 a 0,6 mg/kg.^(2,3)

Para la reconstitución y administración de Metalyse se utiliza un sistema de inyección sin aguja. Metalyse es el primer trombolítico envasado con este dispositivo. Este sistema ha sido diseñado para contribuir a la protección de los trabajadores sanitarios.



Diseño molecular y desarrollo

Objetivos de bioingeniería

Un resumen de las características de un trombolítico ideal puede contribuir a aportar el marco adecuado para el desarrollo de un nuevo fármaco (Tabla 1).⁽¹¹⁾ Al iniciarse el desarrollo de Metalyse, se estableció como objetivo una serie de estas características en una tentativa de mejorar determinadas propiedades funcionales de la molécula predecesora de Metalyse, Alteplasa.⁽⁴⁾ Un objetivo primordial en la modificación de Alteplasa era retardar lo suficientemente el aclaramiento plasmático para conseguir una trombólisis efectiva con liberación de un bolo único. Además, se pos-

- Reperusión rápida
- Flujo TIMI grado 3 100%
- Administración como bolo intravenoso
- Fibrino-específico
- Baja incidencia de hemorragia sistémica
- Baja incidencia de hemorragia intracraneal
- Resistencia al inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1)
- Bajo índice de reoclusión
- Ningún efecto sobre la presión arterial
- No antigenicidad
- Costo razonable

Tabla 1.
Características del fármaco trombolítico ideal.⁽¹¹⁾

tuvo que la liberación de un bolo único podría mejorar también la eficacia lítica al exponer al coágulo diana a concentraciones superiores del fármaco. Un segundo objetivo desde el punto de vista de la bioingeniería era la creación de una molécula con mayor especificidad para la fibrina.⁽¹⁾ Un aumento de la especificidad para la fibrina sería especialmente deseable para una variante de Alteplasa que se libera exclusivamente como bolo, ya que se ha demostrado que la liberación de Alteplasa a través de bolo, o incluso mediante infusión de dosis elevadas, aumenta su potencia como activador del plasminógeno circulante.⁽¹²⁾ Un tercer objetivo era conseguir una mayor resistencia al PAI-1,⁽¹⁾ que es segregado por plaquetas activadas.⁽⁵⁾

Diseño y creación de Metalyse

Una primera etapa en la creación de Metalyse era identificar las regiones de la molécula t-PA tipo natural que rigen las características funcionales críticas, incluyendo el aclaramiento plasmático, la potencia de lisis del coágulo, la especificidad para la fibrina y la resistencia al PAI-1. Ello se consiguió mediante mutagénesis de escanea-

Substitución del aminoácido en la posición 103 retarda el aclaramiento plasmático.⁽¹⁾

do de alanina (MEA), en la que se originó una librería de variantes moleculares creada por substitución seriada de todos los residuos aminoácidos cargados en la molécula tipo natural por el aminoácido alanina. En las variantes recién creadas se examinó entonces la conducta alterada (por ejemplo, especificidad aumentada o reducida para la fibrina). Una vez identificada una serie de importantes posiciones dentro de la secuencia de aminoácidos de Alteplasa, se procedió a una segunda



Diseño molecular y desarrollo

serie de mutagénesis en estas posiciones para identificar variantes que mejorasen la conducta de las moléculas. Por último, se combinaron variantes beneficiosas individuales en diversas moléculas de variantes candidatas. (13-16)

Alteplasa tiene una estructura molecular formada por cinco dominios: un dominio "finger", una región de factor de crecimiento epidérmico, dos estructuras "kringle" y un dominio proteasa de proteasa sérica. En la Figura 1, los puntos de glucosilación, que contienen las cadenas laterales hidrocarbonadas, aparecen marcados con una Y; la serina activa en posición 478 se marca con un asterisco (*) y las líneas que enlazan los bucles de la cadena (por ejemplo, entre las posiciones 441 y 457) representan enlaces disulfuro. (13)

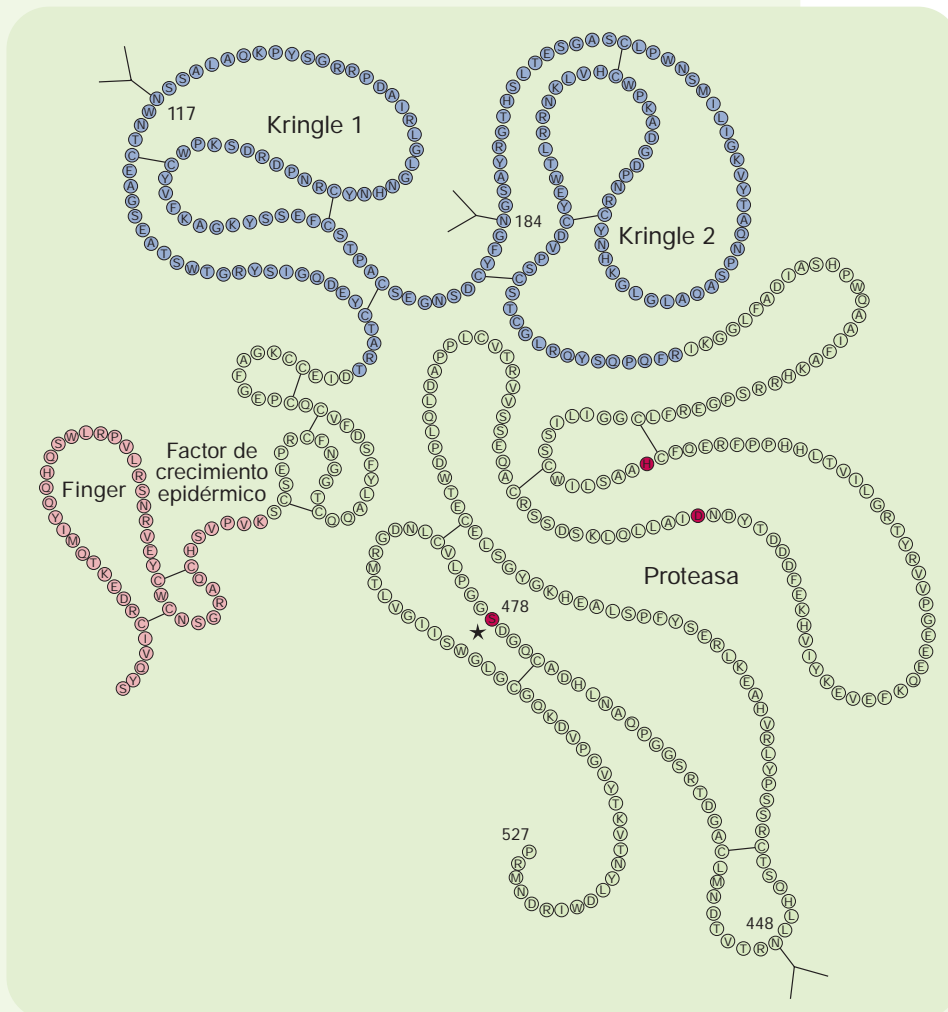


Figura 1.
Estructura molecular de Alteplasa. (7,13)



Diseño molecular y desarrollo

La molécula Metalyse, tal como se describe en la Figura 2, representa un esfuerzo satisfactorio para conseguir mejoras funcionales en la molécula Alteplasa. Metalyse difiere de Alteplasa en tres posiciones:

- Substitución del aminoácido en la posición 103 del dominio kringle 1: sustitución de una treonina (se abrevia como "T") por una asparagina, que retarda el aclaramiento plasmático tal como se ha demostrado en dos modelos animales. (1)

- Substitución del aminoácido en la posición 117 del dominio kringle 1: sustitución de una asparagina (se abrevia como "N") por una glutamina, que también alarga la vida media de la molécula. (7)
- Substituciones de aminoácido en las posiciones 296 hasta 299 del dominio de la proteasa: sustitución de una lisina (se abrevia como "K"), una histidina y dos argininas por cuatro alaninas, lo que da lugar a un aumento de la especificidad para la fibrina y una mayor resistencia al PAI-1. (7)

En la Tabla 2 se describen las propiedades funcionales de las variantes Alteplasa que difieren de la proteína predecesora en virtud de

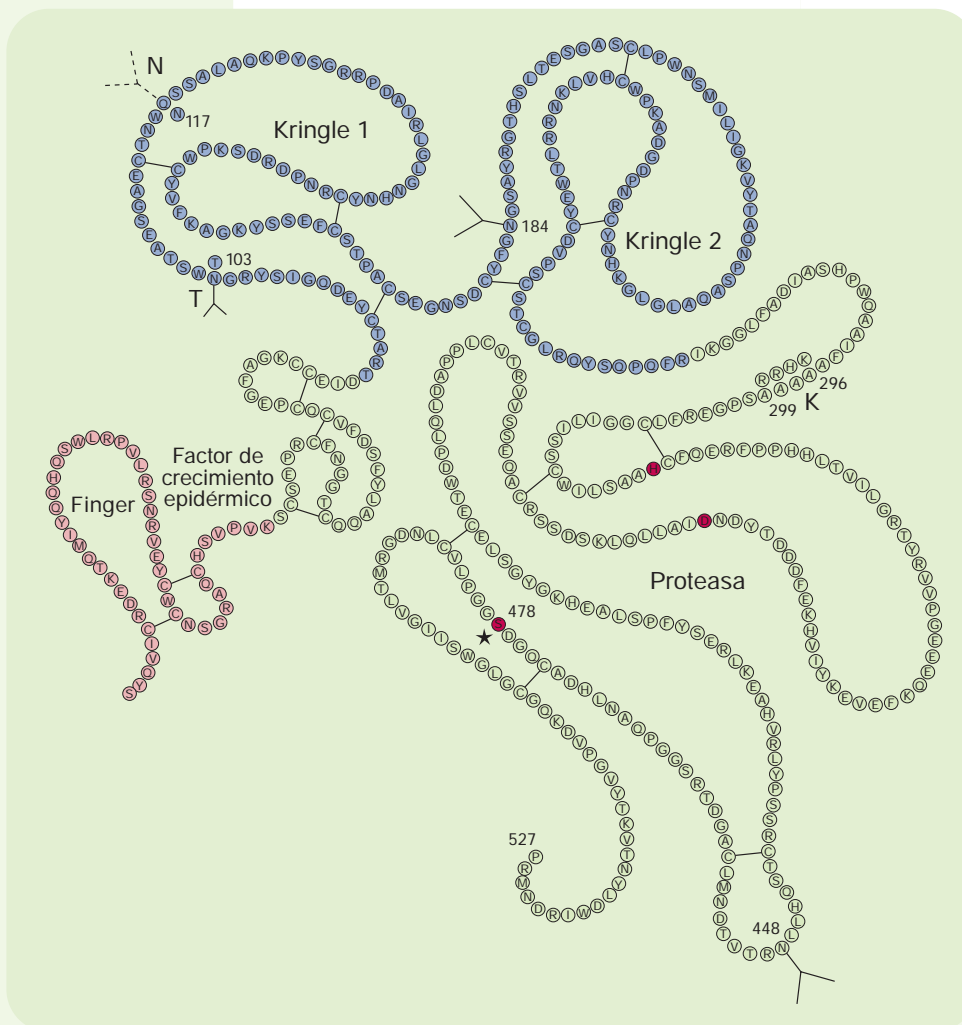


Figura 2.
Estructura molecular de Metalyse. (7)



Diseño molecular y desarrollo

una o más de las tres mutaciones que ha creado Metalyse. Las actividades se normalizan a las de t-PA tipo natural. Es evidente que ninguna de las mutaciones únicas o dobles producen un perfil funcional

Substituciones de aminoácido en las posiciones 296 da lugar a un aumento de la especificidad para la fibrina y una mayor resistencia al PAI-1. (7)

tan beneficioso como el de Metalyse. Por ejemplo, la variante con solamente la mutación T puso de manifiesto un aclaramiento muy reducido en relación con Alteplasa, pero se asoció con una reduc-

ción muy acusada de la lisis del coágulo. La mutación TK dio lugar a una resistencia 90 veces superior al PAI-1 y a una mayor especificidad para la fibrina (actividad reducida en plasma con preservación de la actividad en el coágulo de plasma), pero sin la deseada disminución del aclaramiento plasmático. Solamente la mutación triple de Metalyse dio lugar a un perfil funcional que satisface plenamente los objetivos del proyecto de desarrollo molecular. (1)

Variante t-PA	Aclaramiento plasmático	Lisis coágulo plasma	Unión a fibrina	Actividad en plasma	Actividad en coágulo plasma	Resistencia a PAI
T	0,10	0,28	0,34	0,68	0,56	0,9
K	1,18	0,85	0,93	0,13	1,01	90
TK	0,16	0,34	0,33	0,13	0,65	90
TN	0,29	0,47	1,00	1,13	1,17	NR
NK	0,86	0,98	1,13	0,16	1,38	NR
TNK	0,12	0,82	0,87	0,06	0,85	80

El aclaramiento de plasma *in vivo* en conejos se expresa como la relación de áreas bajo la curva de Alteplasa variante y t-PA tipo natural (tn). La lisis del coágulo es el valor normalizado para cada muestra en el examen de lisis del coágulo de plasma. Los resultados de la unión a la fibrina se determinaron con las variantes en la forma de doble cadena (plasmina convertida). Los valores K_d aparentes para las variantes se calcularon con la concentración de fibrina para la unión semi-máxima, que se normalizó a la de t-PA tn. La actividad de activación del plasminógeno de variantes Alteplasa en plasma se normalizó a la de t-PA tn. La generación de plasmina se determinó mediante un examen cromogénico utilizando S2251 como sustrato. La actividad del plasminógeno de variantes Alteplasa en presencia de plasma coagulado fue normalizada a la de t-PA tn. La resistencia PAI se expresa como la constante de segundo orden de t-PA dividida por las de las variantes Alteplasa. La constante de índice para t-PA tn se determinó como $1,2 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. NR = no realizado.

Tabla 2.
Propiedades funcionales de variantes Alteplasa. (1)



Farmacología preclínica de Metalyse

Rendimiento *in vitro* de Metalyse

Comparaciones *in vitro* con t-PA demostraron que Metalyse muestra una mayor especificidad para la fibrina, mayor resistencia al PAI-1 y mayor eficacia para la lisis del coágulo, así como menor potencia en la inducción de agregación plaquetaria. (7)

Especificidad para la fibrina

Keyt y cols. (1) determinaron la relación de activación de plasminógeno en presencia de un coágulo de plasma en comparación con la correspondiente a plasma no coagulado tanto para Metalyse como para t-PA. Con esta medición, la especificidad para la fibrina de Metalyse fue 14 veces superior. Metalyse demostró también ser más fibrino-específico que t-PA a través de otra medición: en ausencia de un coágulo, la concentración de Metalyse requerida para consumir el 50% del fibrinógeno en plasma humano fue aproximadamente 10 veces mayor que la de t-PA.

Unión a fibrina

Metalyse mostró una actividad del 87% de la de t-PA en la unión a fibrina en coágulos formados por la incubación de trombina y fibrinógeno humanos, (1) según se determi-

Metalyse muestra una mayor especificidad para la fibrina, mayor resistencia al PAI-1 y mayor eficacia para la lisis del coágulo, así como menor potencia en la inducción de agregación plaquetaria. (7)

nó mediante radiomarcado de ambos activadores del plasminógeno. (13)

Resistencia al PAI-1

En un análisis estándar que mide el índice de asociación entre un activador del plasminógeno y el PAI-1 en presencia de una diana amidolítica sintética (H-D-isoleucil-L-prolil-L-arginina-p-nitroanilida-dihidrocloruro) para el activador, (14) Metalyse fue 80 veces más resistente al PAI-1 que t-PA. (1)

Lisis del coágulo

En condiciones *in vitro* se comparó la eficacia de Metalyse y la de t-PA en la lisis de plasma coagulado humano, que se consideró un predictor de la capacidad fibrinolítica *in vivo* superior a la eficacia en la lisis de coágulos humanos "purificados". (1) En un análisis que midió la potencia de lisis del coágulo, Metalyse lisó la misma cantidad de coágulo de plasma humano que t-PA con dosis inferiores (3,4 nM para Metalyse frente a 5,3 nM para t-PA). (18) Modelos de shunt venoso arterial de fibrinólisis en conejos indican que Metalyse induce una lisis del 50% en una tercera parte del tiempo requerido por t-PA (Figura 3). (1)



Farmacología preclínica de Metalyse

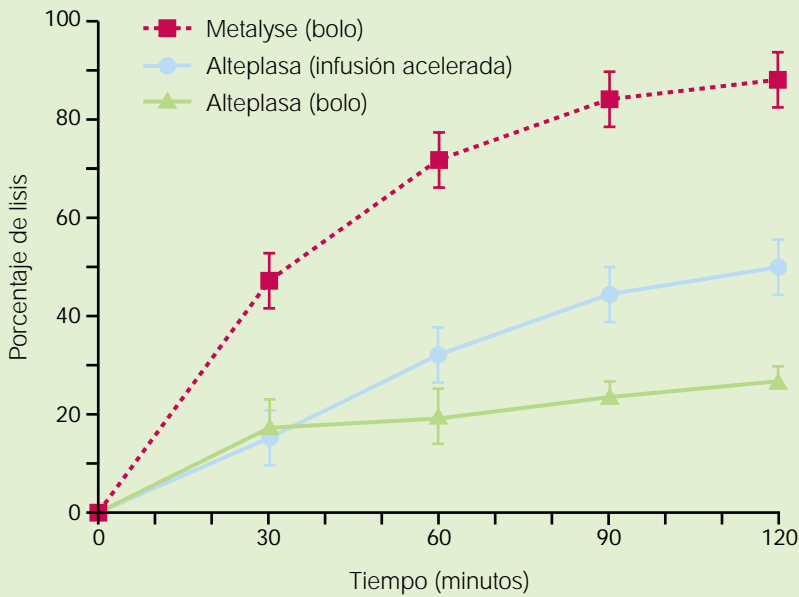


Figura 3.
Cinética de fibrinólisis de coágulos de sangre completa en un shunt venoso arterial del conejo. (1)

Agregación plaquetaria

El efecto de Metalyse sobre la agregación plaquetaria *in vitro* fue valorada por Benedict y cols. (7) debido a que estudios previos sugirieron la posibilidad de que la agregación plaquetaria continuada en el punto de trombólisis contribuya a la reoclusión del vaso recanalizado. (19-20) Como la matriz de colágeno subendotelial expuesta es un elemento de contribución importante para este proceso, los investigadores estimularon plaquetas con colágeno. Como puede verse en la Figura 4, las dosis de Metalyse examinadas dieron lugar a una pequeña o nula potenciación de la agregación plaquetaria colágeno-sensibilizada.

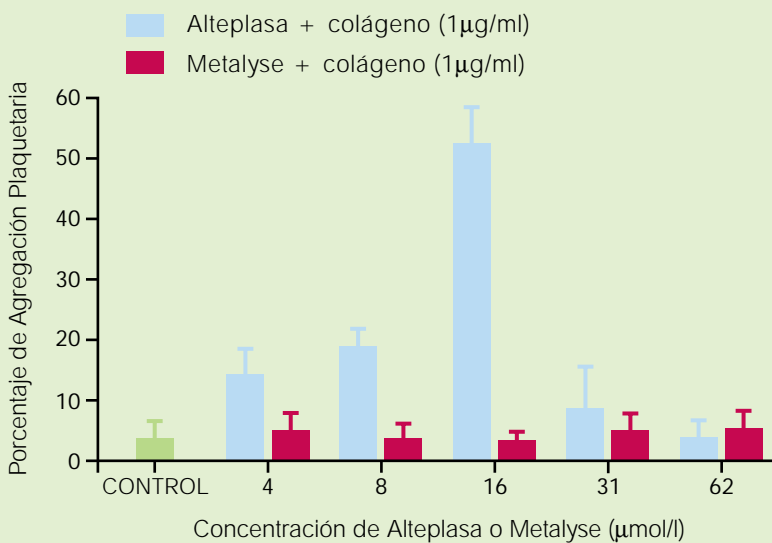


Figura 4.
Efecto de concentraciones progresivas de Metalyse y Alteplase sobre la agregación plaquetaria colágeno-sensibilizada. Los resultados son medias \pm DE. (7)

Visión global de Metalyse en un modelo animal

El estudio de Benedict y cols. (7) proporciona una útil visión integrada de los diversos efectos de Metalyse en el mismo modelo animal. Conejos con oclusión trombótica de las arterias carótidas fueron tratados por vía intravenosa con Metalyse como pauta de bolo único en varias dosis (0,38, 0,75 ó 1,5 mg/kg) o con Alteplase en una pauta tipo acelerada en varias dosis (1,5, 3,0, 6,0 ó 9,0 mg/kg). El índice y duración de la recanalización arterial fue dosis-dependiente con cada fármaco trombolítico. Las dosis óptimas (definidas como determinantes de un índice de recanaliza-



Farmacología preclínica de Metalyse

ción de >80% con la máxima duración medida de recanalización) fueron de 1,5 mg/kg para Metalyse y de 9,0 mg/kg para Alteplasa, indicando una mayor potencia con Metalyse. Por otra parte, con estas dosis óptimas Metalyse se asoció con un período de tiempo hasta reperfu-sión significativamente más rápido y una

duración más prolongada de la recanalización. Además, cuando los trombos diana se recogieron 2 horas después del inicio del tratamiento, se comprobó que dos de las dosis de Metalyse (0,75 y 1,5 mg/kg), pero ninguna de las dosis de Alteplasa, se asociaron con trombos con un peso significativamente inferior al de trombos de animales control. (7)

Benedict comparó la especificidad para fibrina de Metalyse y de Alteplasa al administrar cada uno de estos preparados a distintas dosis a conejos de una forma clínicamente relevante. (10) La Figura 5 demuestra que Metalyse fue más fibrino-específico, según lo indican los niveles de fibrinógeno circulante, plasminógeno y α_2 -antiplasmina plasmática 2 horas después del inicio del tratamiento. La dosis máxima de Metalyse, 1,5 mg/kg, se asoció con una conservación significativamente superior de las tres proteínas plasmáticas en comparación con la correspondiente a las dos dosis máximas de Alteplasa, 6,0 ó 9,0 mg/kg ($p < 0,001$). (7)

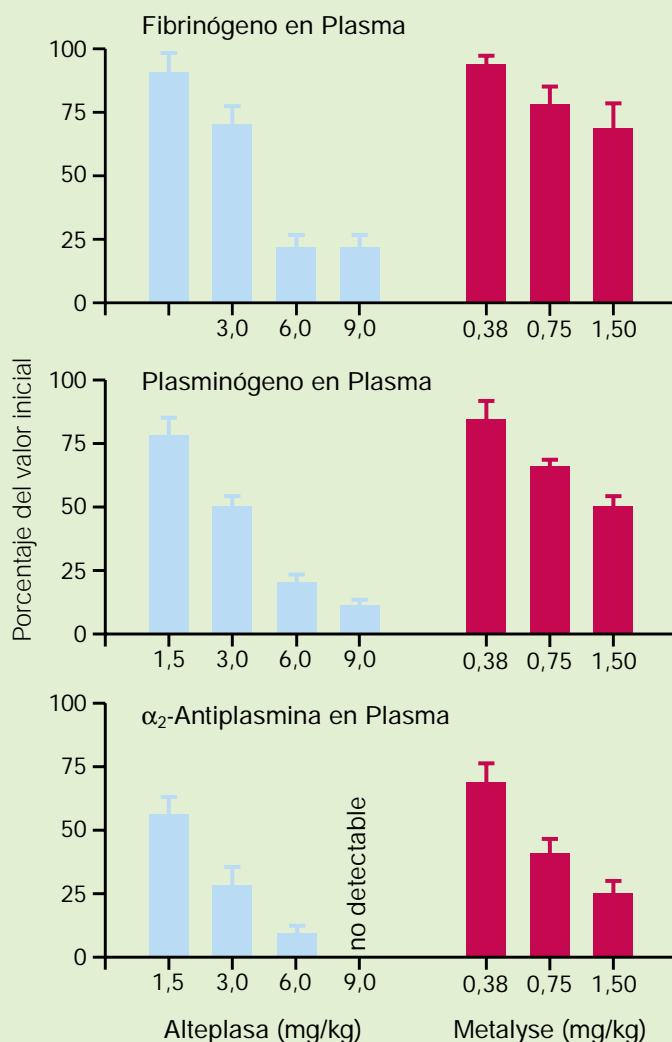


Figura 5. Descensos máximos de fibrinógeno, plasminógeno y α_2 -antiplasmina en plasma con Metalyse y Alteplasa en el modelo conejo. (7)



Farmacología preclínica de Metalyse

Además, Metalyse se asoció con una pérdida significativamente menor de sangre incisional que Alteplasa. Según los investigadores, la especificidad aumentada para la fibrina de Metalyse puede haber contribuido también a su eficacia trombolítica superior al reducir el grado de robo de plasminógeno. ⁽⁷⁾

Especificidad para la fibrina, denominada también especificidad para el coágulo, se refiere a la tendencia de un trombolítico a activar plasminógeno en la presencia frente a la ausencia de fibrina unida al coágulo. Un fármaco que carece de afinidad específica para la fibrina activa indiscriminadamente el plasminógeno circulante y el plasminógeno unido a fibrina. ^(6,21) Este tipo de activación constituye una barrera teórica para la eficacia fibrinolítica ya que puede dar lugar a robo de plasminógeno. ⁽⁶⁾ El robo de plasminógeno es una cadena de acontecimientos en la que la depleción de plasminógeno circulante tiene como resultado la filtración de plasminógeno unido a fibrina (debido al equilibrio entre estos dos *pools* de plasminógeno) y reduce la intensidad de la respuesta fibrinolítica. ⁽²²⁾

Con las dosis óptimas, la exposición de plasma a Alteplasa fue mayor que la exposición de plasma a Metalyse, y ello sugiere que la mayor eficacia trombolítica de Metalyse se debió a otros factores distintos al índice de aclaramiento. Los investigadores afirman que, además de la mayor especificidad para la fibrina, estos factores pueden incluir una resistencia aumentada al PAI-1. ⁽⁷⁾



Farmacología clínica de Metalyse

Farmacocinética

Metalyse fue diseñado para su administración como un bolo único. Metalyse incluye sitio-mutaciones que producen un distinto espectro de glucosilación que el de Alteplasa, con el resultado de un aclaramiento plasmático reducido. En pacientes con infarto de miocardio agudo (IAM), Metalyse muestra una disposición bifásica a partir del plasma. (3,7)

El índice de aclaramiento plasmático y la vida media en suero de Metalyse se midieron al administrar Metalyse en forma de bolo y a diversas dosis a pacientes con IAM en el ensayo TIMI 10B. Los perfiles farmacocinéticos de la infusión acelerada de

Alteplasa y tres dosis de Metalyse liberado como bolo se compararon directamente en el tratamiento de pacientes con IAM. (2) El aclaramiento plasmático osciló entre $98,4 \pm 42$ y $119,0 \pm 49$ ml/min, de forma dosis-dependiente, para dosis de Metalyse de 30, 40 y 50 mg en comparación con 453 ± 170 ml/min para Alteplasa. En la Figura 6 se muestran las concentraciones en plasma tiempo-dependientes de Alteplasa y las tres dosis de Metalyse. Ninguna de las dosis de Metalyse difirió sustancialmente de Alteplasa en área bajo la curva. (2) Metalyse fue eliminado del plasma con una vida media inicial de 20 hasta 24 minutos. Se trata de una vida media inicial de 5 a 7 veces más prolongada al comparar retrospectivamente con la infusión acelerada de Alteplasa. La vida media en fase terminal de Metalyse (90-130 minutos) fue aproximadamente la misma que la observada en los 53 pacientes tratados con Alteplasa (144 ± 100 minutos). (3,7)

El metabolismo hepático es el principal mecanismo de aclaramiento para Metalyse. El volumen inicial de distribución guarda relación con el peso y se aproxima al volumen plasmático. (3)

Parámetros de coagulación

En el ensayo TIMI 10B se valoraron los efectos de Metalyse

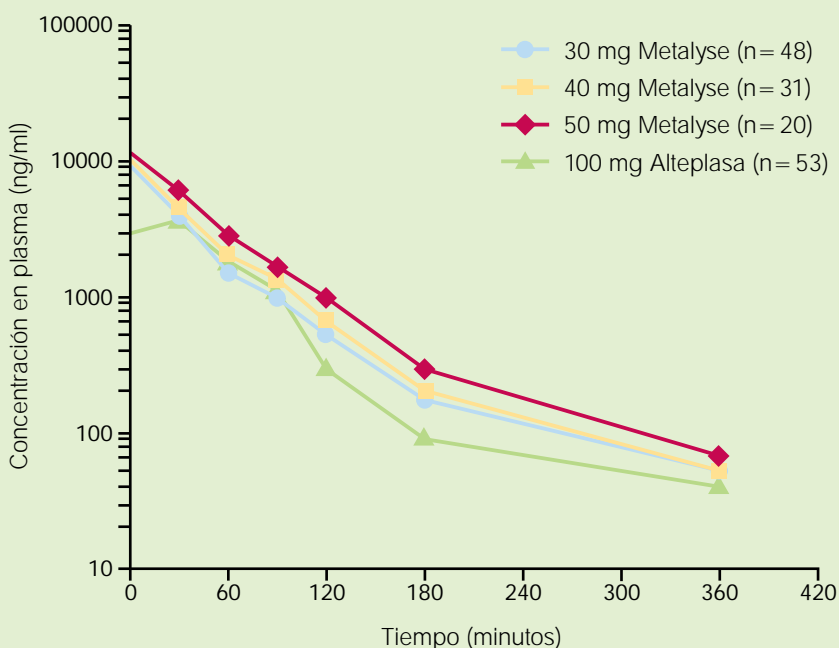


Figura 6.

Concentraciones medias en plasma de Metalyse y Alteplasa en TIMI 10B. (2)



Farmacología clínica de Metalyse

sobre la coagulación sistémica y los factores fibrinolíticos después de su administración como un bolo único, a diversas dosis, a pacientes con IAM. Los efectos de

Metalyse y de la infusión acelerada de Alteplasa sobre los factores de coagulación y los fibrinolíticos sistémicos fueron valorados durante las primeras 6 horas. (2) Los resultados se muestran en la Figura 7. Los niveles de fibrinógeno experimentaron un descenso dosis-dependiente del 5% hasta el 10%

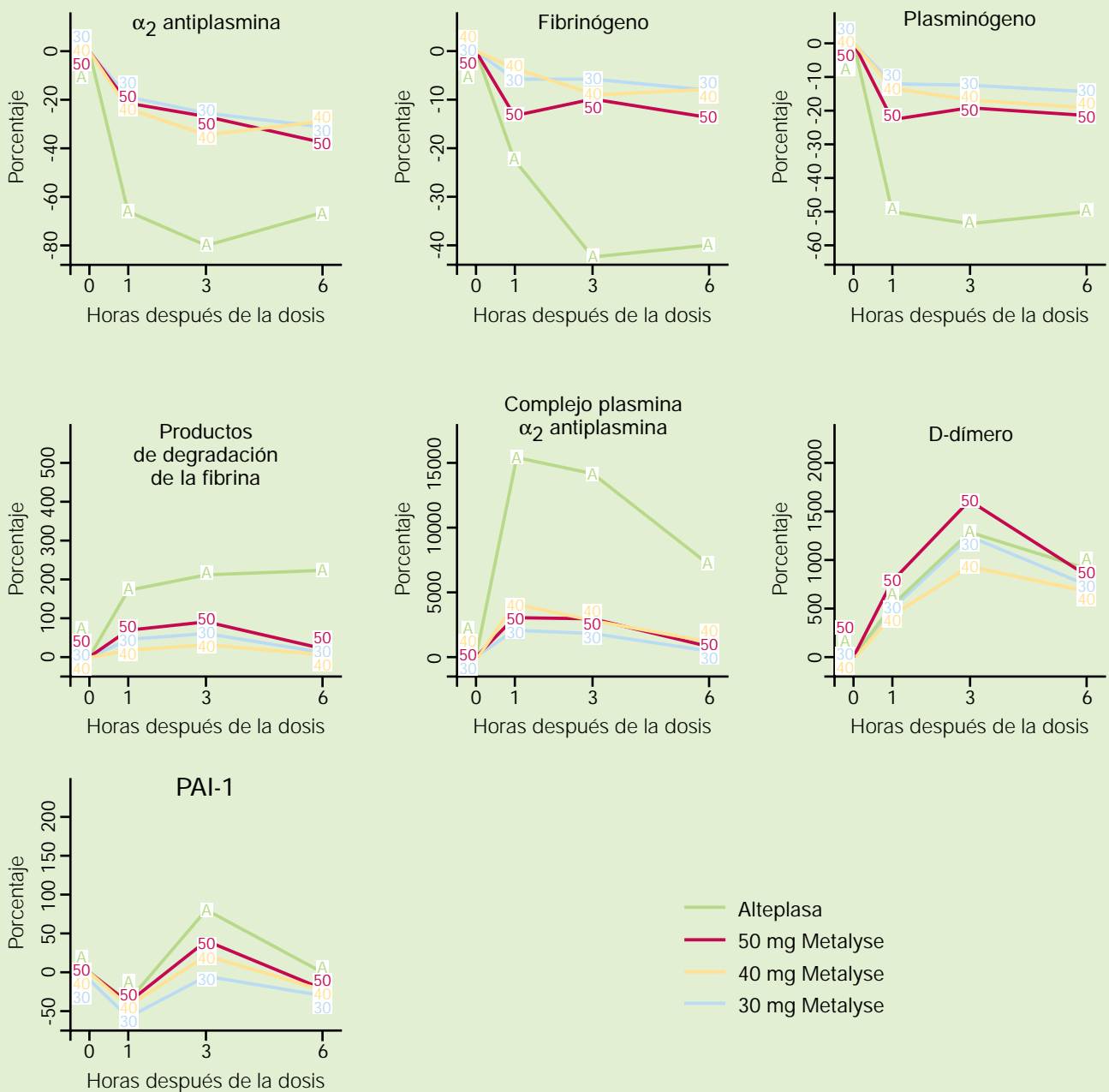


Figura 7. Efectos de Metalyse frente a Alteplasa sobre parámetros de la coagulación/fibrinolíticos. Los valores son cambios porcentuales de la mediana del nivel en plasma. (2)



Farmacología clínica de Metalyse

Metalyse ejerció un efecto mucho menor sobre los factores de la coagulación sistémica que Alteplasa corroborando así la evidencia preclínica de que Metalyse es más fibrino-específico. ^(1,7)

con las dosis de Metalyse de 30, 40 y 50 mg en comparación con un descenso del 40% con Alteplasa. El plasminógeno experimentó un descenso del 10% hasta el 15% con Metalyse frente a un 50% con Alteplasa. En comparación con las tres dosis de Metalyse, Alteplasa se asoció con un consumo de α 2-antiplasmina 4 a 5 veces mayor con el consiguiente aumento del nivel en plasma del complejo plasmina/ α 2-antiplasmina, que experimentó un incremento de la misma magnitud.⁽²⁾

Así pues, en TIMI 10B, Metalyse ejerció un efecto mucho menor sobre los factores de la coagulación sistémica que Alteplasa según comparación histórica o directa, ^(2,23) corroborando así la evidencia preclínica de que Metalyse es más fibrino-específico. ^(1,7)

Ensayos angiográficos para determinación de la dosis de Metalyse

En dos ensayos clínicos, TIMI 10A y TIMI 10B, se midieron los efectos angiográficos de la administración de diferentes dosis de Metalyse a pacientes con IAM en un intento de identificar una dosis adecuada para una exploración más a fondo.

TIMI 10A

El ensayo de establecimiento de dosis TIMI 10A en fase I valoró los efectos angiográficos de dosis de Metalyse de 5, 7,5, 10, 15, 20, 30, 40 y 50 mg, pero no utilizó Alteplasa como elemento de comparación. ⁽²³⁾ La Figura 8 muestra los resultados del grado

de flujo TIMI a los 90 minutos en la ARI (arteria responsable infarto). Excluyendo el índice 60% de flujo TIMI grado 3 con la dosis de 7,5 mg, que se obtuvo en un grupo formado solamente por 5 pacientes, los dos índices máximos de flujo TIMI de grado 3 fueron del 59% con la dosis de 30 mg y del 64% con la dosis de 50 mg. El índice global de flujo TIMI de grado 3 para las tres dosis máximas (30, 40 y 50 mg) fue significativamente superior al índice comparable para las cinco dosis inferiores ($p = 0,032$). El índice de permeabilidad, que se define como flujo TIMI de grado 2 ó 3, fue del 85% en general y no difiere significativamente en toda la gama de dosis estudiadas. En el 62% de pacientes que recibieron la dosis de 30 mg y en el 68% de los que recibieron la dosis de 50 mg se consiguió un recuento de fotogramas TIMI de < 40 fotogramas a los 90 minutos, lo que corresponde aproximadamente a un flujo TIMI de grado 3. ⁽²⁴⁾ Un recuento de fotogramas TIMI de ≤ 27 , que corresponde a un flujo normal en ausencia de IAM, ⁽²⁴⁾ se consiguió en el 45% de los pacientes tratados con dosis de 30 hasta 50 mg. ⁽²³⁾

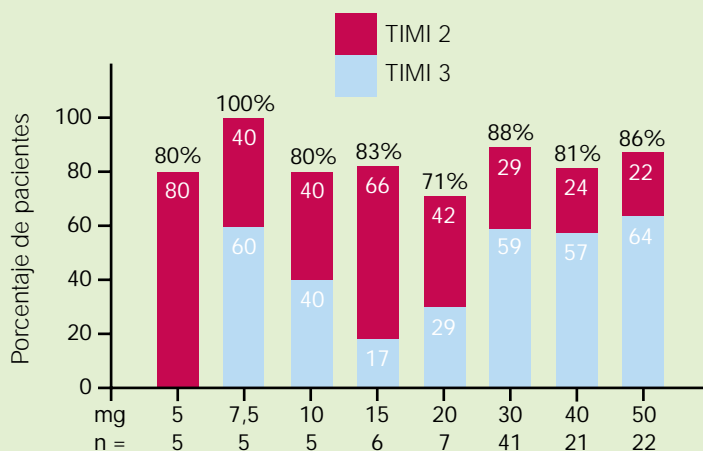


Figura 8.
Grado de flujo TIMI a los 90 minutos según dosis en TIMI 10A. ⁽²³⁾



Ensayos angiográficos para determinación de la dosis de Metalyse

TIMI 10B

El ensayo TIMI 10B fue un estudio en fase II de 886 pacientes que valoraron los efectos angiográficos de tres dosis de Metalyse no basadas en el peso. El objetivo de TIMI 10B era seleccionar una dosis para una evaluación en fase III del efecto de Metalyse sobre la mortalidad (ver Sección VI, Eficacia clínica de Metalyse en el ensayo ASSENT-2).⁽²⁾ El protocolo de ensayo inicial, que posteriormente fue objeto de una enmienda, requirió la randomización de pacientes con elevación de ST (IAM) a la infusión acelerada de Alteplasa o a una inyección de un bolo único de Metalyse a dosis de 30 mg o de 50 mg (sin basarse en el peso). A todos los pacientes se les administró aspirina (150-325 mg) y heparina inicialmente dosificada a discreción del investigador. TIMI 10B fue un estudio gemelo al

ensayo ASSENT-1, de diseño similar, que valoró las mismas dosis de Metalyse para seguridad.⁽¹⁰⁾

La variable de evaluación principal de TIMI 10B fue el índice de flujo TIMI grado 3 a los 90 minutos. Las variables de evaluación secundarias incluyeron flujo TIMI de grado 3 a los 60 y 75 minutos, flujo TIMI de grado 2 ó 3 (permeabilidad), recuento de fotogramas TIMI en los tres momentos antes mencionados y parámetros farmacocinéticos y de la coagulación que han sido descritos con anterioridad (ver Sección IV, Farmacología clínica de Metalyse). Cuando 3 de los 78 pacientes tratados con la dosis de 50 mg de Metalyse (sin basarse en el peso) en TIMI 10B presentaron una hemorragia intracraneal, la dosis de 50 mg fue sustituida por una dosis de 40 mg.⁽²⁾ Si bien la incidencia de la hemorragia intracraneal en el brazo 50 mg (sin basarse en el peso) de ASSENT-1 fue del 0%, ASSENT-1 sustituyó también la dosis de 50 mg de Metalyse por una dosis de 40 mg.⁽¹⁰⁾ Además, se cambiaron los protocolos en ambos estudios para incluir una pauta de heparina autorizada.^(2,10) La pauta consistió en un bolo de 5.000 U seguido de una infusión de 1.000 U/hora durante 48-72 horas para pacientes con un peso > 67 kg y un bolo de 4.000 U seguido de una infusión de 800 U/hora



Ensayos angiográficos para determinación de la dosis de Metalyse

durante 48-72 horas para pacientes con un peso ≤ 67 kg, con la heparina valorada para parámetros de coagulación según un nomograma sugerido. La medición TTPa inicial se realizó también a las 6 horas en lugar de a las 12 horas con el goteo de heparina debidamente valorado. (2,10)

En la Figura 9 se muestran los efectos angiográficos de los diversos tratamientos administrados en TIMI 10B.⁽²⁾ 90 minutos después del inicio del tratamiento, el índice de flujo TIMI grado 3 para Alteplasa (62,7%) fue significativamente superior que para la dosis de 30 mg de Metalyse (54,3%; $p=0,035$;) pero no significativamente diferente de los índices para la dosis de 40 mg de Metalyse (62,8%) o la dosis de 50 mg (65,8%). Entre las tres dosis de Metalyse, el índice de flujo TIMI de grado 3 para la dosis de 50 mg fue significativamente mayor que el índice combinado para las dos dosis inferiores ($p=0,030$). Los índices de permeabilidad a los 90 minutos (flujo TIMI grado 2 ó 3) fueron del 81,7% para Alteplasa y del 76,8%, del 79,1% y del 88,2% para las dosis de 30, 40 y 50 mg de Metalyse respectivamente. El bajo índice de permeabilidad para la dosis de 30 mg de Metalyse, en relación con la correspondiente a la dosis de 50 mg de Metalyse constituyó la única diferencia significativa en los índices de permeabilidad a los 90 minutos ($p=0,03$). A los 60 minutos no se dieron diferencias significativas entre ninguno de los cuatro grupos de tratamiento en cuanto a los índices de

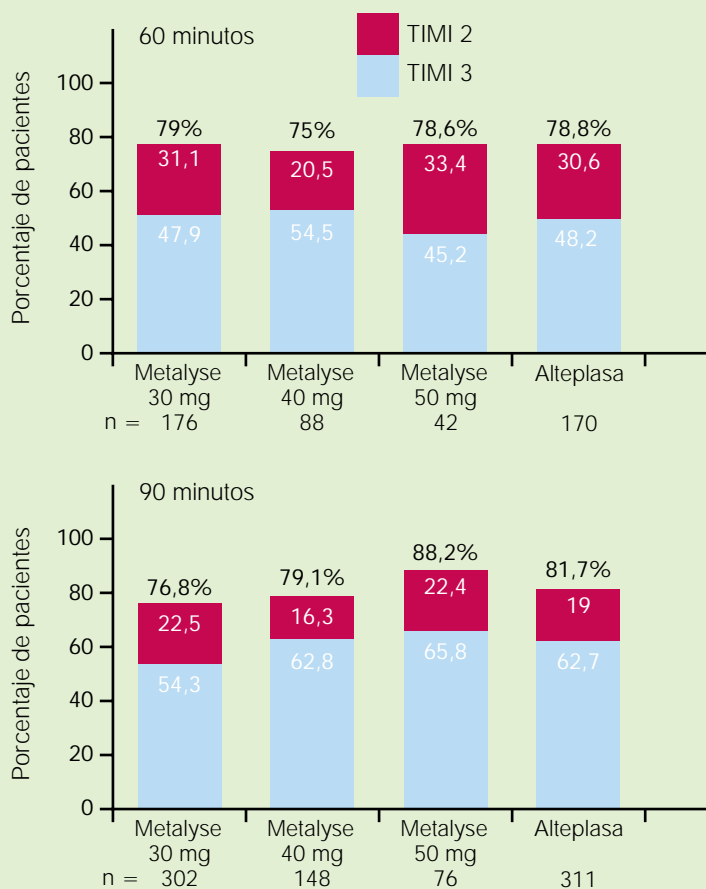


Figura 9.
Índices de grados de flujo TIMI a los 60 y 90 minutos en TIMI 10B. (2)



Ensayos angiográficos para determinación de la dosis de Metalyse

permeabilidad o flujo TIMI grado 3. Los índices de permeabilidad y flujo TIMI grado 3 no se vieron afectados por la reducción de la dosis en la pauta de heparina inicialmente utilizada en el ensayo. Los resultados del recuento de fotogramas TIMI corregidos se muestran en la Tabla 3. (2) La dosis de 30 mg de Metalyse se asoció con el recuento de fotogramas medio máximo a los 90 minutos de cualquier grupo de tratamiento, significativamente superior que el de la dosis de 50 mg de Metalyse (38 frente a 33,5; $p=0,05$) y superior a la de Alte-

	Metalyse 30 mg%	Metalyse 40 mg%	Metalyse 50 mg%	Alteplasa mg%
60 minutos				
Nº de pacientes	169	87	40	165
Mediana	37	34	36,5	40
Percentiles 25, 75	26,94	22, 100	25,5, 97,5	26, 100
RFTC < 40, %	52,7	55,2	52,5	49,1
RFTC < 28, %	29,0	33,3	32,5	29,7
90 minutos				
Nº de pacientes	297	147	74	306
Mediana	38*	32	33,5	33,5
Percentiles 25, 75	25, 100	22, 78	21, 46	23, 58
RFTC < 40, %	53,5†	62,6	66,2	60,8
RFTC < 28, %	31,0‡	40,8	36,5	36,9

RFTC indica recuento de fotogramas TIMI corregido
* $p = 0,065$ frente a Alteplasa, $p = 0,07$ frente a 40 mg de Metalyse, $p = 0,05$ frente a 50 mg de Metalyse
† $p = 0,07$ frente a Alteplasa y frente a 40 mg de Metalyse, $p = 0,05$ frente a 50 mg de Metalyse
‡ $p = 0,04$ frente a 40 mg de Metalyse

Tabla 3.

Resultados angiográficos: recuento de fotogramas TIMI en TIMI 10B. (2)



Ensayos angiográficos para determinación de la dosis de Metalyse

plasa con una tendencia no significativa (38 frente 33,5; $p=0,065$). Un recuento de fotogramas TIMI de < 40 ,⁽²⁾ que guarda estrecha relación con el flujo TIMI de grado 3,⁽²⁴⁾ se produjo con la frecuencia más baja en el grupo de 30 mg de Metalyse y con una frecuencia significativamente menor que en el grupo de 50 mg de Metalyse (53,5% frente a 66,2%; $p=0,05$). De forma similar, el grupo de dosis de 30 mg de Metalyse presentó el porcentaje más bajo de pacientes con un recuento de fotogramas de 90 minutos de < 28 ⁽²⁾ (definido como normal en ausencia de IAM⁽²⁴⁾) y este porcentaje fue significativamente menor que el porcentaje homólogo para el grupo de 40 mg de Metalyse (31,0% frente a 40,8%; $p=0,04$).⁽²⁾

Análisis estratificado según el peso

Si bien el ensayo TIMI 10B randomizó pacientes a dosis fijas, no basadas en el peso, de Metalyse, analizó la relación entre resultados angiográficos y la dosis de Metalyse por kg de peso corporal del paciente. Los resultados se muestran en la Figura 10, que estratifica la dosis de Metalyse por kg de peso corporal en quintiles. La probabilidad de alcanzar un flujo TIMI 3 a los 90 minutos aumentó con el incremento de dosis de Metalyse desde 0,30 mg/kg a aproximadamente 0,55 mg/kg ($p=0,028$ para la relación dosis-respuesta a través de

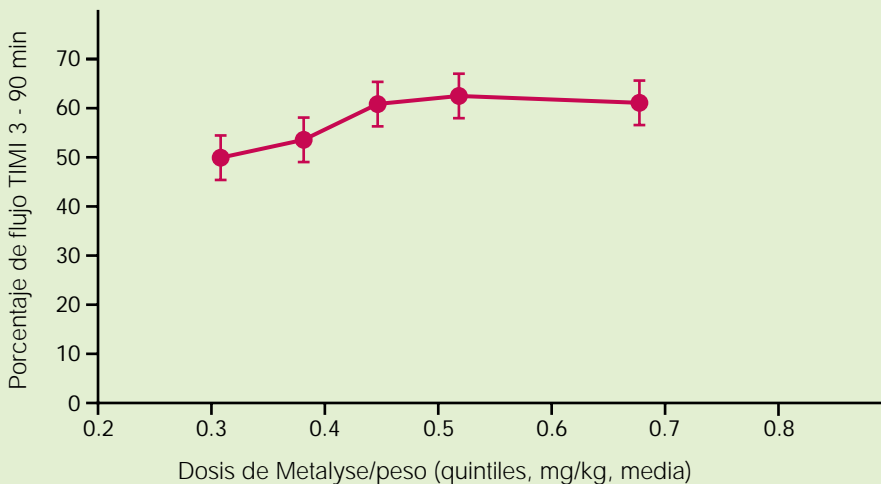


Figura 10.
Relación entre quintiles de dosis de Metalyse/peso y flujo TIMI 3 a los 90 minutos en TIMI 10B.⁽⁵⁾



Ensayos angiográficos para determinación de la dosis de Metalyse

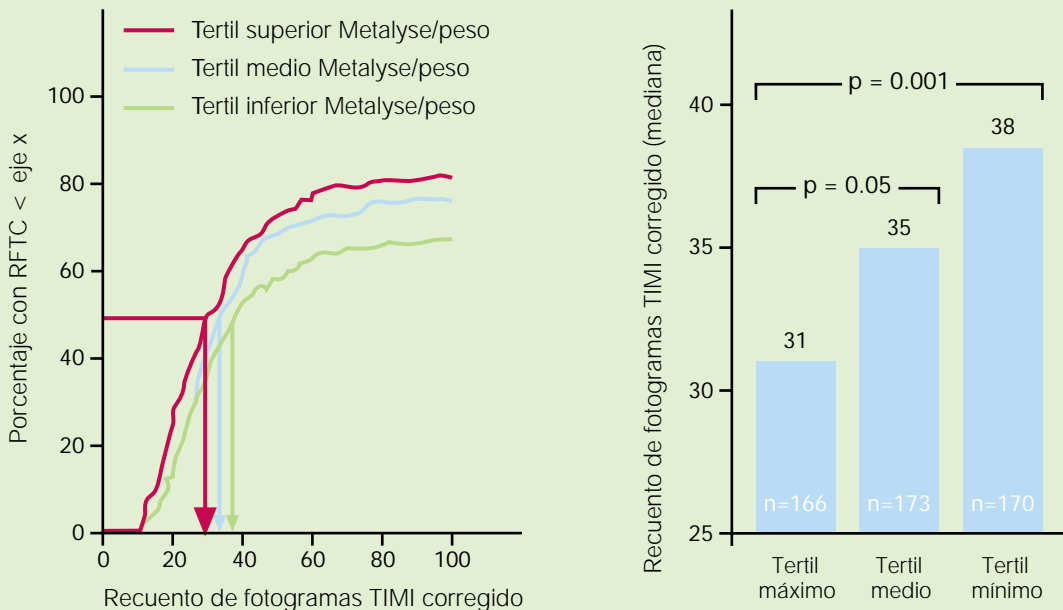


Figura 11.
Relación entre tertiles de dosis de Metalyse/peso y recuento de fotografías TIMI corregidos (RFTC) a los 90 minutos en TIMI 10B. (5)

las quintiles). El índice de flujo TIMI de grado 3 a los 90 minutos fue del 51% hasta el 54% con las dosis inferiores y del 62% hasta el 63% con las dosis de Metalyse de 0,5 mg/kg aproximadamente. Los índices de flujo TIMI 3 a los 90 minutos alcanzaron una meseta con dosis superiores a 0,55 mg/kg. (2)

La Figura 11 muestra los resultados de otro análisis, que dividió las dosis de Metalyse basadas en el peso en tertiles y exploró la relación entre estos tertiles y el recuento de

fotografías TIMI corregido. En el panel izquierdo se caracteriza cada tertile de dosis según el porcentaje de pacientes con recuento de fotografías corregidos por debajo de los valores calibrados en el eje x. En el panel derecho se muestra el recuento de fotografías medio para cada tertile. En el tertile con dosis por peso máximo, el recuento de fotografías corregido medio fue de 31, que es significativamente inferior al recuento de fotografías en el tertile medio (35; $p=0,05$) y el tertile inferior (38; $p=0,001$). (2)

Si bien los investigadores de TIMI 10B comunicaron un aumento significativo de HIC en pacientes tratados con $>0,55$ mg/kg, (2) Gibson y cols. (1999) (25) advirtieron una tendencia no significativa hacia hemorragia aumentada en el tertile de dosis alta, que incluyó dosis oscilando entre 0,52 y 1,24 mg/kg. Cabe señalar que el 24% de pacientes que recibieron 50 mg de Metalyse en TIMI 10B pesaba ≤ 67 kg y el 22% de pacientes que recibieron 40 mg



Ensayos angiográficos para determinación de la dosis de Metalyse

pesaba ≤ 67 kg. ⁽²⁾ Ninguno de estos pacientes hubiera recibido estas dosis en ASSENT-2. La dosificación de heparina inicial se dejó a discreción de los investigadores y se utilizaron dosis muy superiores de heparina antes de la enmienda del protocolo. Por último, TIMI 10B no fue un estudio de seguridad y no tuvo fuerza estadística para evaluar la verdadera incidencia en HIC. ⁽²⁾

ASSENT-1

El ensayo ASSENT-1 fue un estudio clínico en fase II que valoró la seguridad de Metalyse a dosis no basadas en el peso de 30, 40 y 50 mg para determinar la dosis idónea para una evaluación clínica en fase III. ⁽¹⁰⁾ Se trataba de un estudio gemelo del ensayo TIMI 10B, en el que se evaluaron las mismas dosis para resultados angiográficos, si bien, a diferencia de este último, en el ensayo ASSENT-1 no se utilizó Alteplasa como elemento de comparación. Los protocolos de heparina en los dos ensayos fueron idénticos. El ensayo ASSENT-1 asignó las tres dosis a 3.235 pacientes que llegaron con IAM dentro de las 12 horas siguientes a la presentación del síntoma. La asignación no se basó en el peso. Si bien ninguno de los 73 pacientes tratados con 50 mg de Metalyse en ASSENT-1 presentó una HIC (ver Tabla 4), en una fase precoz

	Metalyse 30 mg% (n = 1.705)	Metalyse 40 mg% (n = 1.457)	Metalyse 50 mg% (n = 73)	Total (n = 3.235)
Ictus total*	26 (1,5%) (1,0-2,2)	22 (1,5%) (0,9-2,3)	0 (0,0-4,9)	48 (1,5%) (1,1-2,0)
Hemorragia intracraneal	16 (0,9%) (0,5-1,5)	9 (0,6%) (0,3-1,2)	0 (0,0-4,9)	25 (0,8%) (0,5-1,1)
Ictus isquémico (ictus no hemorrágico)	9 (0,5%) (0,2-1,0)	14 (1,0%) (0,5-1,6)	0 (0,0-4,9)	23 (0,7%) (0,5-1,1)
Infarto cerebral con conversión hemorrágica	1 (0,1%) (0,0-0,3)	1 (0,1%) (0,0-0,4)	0 (0,0-4,9)	2 (0,1%) (0,0-0,2)
Tipo desconocido	1 (0,1%) (0,0-0,3)	1 (0,1%) (0,0-0,4)	0 (0,0-4,9)	2 (0,1%) (0,0-0,2)

*Ictus total incluye infarto hemorrágico, no hemorrágico y cerebral con conversión hemorrágica.

Los intervalos de confianza del 95% se indican entre paréntesis.

La dosificación de heparina se inició a discreción del médico. A mitad del ensayo, una enmienda especificó de la forma siguiente la dosificación de heparina: bolo de 5.000 U seguido de infusión de 1.000 U/h durante 48-72 horas para pacientes con peso > 67 kg; bolo de 4.000 U seguido de infusión de 800 U/h durante 48-72 horas para pacientes con peso ≤ 67 kg.

Tabla 4.

Incidencia de ictus y hemorragia intracraneal a los 30 días en ASSENT-1. ⁽¹⁰⁾



Ensayos angiográficos para determinación de la dosis de Metalyse

de la realización del ensayo la dosis de 50 mg fue sustituida por una dosis de 40 mg, como se hizo en el ensayo TIMI 10B y se introdujo la misma enmienda de heparina en el protocolo. ⁽¹⁰⁾

En la Tabla 4 se muestra la incidencia asociada de HIC y diversas categorías de ictus a los 30 días. ⁽¹⁰⁾ El índice total de ictus (1,5%) es similar al que se había observado en otros ensayos amplios de tratamiento trombolítico. Según se indica en la Tabla 5, los índices más bajos de HIC se registraron entre pacientes que fueron tratados en el plazo de 6 horas y no más tarde y entre pacientes que fueron tratados después y no antes del cambio introducido en el protocolo de la heparina. ⁽¹⁰⁾

Justificación para la dosificación basada en el peso

Los resultados angiográficos de TIMI 10B y los datos de seguridad de ASSENT-1 aportan el marco adecuado para el desarrollo de una pauta de dosificación de Metalyse según niveles de peso. ⁽¹⁰⁾ Como se ha discutido con anterioridad, análisis exploratorios de los datos correspondientes a estos estudios sugirieron que una dosis ajustada según peso de 0,5 mg/kg a 0,6 mg/kg de Metalyse tuvo como resultado una mejor relación permeabilidad-hemorragia que dosis fijas de Metalyse dentro de un amplio margen de pesos del paciente. Esta fue la pauta elegida para la evaluación en fase III en el ensayo ASSENT-2 y posteriormente autorizada para Metalyse. ^(2,3,10)

Si bien la dosificación basada en el peso tiene por objeto optimizar la eficacia y seguridad de un trombolítico dentro de una amplia gama de pesos corporales de pacientes, la dosificación de Metalyse según los niveles de peso se asocia también con un favorable margen de seguridad terapéutica. ASSENT-1 fue el estudio de seguridad en fase II más amplio jamás realizado con un nuevo trombolítico. ⁽¹⁰⁾

	Metalyse 30 mg%	Metalyse 40 mg%	Metalyse 50 mg%	Total
≤ 6 horas	8/1440 (0,6%)	7/1200 (0,6%)	0/57 (0)	15/2697 (0,6%)
≥ 6 horas	4/247 (1,6%)	2/241 (0,8%)	0/15 (0)	6/503 (1,2%)
Antes cambio protocolo	4/248 (1,6%)	-	0/71 (0)	4/319 (1,3%)
Después cambio protocolo	12/1457 (0,8%)	9/1457 (0,6%)	0/2 (0)	21/2916 (0,7%)

En algunos pacientes se omitió el tiempo transcurrido hasta el tratamiento.

Tabla 5.
Análisis del subgrupo de índices de hemorragia intracraneal a los 30 días en ASSENT-1. ⁽⁸⁾



Ensayos angiográficos para determinación de la dosis de Metalyse

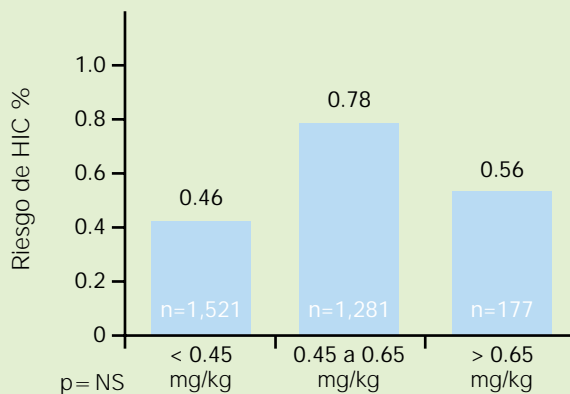


Figura 12.
Margen terapéutico de seguridad con dosificación de Metalyse optimizada según peso en ASSENT-1.⁽⁸⁾

La justificación principal para la realización de un estudio tan amplio es que los ensayos de eficacia en fase II tales como TIMI 10B no permiten una evaluación fiable del riesgo de hemorragia. Ello se debe en parte al clásico tamaño reducido de los brazos de tratamiento. Así, por ejemplo, TIMI 10B no tuvo fuerza estadística para valorar la verdadera incidencia de HIC ya que en los brazos terapéuticos de 30, 40 y 50 mg participaron solamente 308, 154 y 78 pacientes, respectivamente.⁽²⁾ Sin embargo, ASSENT-1 tuvo fuerza estadística con 1.705, 1.457 y 73 pacientes en los mismos brazos de tratamiento de 30, 40 y 50 mg.⁽¹⁰⁾ En segundo lugar, debido al acceso arterial y uso frecuente de tratamientos anti-trombóticos adicionales durante los procedimientos de laboratorio, el riesgo de hemorragia está aumentado en ensayos de

eficacia en fase II.⁽¹⁰⁾ El resultado es una mayor incidencia de HIC en casi todos los ensayos angiográficos con estudio de nuevos trombolíticos. En TIMI 10B, por ejemplo, en un total de 9 de 540 pacientes (1,7%) tratados con Metalyse se registró una HIC.⁽²⁾ 3 de estos episodios ocurrieron en el grupo de tratamiento con 50 mg de Metalyse (n = 78), que se interrumpió a mitad del estudio.⁽²⁾ Ninguno de los 3

Dosis ajustada según peso de 0,5 mg/kg a 0,6 mg/kg de Metalyse tuvo como resultado una mejor relación permeabilidad-hemorragia.

pacientes pesaba más de 90 kg (promedio de peso 77,2 kg)⁽⁸⁾ y ninguno de ellos hubiera recibido 50 mg como dosis ajustada según peso en ASSENT-2. Sin embargo, en ASSENT-1 el índice global de HIC fue del 0,8% (n = 3.235), sin registrarse ninguna HIC entre los 73 pacientes del grupo de tratamiento 50 mg de Metalyse.⁽⁸⁾

Otro análisis de índices con HIC en ASSENT-1 demuestra el margen terapéutico de seguridad de Metalyse. En este análisis los pacientes fueron estratificados en tertiles según los mg de Metalyse recibidos por kg de peso corporal. Se trataba de 1.521 pacientes que recibieron dosis de Metalyse inferiores a 0,45 mg/kg, 1.281 pacientes tratados con dosis de 0,45 a 0,65 mg/kg y 177 pacientes que recibieron dosis superiores a 0,65 mg/kg. Como se muestra en la Figura 12, al administrar dosis de Metalyse de 0,65 mg/kg y más, como se hizo en este amplio grupo del ensayo de seguridad ASSENT-1, no se produce un aumento significativo del riesgo de HIC.⁽⁸⁾ En el ensayo ASSENT-2, dosis de 50 mg de Metalyse (que pueden haber



Ensayos angiográficos para determinación de la dosis de Metalyse

incluido involuntariamente dosis > 0,55 mg/kg) fueron bien toleradas con una mortalidad baja y un riesgo relativamente bajo de HIC. (8)

La dosificación de Metalyse según niveles de peso supone una serie de ventajas importantes: (8,25)

- Maximiza la probabilidad de conseguir un flujo TIMI 3 a los 90 minutos.
- Mejora el flujo después de la ACTP, la implantación de Stent y facilita la intervención coronaria percutánea.
- Mejora la función del sistema microvascular y el flujo en las tres arterias.
- Establece incrementos de peso del orden de 10 kg, lo que permite la estimación del peso del paciente y puede minimizar errores de dosificación.
- Establece un margen terapéutico favorable de seguridad.

Eficacia clínica de Metalyse en el ensayo ASSENT-2

Diseño/métodos

ASSENT-2 fue un ensayo en fase III internacional, randomizado, doble ciego en el que se compararon los índices de mortalidad a los 30 días en 16.949 pacientes a quienes se asignó una dosis de un bolo de Metalyse según los niveles de peso o la infusión acelerada de Alteplasa.^(3,4) Los criterios de elegibilidad incluyeron la presentación del dolor torácico dentro de las 6 horas de randomización y elevación del segmento ST en el electrocardiograma (ECG) o bloqueo de rama izquierda. Metalyse se administró en forma de bolo único durante 10 segundos a dosis de 0,5 hasta 0,6 mg, una dosis que se alcanzó administrando 30 mg a pacientes con un peso < 60 kg, 35 mg a pacientes con un peso ≥ 60 hasta < 70 kg, 40 mg a pacientes con un peso ≥ 70 hasta < 80 kg, 45 mg a pacientes con un peso ≥ 80 hasta < 90 kg y 50 mg a pacientes con un peso ≥ 90 kg (Figura 13). Esta pauta ha sido sugerida por un análisis de dosi-

ficación en los ensayos TIMI 10B y ASSENT-1^(3,10) y fue idéntica a las dosis que se recomiendan en el etiquetado actual para Metalyse.⁽³⁾ El estudio especificó la posibilidad de hacer una estimación del peso del paciente en caso de no disponerse del peso real.

En ambos brazos de tratamiento se utilizó placebo para enmascarar las diferencias en el tipo de administración del fármaco y asegurar así el diseño doble ciego. A todos los pacientes se les administraron entre 150-325 mg de aspirina lo antes posible, seguidos de 150-325 mg diarios. Lo antes posible se administró heparina iv: para pacientes con un peso ≤ 67 kg, la heparina se administró como un bolo iv de 4.000 unidades seguido de una infusión de 800 unidades/hora; para pacientes con un peso > 67 kg, la heparina se administró como bolo iv de 5.000 unidades seguido de una infusión de 1.000 unidades/hora. Se excluyó del ensayo a los pacientes que dentro de las 12 horas previas recibieron inhibidores GP IIb/IIIa. Se desaconsejó el uso de inhibidores GP IIb/IIIa durante las primeras 24 horas después de la randomización.^(3,4)

La variable de evaluación principal en el ensayo ASSENT-2 fue de mortalidad por cualquier causa a los 30 días. Las variables de evaluación secundaria a los 30 días incluyeron:

- HIC.
- Hemorragia no cerebral severa (tributaria de transfusión de sangre o determinante de compromiso hemodinámico).
- Hemorragia no cerebral leve.
- Ictus (subclasificado como hemorrágico primario, isquémico, isquémico con conversión a hemorrágico o de origen desconocida).

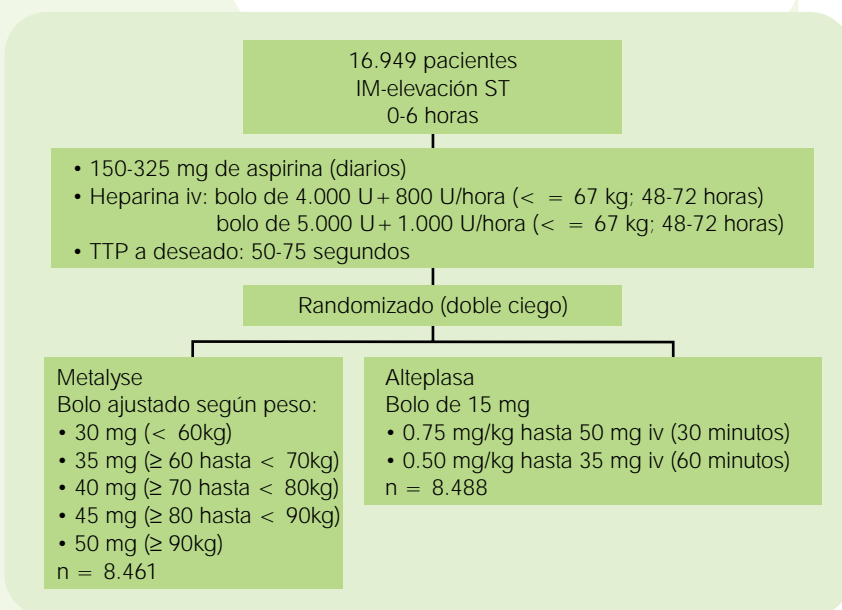


Figura 13.
Randomización y tratamientos de estudio para el ensayo ASSENT-2.⁽⁴⁾



Eficacia clínica de Metalyse en el ensayo ASSENT-2

- Beneficio clínico neto, definido como ausencia de muerte o ictus no fatal.
- Acontecimientos cardiacos no fatales mayores en el hospital. ⁽⁴⁾

Resultados

Los pacientes fueron reclutados en 1.021 hospitales de 29 países. Ambos grupos fueron similares por lo que respecta a promedio de edad (aproximadamente 61 años), porcentaje de pacientes de más de 75 años (aproximadamente el 12,5%), sexo (aproximadamente el 23% del sexo femenino), tiempo medio desde la presentación de síntomas hasta el tratamiento (aproximadamente 2,75 horas), localización del infarto y todas las otras características basales examinadas. De los 16.949 pacientes randomizados, 445 no recibieron tratamiento trombolítico a causa de ⁽⁴⁾:

- Detección de criterios de exclusión después de la randomización (135).
- Muerte o acontecimiento adverso inmediatamente después de la randomización (23).
- Razones técnicas (por ej. rotura de viales) (49).
- Otros motivos (por ejemplo ACTP primaria) (238).

Más del 96% de pacientes del grupo Metalyse recibió la dosis correcta y más del 97% de pacientes del grupo Alteplasa recibió la dosis correcta. Metalyse y la infusión acelerada de Alteplasa demostraron un perfil comparable de los resultados correspondientes a los 30 días para mortalidad, desenlace combinado de mortalidad o ictus no fatal e ictus total, incluyendo HIC. ^(3,4) La

mortalidad 30 días después de los dos tratamientos fue del 6,2% para Metalyse y del 6,2% para Alteplasa (riesgo relativo 1,00; IC 95% = 0,89 - 1,12). A continuación se mues-

La mortalidad 30 días después de los dos tratamientos fue del 6,2% para Metalyse y del 6,2% para Alteplasa.

tran las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para los dos grupos de tratamiento (Figura 14). ^(3,4) Los índices de mortalidad a los 30 días observados en ASSENT-2 fueron los más bajos comunicados en un ensayo amplio de terapéutica trombolítica. ^(4,26,27)

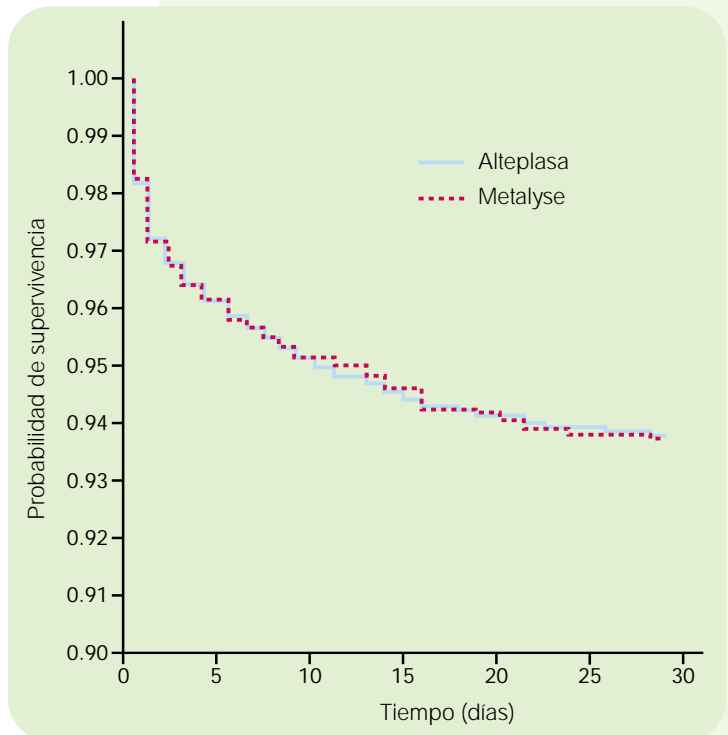


Figura 14. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para Metalyse y Alteplasa en ASSENT-2. ⁽⁴⁾



Eficacia clínica de Metalyse en el ensayo ASSENT-2

Debido a la diferencia entre ensayos en la selección de pacientes y a la práctica clínica, no pueden hacerse comparaciones directas entre los ensayos clínicos. Los bajos índices de mortalidad observados en este ensayo pueden reflejar una utilización efectiva de tratamientos simultáneos.

En la Tabla 6 se presentan listas de los índices de mortalidad para los dos tratamientos trombolíticos en subgrupos pre-especificados en el ensayo ASSENT-2. La mortalidad a los 30 días fue menor con Metalyse, con una tendencia no significativa entre las mujeres de más de 75 años de edad ($p=0,114$).

La mortalidad fue similar para los dos fármacos trombolíticos en los subgrupos definidos por todas las variables indicadas, incluyendo edad (con independencia del sexo), sexo (con independencia de la edad), localización del infarto, clase Killip, presencia o ausencia de diabetes y historias que fueron positivas o negativas para hipertensión o IM previo. ^(3,4)

	Metalyse	Alteplasa	Riesgo relativo (IC 95%)	Valor p
Edad (años)				
≤ 75	4,6%	4,3%	1,06 (0,92 - 1,24)	0,425
> 75	17,4%	19,3%	0,90 (0,75 - 1,08)	0,286
Sexo				
Masculino	5,0%	4,8%	1,04 (0,89 - 1,21)	0,627
Femenino	10,0%	10,6%	0,94 (0,78 - 1,13)	0,563
Edad y sexo				
≤ 75, masculino	3,9%	3,7%	1,06 (0,88 - 1,27)	0,566
≤ 75, femenino	7,1%	6,6%	1,08 (0,83 - 1,42)	0,561
> 75, masculino	16,1%	16,1%	1,00 (0,77 - 1,31)	1,000
> 75, femenino	18,9%	23,1%	0,82 (0,64 - 1,05)	0,114
Tiempo de tratamiento (h)				
0-2	5,0%	4,9%	1,02 (0,80 - 1,30)	0,897
> 2-4	6,3%	5,5%	1,16 (0,97 - 1,38)	0,106
> 4	7,0%	9,2%	0,77 (0,62 - 0,95)	0,018
Localización del infarto				
Anterior	8,0%	8,2%	0,98 (0,83 - 1,15)	0,789
Otras	5,0%	4,8%	1,03 (0,87 - 1,22)	0,783
Infarto de miocardio previo				
Sí	9,8%	8,6%	1,14 (0,90 - 1,44)	0,318
No	5,5%	5,7%	0,97 (0,84 - 1,11)	0,609
Clase Killip				
I	4,7%	4,8%	0,98 (0,85 - 1,13)	0,818
II	13,5%	13,4%	1,01 (0,80 - 1,28)	0,944
III	29,0%	24,5%	1,19 (0,74 - 1,90)	0,516
IV	51,4%	61,1%	0,84 (0,56 - 1,27)	0,477
Hipertensión				
Sí	8,0%	7,6%	1,05 (0,89 - 1,24)	0,578
No	5,0%	5,2%	0,96 (0,82 - 1,14)	0,657
Diabetes				
Sí	8,8%	8,7%	1,00 (0,79 - 1,28)	1,000
No	5,6%	5,7%	0,99 (0,87 - 1,14)	0,942
IBAC previo*				
Sí	9,8%	7,7%	1,28 (0,78 - 2,11)	0,406
No	6,0%	6,1%	0,99 (0,88 - 1,12)	0,844

*Injerto de *bypass* de la arteria coronaria.

Tabla 6.
Análisis subgrupo de mortalidad del día 30 en ASSENT-2. ⁽⁴⁾



Eficacia clínica de Metalyse en el ensayo ASSENT-2

Complicación	Frecuencia (%)		Riesgo relativo (IC 95%)	Valor p
	Metalyse (n = 8.461)	Alteplasa (n = 8.488)		
Reinfarto	4,1	3,8	1,078 (0,929-1,250)	0,325
Angina recurrente	19,4	19,5	0,995 (0,935-1,058)	0,877
Hipotensión sostenida	15,9	16,1	0,988 (0,921-1,058)	0,737
Shock cardiogénico	3,9	4,0	0,965 (0,832-1,119)	0,664
Arritmias mayores	20,5	21,2	0,968 (0,913 - 1,027)	0,281
Pericarditis	3,0	2,6	1,124 (0,941-1,343)	0,209
Procedimientos cardiacos invasivos*				
ACTP	24,0	23,9	1,006 (0,953-1,061)	0,843
Implantación de Stent	19,0	19,7	0,968 (0,910-1,029)	0,302
IBAC	5,5	6,2	0,884 (0,783-0,999)	0,049
BBIA	2,6	2,7	0,968 (0,805-1,163)	0,736
Clase Killip > 1	6,1	7,0	0,991 (0,982-0,999)	0,026
Taponamiento o ruptura cardiaca	0,6	0,7	0,816 (0,558-1,193)	0,332
Regurgitación mitral aguda	0,6	0,7	0,886 (0,613-1,281)	0,571
Defecto del tabique ventricular	0,3	0,3	0,817 (0,466-1,434)	0,568
Anafilaxis	0,1	0,2	0,376 (0,147-0,961)	0,052
Embolia pulmonar	0,09	0,04	2,675 (0,710-10,080)	0,145

*ACTP = Angioplastia coronaria transluminal percutánea.
IBAC = Injerto bypass de la arteria coronaria.
BBIA = Bomba de balón intraaórtica.

Tabla 7.
Frecuencia de procedimientos y acontecimientos cardiovasculares
en el hospital en ASSENT-2. (4)



Eficacia clínica de Metalyse en el ensayo ASSENT-2

Los pacientes tratados con Metalyse o con Alteplasa alcanzaron la variable de evaluación secundaria a los 30 días compuesta de mortalidad o ictus no fatal con frecuencia comparable (7,1% para Metalyse frente a 7,0% para Alteplasa; riesgo relativo 1,01; IC 95% = 0,91-1,13).^(3,4)

La Tabla 7 muestra la incidencia de procedimientos y de acontecimientos cardíacos en el hospital que se utilizaron como variables de evaluación secundaria. Los investigadores comunicaron que, después de tratamiento con Metalyse, un porcentaje significativamente menor de pacientes formaba parte de una clase Killip superior a 1 durante la hospitalización para el índice IM (6,1% para Metalyse frente a 7,0% para

Alteplasa; $p = 0,026$; riesgo relativo 0,991; IC 95% = 0,982-0,999), mientras que no se dieron diferencias basales significativas en la clase Killip entre los dos grupos de tratamiento. No se dieron diferencias significativas entre los dos tratamientos en cuanto a la frecuencia de otros procedimientos y acontecimientos cardíacos en el hospital, que fueron variables de evaluación secundarias, incluyendo reinfarcto, angina recurrente, arritmias mayores y angioplastia coronaria transluminal percutánea.^(3,4)

Resumen de eficacia

Metalyse de un bolo único y la infusión acelerada de Alteplasa demuestran un perfil comparable en los desenlaces a los 30 días para mortalidad y desenlace combinado de mortalidad o ictus no fatal. Las tasas de mortalidad y desenlace combinado de mortalidad o ictus no fatal entre subgrupos preespecificados, incluyendo edad, localización del infarto e historia previa de infarto de miocardio, demuestran resultados clínicos coherentes en estos subgrupos tanto en el grupo Metalyse como en el grupo Alteplasa.



Seguridad clínica de Metalyse en el ensayo ASSENT-2

Reacciones adversas

Hemorragia

La hemorragia constituye la reacción adversa más frecuente asociada con Metalyse. (Ver Sección VIII, Normas para el uso clínico / Advertencias y precauciones especiales de empleo).

En caso de presentarse una hemorragia grave (que no se controla por presión local), debe procederse de inmediato a la supresión de cualquier fármaco antiplaquetario o de heparina concomitante.

La variable de evaluación principal en el ensayo ASSENT-2 fue mortalidad por todas las causas a los 30 días. Las variables de evaluación secundarias a los 30 días incluyeron: ⁽⁷⁾

- HIC.
- Hemorragia no cerebral severa (tributaria de transfusión o determinante de compromiso hemodinámico).
- Hemorragia no cerebral leve.
- Ictus (subclasificado como hemorrágico primario, isquémico, isquémico con conversión a hemorrágico o de causa desconocida).
- Beneficio clínico neto, definido como ausencia de muerte o ictus no fatal.
- Acontecimientos cardiacos no fatales severos en el hospital.

En ASSENT-2, tanto Metalyse como Alteplasa tuvieron como resultado índices HIC de 0,9% (riesgo relativo 0,99; IC 95% = 0,73-1,35) e índices comparables de cualquier ictus (1,8% para Metalyse frente a 1,7% para Alteplasa; riesgo relativo 1,07; IC 95% = 0,86-1,35). Como ocurre con cualquier trombolítico, la incidencia de todos los ictus, incluyendo la hemorragia intracraneal, aumenta a medida que avanza la edad.

El sexo femenino, la edad avanzada (> 75 años) y el bajo peso corporal (< 67 kg) se asocian con riesgo aumentado de HIC en pacientes tratados con terapia trombolítica. ⁽³¹⁾ A fin de investigar los índices de HIC en estos subgrupos, Barron y cols. analizaron los datos correspondientes a 3.921 pacientes del sexo femenino evaluados en el ensayo ASSENT-2. ⁽¹²⁾ En la Tabla 8 se comparan los índices HIC de Metalyse y de Alteplasa en pacientes del sexo femenino > 75 años de edad y peso < 67 kg y en todas las otras pacientes. Los autores llegan a la conclusión de que este índice inferior de HIC en mujeres > 75 años y < 67 kg refleja la especificidad aumentada para la fibrina de Metalyse o que se desconoce su dosificación ajustada según el peso. ⁽⁸⁾ Sin embargo, no se ha establecido

Subgrupo	Metalyse	Alteplasa	Riesgo relativo (IC 95%)	Valor p
Mujeres > 75 años y < 67 kg	3/264 (1,1%)	8/265 (3,0%)	0,38 (0,11-1,33)	< 0,050
Todas las mujeres	28/1941 (1,4%)	35/1980 (1,8%)	0,82 (0,50-1,34)	0,448
Mujeres > 75 años	6/476 (1,3%)	12/485 (2,5%)	0,75 (0,54-1,05)	0,234

Tabla 8.

Análisis del subgrupo de índices de HIC en mujeres de edad avanzada y de peso corporal bajo en ASSENT-2. ⁽⁹⁾



Seguridad clínica de Metalyse en el ensayo ASSENT-2

Subgrupo	Metalyse (n = 8.461)	Alteplasa (n = 8.488)	Riesgo relativo (IC 95%)	Valor p
Sexo				
Masculino	0,8%	0,7%	1,13 (0,76-1,69)	0,609
Femenino	1,4%	1,8%	0,82 (0,50-1,34)	0,448
Edad				
≤ 75 años	0,8%	0,7%	1,17 (0,81-1,70)	0,398
> 75 años	1,7%	2,6%	0,66 (0,37-1,18)	0,180
Peso				
< 67 kg	1,4%	1,8%	0,79 (0,46-1,38)	0,477
≥ 67 kg	0,8%	0,8%	1,10 (0,76-1,60)	0,632
Tiempo hasta tratamiento				
0-2 horas	1,0%	0,8%	1,22 (0,68-2,20)	0,547
> 2-4 horas	0,8%	1,0%	0,82 (0,52-1,30)	0,416
≥ 4 horas	1,1%	1,0%	1,08 (0,58-1,99)	0,874

Tabla 9.
Análisis subgrupo de índices de HIC en ASSENT-2. (8)

el significado clínico de la especificidad para la fibrina para la seguridad (por ejemplo hemorragia sistémica) o eficacia.

En la Tabla 9 se exponen los índices de HIC entre subgrupos (sexo, edad, peso y tiempo) hasta tratamiento en ASSENT-2. (8)

En un análisis de complicaciones hemorrágicas no cerebrales, pacientes tratados con Metalyse experimentaron un índice significativamente inferior de hemorragias no cerebrales severas, tributarias de transfusión de sangre o desencadenantes de compromiso hemodinámico (4,7% para Metalyse frente a 5,9% para Alteplasa; riesgo relativo 0,78; IC 95% = 0,69-0,89). (3,4) Además, un porcentaje significativamente inferior de pacientes requirió transfusiones de sangre (4,3% para Metalyse frente a 5,5% para Alteplasa; riesgo relativo 0,77; IC 95% = 0,67 - 0,89) (Tabla 10).

(3,4) El índice inferior de acontecimientos hemorrágicos severos con Metalyse frente a Alteplasa fue acusado entre mujeres de más de 75 años de edad y con un peso corporal de menos de 67 kg (8,3% frente a 15,2%). (8)

Tipos de hemorragia severa comunicados en un 1% o más de los pacientes corres-

	Metalyse (n = 8.461)	Alteplasa (n = 8.488)	Riesgo relativo Metalyse/Alteplasa (IC 95%)
Hemorragia mayor*	4,7%	5,9%	0,78 (0,69-0,89)
Hemorragia menor	21,8%	23,0%	0,94 (0,89-1,00)
Unidades de sangre transfundida			
Ninguna	4,3%	5,5%	0,77 (0,67-0,89)
1-2	2,6%	3,2%	
> 2	1,7%	2,2%	

*Hemorragia mayor se define como la hemorragia que requiere una transfusión de sangre o que desencadena un compromiso hemodinámico.

Tabla 10.
Complicaciones hemorrágicas no cerebrales en ASSENT-2. (4)



Seguridad clínica de Metalyse en el ensayo ASSENT-2

pondieron a hematomas (1,7%) y del tracto gastrointestinal (1%). Tipos de hemorragia severa comunicados en menos de un 1% de los pacientes correspondieron a las vías urinarias, el punto de punción (incluyendo el punto de cateterismo cardiaco), al retroperitoneo, al tracto respiratorio y otros no especificados. Tipos de hemorragia leve comunicados en un 1% o más de los pacientes se relacionaron con hematomas (12,3%), las vías urinarias (3,7%), el punto de punción (incluyendo el punto de cateterismo cardiaco, 3,6%), la faringe (3,1%), el tracto gastrointestinal (1,9%), la epistaxis (1,5%) y otros no especificados (1,3%).⁽³⁾

Reacciones alérgicas

Raras veces (< 1%) se han comunicado reacciones de tipo alérgico (por ejemplo anafilaxis, angioedema, edema laríngeo, exantema y urticaria) en pacientes tratados con Metalyse. Se comunicó anafilaxis en < 0,1% de pacientes tratados con Metalyse; sin embargo, no se estableció causalidad. Caso de producirse reacciones de este tipo, suelen responder al tratamiento convencional.⁽³⁾

Otras reacciones adversas

Entre los pacientes tratados con Metalyse en ensayos clínicos se han comunicado diferentes reacciones adversas. Estas reacciones son secuelas frecuentes de la enfermedad subyacente y se desconoce el efecto de Metalyse sobre la incidencia en dichos acontecimientos.

Estos acontecimientos incluyen shock cardiogénico, arritmias, bloqueo auriculoventricular, edema pulmonar, insuficiencia cardiaca, paro cardiaco, isquemia recidivante del miocardio, reinfarto de miocardio, ruptura del miocardio, taponamiento cardiaco, pericarditis, derrame pericárdico, regurgitación mitral, trombosis, embolia y disociación electromecánica. Estos acontecimientos pueden amenazar la vida del paciente y es posible que sean causa de muerte. También se han comunicado náuseas y/o vómitos, hipotensión y fiebre.⁽³⁾

Resumen de seguridad

La experiencia recogida en ASSENT-2 ha demostrado que Metalyse presenta un perfil de seguridad que, por lo que se refiere a HIC e ictus total, es comparable al de la infusión acelerada de Alteplasa. No obstante, pacientes tratados con Metalyse experimentaron un 20% menos de acontecimientos hemorrágicos no cerebrales severos y requirieron menos transfusiones de sangre que los tratados con Alteplasa. Los investigadores han comunicado la posibilidad de que una serie de factores contribuya a estos hallazgos, incluyendo la especificidad aumentada para la fibrina de Metalyse y la pauta de dosificación basada en el peso que se aplica en el ensayo ASSENT-2.^(3,4,8)



Normas para el uso clínico

Indicaciones y uso

Metalyse está indicado para el tratamiento trombolítico de sospecha de infarto de miocardio con elevación ST persistente o bloqueo reciente del haz de la rama izquierda en las 6 horas siguientes a la aparición de los síntomas del infarto agudo de miocardio (IAM).

Contraindicaciones

Como el tratamiento trombolítico se asocia a un mayor riesgo de hemorragia, Metalyse está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Trastorno hemorrágico significativo actual o durante los últimos 6 meses.
- Pacientes en tratamiento anticoagulante oral simultáneo (INR > 1,3).
- Historia de lesión del sistema nervioso central (por ejemplo, neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o espinal).
- Diátesis hemorrágica conocida.
- Hipertensión no controlada grave.
- Cirugía mayor, biopsia de un órgano parenquimatoso o traumatismo significativo durante los últimos 2 meses (incluyendo cualquier traumatismo asociado con el IAM actual).
- Traumatismo reciente de la cabeza o de cráneo.
- Reanimación cardiopulmonar prolongada (> 2 minutos) durante las 2 últimas semanas.
- Pericarditis aguda y/o endocarditis bacteriana subaguda.
- Pancreatitis aguda.
- Disfunción hepática grave, incluyendo fallo hepático, cirrosis, hipertensión portal (varices esofágicas) y hepatitis activa.
- Retinopatía hemorrágica diabética u otros cuadros oftálmicos hemorrágicos.

- Úlcera péptica activa.
- Aneurisma arterial y malformación arterial/venosa conocida.
- Neoplasia con riesgo aumentado de hemorragia.
- Historia conocida de ictus, accidente isquémico transitorio o demencia.
- Hipersensibilidad al principio activo de la tenecteplasa o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hemorragia

Durante el tratamiento con Metalyse la complicación más común detectada es la hemorragia. Puede contribuir a esta hemorragia la administración concomitante de heparina como anticoagulante. Como durante el tratamiento con Metalyse se produce lisis de fibrina, puede desencadenarse una hemorragia en el punto de punción reciente. Por lo tanto, el tratamiento trombolítico requiere una cuidadosa atención de todos los posibles puntos de hemorragia (incluyendo los puntos de inserción de catéteres, los puntos de punción arterial o venosa, las zonas de corte y los puntos de punción con aguja). Debe evitarse durante el tratamiento con Metalyse el uso de catéteres rígidos, así como de inyecciones intramusculares y la manipulación innecesaria del paciente.

Se observaron, con mayor frecuencia, hemorragia en el punto de inyección y, ocasionalmente, hemorragia genitourinaria y gingival.



Normas para el uso clínico

Si se produce una hemorragia grave, en particular hemorragia cerebral, debe suspenderse de inmediato la administración simultánea de heparina. Ha de considerarse la administración de protamina si se ha administrado heparina durante las 4 horas precedentes al inicio de la hemorragia. En los pocos pacientes que no respondan a estas medidas conservadoras, puede estar indicada una administración prudente de perfusiones. Ha de considerarse la perfusión de crioprecipitados, plasma fresco congelado, y plaquetas, con una reevaluación clínica y de laboratorio después de cada administración. Es deseable, con la perfusión de crioprecipitados, obtener un nivel de fibrinógeno de 1 g/l. Los fármacos antifibrinolíticos estarán disponibles como última alternativa.

El uso de Metalyse debe valorarse cuidadosamente, a fin de ponderar los riesgos potenciales con los beneficios previstos, en las siguientes condiciones:

- Presión arterial sistólica > 160 mm Hg.
- Enfermedad cerebrovascular.
- Hemorragia gastrointestinal o genitourinaria reciente (durante los últimos 10 días).
- Elevada probabilidad de trombo cardíaco izquierdo; por ejemplo, estenosis mitral con fibrilación auricular.
- Cualquier inyección intramuscular reciente conocida (durante los últimos 2 días).
- Edad avanzada, por ejemplo, mayor de 75 años.
- Bajo peso corporal < 60 kg.

Arritmias

La trombólisis coronaria puede dar lugar a arritmias asociadas a la reperfusión. Se recomienda tener disponible un tratamiento antiarrítmico para la bradicardia y/o la taquiarritmia ventricular (marcapasos, desfibrilador) cuando se administre Metalyse.

Antagonistas GPIIb/IIIa

No se dispone de experiencia en la administración de antagonistas GPIIb/IIIa durante las primeras 24 horas después de iniciado el tratamiento.

Readministración

Debido a que hasta la fecha no se dispone de experiencia en la readministración de Metalyse, ésta no está recomendada. Sin embargo, no se ha observado formación de anticuerpos a la tenecteplasa. Si se produce una reacción anafilatoide, debe interrumpirse inmediatamente la inyección y ha de iniciarse un tratamiento adecuado. En cualquier caso, no debe readministrarse la tenecteplasa antes de la valoración de los factores hemostáticos, como el fibrinógeno, el plasminógeno y la α 2-antiplasmina.



Normas para el uso clínico

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacción con Metalyse y los medicamentos administrados habitualmente en pacientes con IAM. No obstante, el análisis de datos en más de 12.000 pacientes tratados durante las fases I, II y III no reveló interacciones clínicas importantes con medicamentos administrados habitualmente en pacientes con IAM y utilizados simultáneamente con Metalyse.

Los medicamentos que afectan a la coagulación o aquéllos que alteran la función plaquetaria –por ejemplo: ticlopidina, clopidogrel, heparinas de bajo peso molecular (LMWH)– pueden aumentar el riesgo de hemorragia antes, durante o después del tratamiento con Metalyse.

Embarazo y lactancia

No se dispone de experiencia en el uso de tenecteplasa en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios en animales han demostrado un riesgo elevado de hemorragia vaginal presumiblemente de la placenta y de pérdida de embarazo, debe valorarse el beneficio del tratamiento frente a los riesgos potenciales que puedan agravar una situación aguda que ponga en peligro la vida.

Se desconoce si la tenecteplasa se excreta en la leche materna. La leche materna ha de desecharse durante las primeras 24 horas después del tratamiento trombolítico.



Dosificación y administración

Posología y formas de administración

Metalyse debe ser prescrito por médicos expertos en la administración del tratamiento trombolítico y con los medios para monitorizar esta administración.

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

Metalyse ha de administrarse en función del peso corporal, con una dosis máxima de 10.000 unidades (50 mg de tenecteplasa). El volumen requerido para administrar la dosis correcta puede calcularse a partir del esquema de la Tabla 11.

La dosis necesaria ha de administrarse como bolo intravenoso único en 10 segundos aproximadamente.

Puede utilizarse un circuito intravenoso pre-existente sólo para la administración de Metalyse en solución de cloruro sódico al 0.9%. Metalyse es incompatible en una solución de dextrosa.

No debe añadirse ningún otro medicamento a la solución inyectable.

Tratamiento coadyuvante

Deben administrarse ácido acetilsalicílico (AAS) y heparina lo antes posible después del diagnóstico para inhibir el proceso trombogénico.

El AAS ha de administrarse lo antes posible después de la aparición de los síntomas del IAM y continuarse como tratamiento a largo plazo. La dosis oral inicial recomendada oscila entre 150 y 325 mg al día. Si el paciente no puede ingerir comprimidos, puede administrarse, si está disponible, una dosis inicial de 100-250 mg por vía intravenosa. La dosificación de AAS durante los días siguientes se establecerá según criterio del médico responsable del tratamiento.

La heparina ha de administrarse lo antes posible después de haberse confirmado el diagnóstico de IAM y se continuará durante 48 horas, como mínimo, ajustada según el peso corporal. En pacientes de 67 kg de peso, o menos, se recomienda un bolo inicial intravenoso de heparina que no supere las 4.000 UI, seguido de una perfusión intravenosa de no más de 800 UI/hora. En pacientes con un peso de más de 67 kg, se recomienda un bolo inicial intravenoso de heparina que no supere las 5.000 UI, seguido, inicialmente, de una perfusión intravenosa de no más de 1.000 UI/hora.

En pacientes que ya estén recibiendo tratamiento con heparina, no debe administrarse el bolo inicial. La velocidad de perfusión ha de ajustarse para mantener un tiempo de tromboplastina parcial activada de 50-75 segundos (1.5 a 2.5 veces el valor del control o un nivel de heparina en plasma de 0.2 a 0.5 UI/ml).

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

Tabla 11



Dosificación y administración

Categoría de peso corporal del paciente (kg)	Volumen de solución reconstituida (ml)	Tenecteplasa (U)	Tenecteplasa (mg)
< 60	6	6.000	30
≥ 60 a < 70	7	7.000	35
≥ 70 a < 80	8	8.000	40
≥ 80 a < 90	9	9.000	45
> 90	10	10.000	50

Tabla 12

Reconstitución

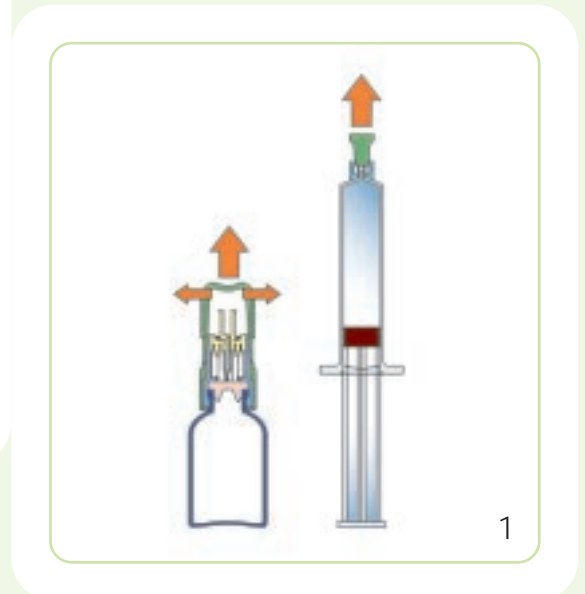
NOTA: Lectura completa de todas las instrucciones antes de iniciar la reconstitución y administración.

Metalyse debe reconstituirse añadiendo el volumen total de agua para inyectables de la jeringa precargada en el vial que contiene el polvo para inyectable (ver tabla 12).

Asegurar que se ha elegido el tamaño del vial adecuado según el peso corporal del paciente.

Verificar que el cierre del vial está todavía intacto.

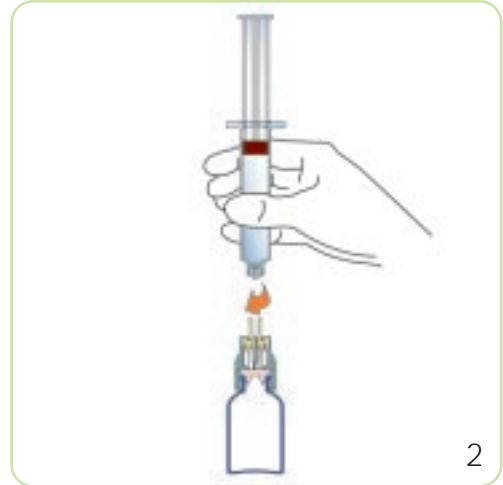
1. Retirar el cierre del vial, moviéndolo varias veces de un lado a otro. Retirar el cierre de la punta de la jeringa.



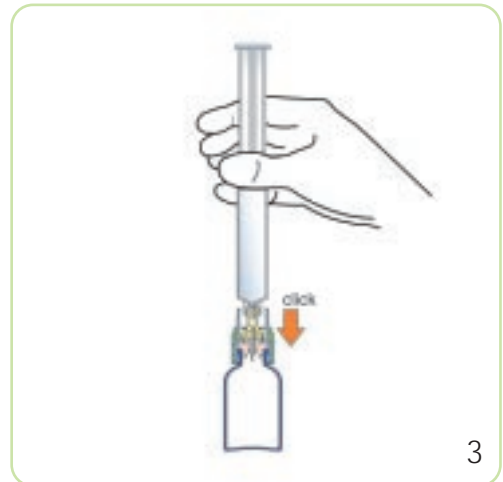


Dosificación y administración

2. Conectar la jeringa precargada al vial enroscándola suavemente.



3. Activar la conexión presionando hacia abajo totalmente la jeringa (debe notarse un "click").



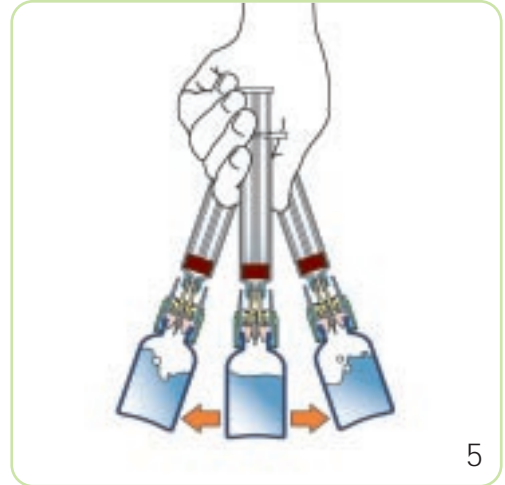
4. Inyectar el disolvente empujando el émbolo de la jeringa hacia abajo lentamente para evitar la formación de espuma.



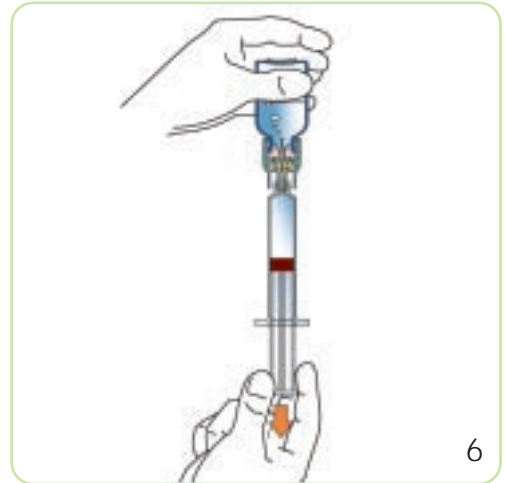


Dosificación y administración

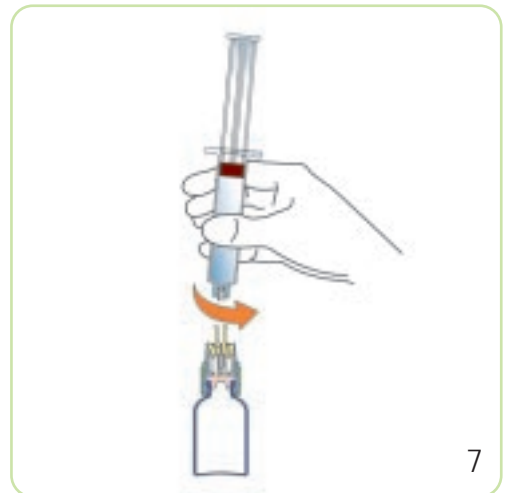
5. Disolver la preparación agitándola suavemente.
(La preparación reconstituida es una solución transparente, incolora o de color amarillo claro. Sólo debe ser administrada una solución transparente y sin partículas).



6. Inmediatamente antes de administrar la solución, invertir el vial y la jeringa y transferir el volumen adecuado de solución a la jeringa de acuerdo con las instrucciones de dosificación.



7. Desenroscar la jeringa para desconectarla del vial. La solución está ahora lista para inyectarla como bolo intravenoso.





Dosificación y administración

8. Metalyse debe administrarse al paciente por vía intravenosa, en 10 segundos aproximadamente. No puede administrarse en un circuito que contenga dextrosa. Los circuitos que contienen dextrosa han de lavarse con una solución salina antes y después de la administración de un bolo único de Metalyse.
9. Debe desecharse la cantidad de solución no utilizada.

Período de validez

Período de validez del envase para la venta: 2 años.

Solución reconstituida

Se ha demostrado una estabilidad química y física, en condiciones de uso, de hasta 24 horas a 30° C.

Desde un 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, no han de ser superiores a 24 horas a 2-8° C.

Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30° C. Mantener el envase en el embalaje exterior.



Ficha técnica Metalyse 8.000 unidades

1. Denominación del medicamento

Metalyse 8.000 unidades.
Polvo y disolvente para solución inyectable.

2. Composición cualitativa y cuantitativa

Metalyse 8.000 unidades.
1 vial contiene 8.000 unidades (40 mg) de tenecteplasa.
1 jeringa precargada contiene 8 ml de agua para inyectables.
La solución reconstituida contiene 1.000 unidades (5 mg) de tenecteplasa por ml.
La potencia de la tenecteplasa se expresa en unidades (U), utilizando un patrón de referencia que es específico para tenecteplasa y no es comparable con las unidades utilizadas para otros fármacos trombolíticos.
La tenecteplasa es un activador del plasminógeno recombinante específico para la fibrina.
Lista de excipientes, en 6.1

3. Forma farmacéutica

Polvo y disolvente para solución inyectable.

El polvo es blanco o casi blanco.
La preparación reconstituida da lugar a una solución transparente, incolora o de color amarillo claro.

4. Datos clínicos

4.1 Indicaciones terapéuticas

Metalyse está indicado para el tratamiento trombolítico de sospecha de infarto de miocardio con elevación ST persistente o Bloqueo reciente del Haz de Rama izquierda, en las 6 horas siguientes a la aparición de los síntomas del infarto agudo de miocardio (IAM).

4.2 Posología y forma de administración

Metalyse debe ser prescrito por médicos expertos en la administración de tratamiento trombolítico y con los medios para monitorizar esta administración.
El tratamiento con Metalyse debe iniciarse, lo antes posible, después de la aparición de los síntomas.
Metalyse debe administrarse en función del peso corporal, con una dosis máxima de 10.000 unidades (50 mg de tenecteplasa). El volumen requerido para administrar la dosis correcta puede calcularse a partir del siguiente esquema:

Categoría de peso corporal del paciente (kg)	Tenecteplasa (U)	Tenecteplasa (mg)	Volumen correspondiente de solución reconstituida (ml)
< 60	6.000	30	6
≥ 60 a < 70	7.000	35	7
≥ 70 a < 80	8.000	40	8
≥ 80 a < 90	9.000	45	9
≥ 90	10.000	50	10

Ver apartado 6.6: Instrucciones de uso y manipulación

La dosis requerida debe administrarse como bolo intravenoso único en aproximadamente 10 segundos. Puede utilizarse un circuito intravenoso pre-existente sólo para la administración de Metalyse en solución de cloruro sódico 0.9%. Metalyse es incompatible con solución de dextrosa.
No debe añadirse ningún otro medicamento a la solución inyectable.

Tratamiento coadyuvante

Deben administrarse ácido acetilsalicílico (AAS) y heparina lo antes posible después del diagnóstico para inhibir el proceso trombogénico.
El AAS debe administrarse lo antes posible después de la aparición de los síntomas del IAM y continuarse, como tratamiento a largo plazo. La dosis oral inicial recomendada oscila entre 150 y 325 mg al día. Si el paciente no puede ingerir comprimidos, puede administrarse, si está disponible, una dosis inicial de 100-250 mg por vía intravenosa. La dosificación de AAS durante los días siguientes se establecerá según crite-



Ficha técnica Metalyse 8.000 unidades

rio del médico responsable del tratamiento.

La heparina debe administrarse lo antes posible después de haberse confirmado el diagnóstico de IAM y se continuará durante 48 horas, como mínimo, ajustada en base al peso corporal. En pacientes de 67 kg de peso o menos, se recomienda un bolo inicial intravenoso de heparina que no supere las 4.000 UI, seguido de una perfusión intravenosa de no más de 800 UI/hora. En pacientes con un peso de más de 67 kg, se recomienda un bolo inicial intravenoso de heparina que no supere las 5.000 UI, seguido inicialmente de una perfusión intravenosa de no más de 1.000 UI/hora. En pacientes que ya estén recibiendo tratamiento con heparina, no debe administrarse el bolo inicial. La velocidad de perfusión debe ajustarse para mantener un tiempo de tromboplastina parcial activada de 50-75 segundos (1.5 a 2.5 veces el valor control o un nivel de heparina en plasma de 0.2 a 0.5 UI/ml.).

4.3 Contraindicaciones

Como el tratamiento trombolítico se asocia a un mayor riesgo de hemorragia, Metalyse está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Trastorno hemorrágico significativo actual o durante los últimos 6 meses.
- Pacientes en tratamiento anticoagulante oral simultáneo (INR > 1,3).
- Historia de lesión del sistema nervioso central (por ej., neoplasma, aneurisma, cirugía intracraneal o espinal).
- Diátesis hemorrágica conocida.
- Hipertensión no controlada grave.
- Cirugía mayor, biopsia de un órgano parenquimatoso o traumatismo significativo durante los últimos 2 meses (incluyendo cualquier traumatismo asociado con el IAM actual).
- Traumatismo reciente de la cabeza o el cráneo.
- Reanimación cardiopulmonar prolongada (> 2 minutos) durante las últimas 2 semanas.
- Pericarditis aguda y/o endocarditis bacteriana subaguda.
- Pancreatitis aguda.
- Disfunción hepática grave, incluyendo fallo hepático, cirrosis, hipertensión portal (varices esofágicas) y hepatitis activa.
- Retinopatía hemorrágica diabética u otros cuadros oftálmicos hemorrágicos.
- Úlcera péptica activa.
- Aneurisma arterial y malformación arterial/venosa conocida.
- Neoplasma con riesgo aumentado de hemorragia.
- Historia conocida de ictus, ataque isquémico transitorio o demencia.
- Hipersensibilidad al principio activo tenecteplasa o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hemorragia

Durante el tratamiento con Metalyse la complicación más común detectada es la hemorragia. Puede contribuir a esta hemorragia la administración concomitante

de heparina como anticoagulante. Como durante el tratamiento con Metalyse se produce lisis de fibrina, puede producirse hemorragia en el punto de punción reciente. Por lo tanto, el tratamiento trombolítico requiere cuidadosa atención de todos los posibles puntos de hemorragia (incluyendo puntos de inserción de catéteres, puntos de punción arterial o venosa, zonas de corte y puntos de punción con aguja). Debe evitarse durante el tratamiento con Metalyse el uso de catéteres rígidos, así como inyecciones intramusculares y la manipulación innecesaria del paciente.

Se observaron, con mayor frecuencia, hemorragia en el punto de inyección y, ocasionalmente, hemorragia genitourinaria y gingival.

Si se produce una hemorragia grave, en particular hemorragia cerebral, debe suspenderse de inmediato la administración simultánea de heparina. Debe considerarse la administración de protamina si se ha administrado heparina durante las 4 horas precedentes al inicio de la hemorragia. En los pocos pacientes que no respondan a estas medidas conservadoras, puede estar indicada una administración prudente de perfusiones. Debe considerarse la perfusión de crioprecipitados, plasma fresco congelado, y plaquetas, con una reevaluación clínica y de laboratorio después de cada administración. Es deseable, con la perfusión de crioprecipitados, obtener un nivel de fibrinógeno de 1g/l. Los fármacos antifibrinolíticos estarán disponibles como última alternativa.

El uso de Metalyse debe valorarse cuidadosamente, a fin de ponderar los riesgos potenciales con los beneficios previstos, en las siguientes condiciones:

- Presión arterial sistólica > 160 mm Hg.
- Enfermedad cerebrovascular.
- Hemorragia gastrointestinal o genitourinaria reciente (durante los últimos 10 días).
- Elevada probabilidad de trombo cardiaco izquierdo, por ej., estenosis mitral con fibrilación auricular.
- Cualquier inyección intramuscular reciente conocida (durante los últimos 2 días).
- Edad avanzada, por ej., mayor de 75 años.
- Bajo peso corporal < 60 kg.

Arritmias

La trombolisis coronaria puede dar lugar a arritmias asociadas a la reperfusión. Se recomienda tener disponible un tratamiento antiarrítmico para la bradicardia y/o taquiarritmia ventricular (marcapasos, desfibrilador) cuando se administre Metalyse.

Antagonistas GPIIb/IIIa

No se dispone de experiencia en la administración de antagonistas GPIIb/IIIa durante las primeras 24 horas después de iniciado el tratamiento.

Re-administración

Debido a que hasta la fecha no se dispone de experiencia en la re-administración de Metalyse, ésta no está recomendada. Sin embargo, no se ha observado formación de anticuerpos a tenecteplasa. Si se produce una reacción anafilatoide, debe interrumpirse inme-



Ficha técnica Metalyse 8.000 unidades

diatamente la inyección y debe iniciarse un tratamiento adecuado. En cualquier caso, no debe re-administrarse la tenecteplasa antes de la valoración de los factores hemostáticos tales como, el fibrinógeno, el plasminógeno y la α 2-antiplasmina.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacción con Metalyse y los medicamentos administrados habitualmente en pacientes con IAM. No obstante, el análisis de datos de más de 12.000 pacientes tratados durante las Fases I, II y III no reveló interacciones clínicas importantes con medicamentos administrados habitualmente en pacientes con IAM y utilizados simultáneamente con Metalyse.

Los medicamentos que afectan a la coagulación o aquéllos que alteran la función plaquetaria (p.e: ticlopidina, clopidogrel, heparinas de bajo peso molecular (LMWH)) pueden aumentar el riesgo de hemorragia antes, durante o después del tratamiento con Metalyse.

4.6 Embarazo y lactancia

No se dispone de experiencia en el uso de tenecteplasa en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios en animales han demostrado un riesgo elevado de hemorragia vaginal presumiblemente de la placenta y de pérdida de embarazo (ver también apartado 5.3), debe valorarse el beneficio del tratamiento frente a los riesgos potenciales que puedan agravar una situación aguda que ponga en peligro la vida.

Se desconoce si la tenecteplasa se excreta en la leche materna. La leche materna debe desecharse durante las primeras 24 horas después del tratamiento trombolítico.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No aplicable

4.8 Reacciones adversas

Hemorragia

La hemorragia es una reacción adversa frecuente asociada al uso de la tenecteplasa. El tipo de hemorragia es principalmente superficial en el punto de inyección. Frecuentemente se han observado equimosis que, normalmente, no requieren ninguna acción específica. Ocasionalmente, (< 10%) se ha producido hemorragia gastrointestinal o genitourinaria y epistaxis. Raramente, se han observado hemopericardio, hemorragias retroperitoneales y hemorragia cerebral (< 1%). Raramente precisaron transfusiones de sangre.

Cardiovasculares

Al igual que con otros agentes trombolíticos, se han descrito los siguientes acontecimientos como secuelas del infarto de miocardio y/o de la administración de trombolíticos:

- Muy frecuentes (> 10%): hipotensión, trastornos del ritmo y frecuencia cardíacos, angina de pecho.
- Frecuentes (> 1%, < 10%): isquemia recurrente, insuficiencia cardíaca, reinfarcto, shock cardiogénico, pericarditis, edema pulmonar.
- Nada frecuentes (> 0.1%, < 1%): paro cardíaco,

insuficiencia mitral, derrame pericárdico, trombosis venosa, tamponamiento cardíaco, rotura del miocardio.

- Escasas (> 0.01%, < 0.1%): embolia pulmonar.

Estos acontecimientos cardiovasculares pueden poner en peligro la vida y conducir a la muerte.

El tratamiento con Metalyse puede dar lugar a embolización por cristales de colesterol o embolia trombótica en muy raros casos.

Reacciones anafilactoides

Raramente se han descrito reacciones anafilactoides (por ej., exantema, urticaria, edema laríngeo).

Otras

Se produjeron, generalmente, náuseas y/o vómitos y fiebre, que constituyen las demás reacciones adversas más frecuentes.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis puede existir un riesgo aumentado de hemorragia. Si se produce una hemorragia prolongada grave, puede considerarse un tratamiento sustitutivo (plasma, plaquetas), ver también apartado 4.4.

5. Propiedades farmacológicas

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antitrombóticos, código ATC: B01A D

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

Después de la administración de tenecteplasa, se ha observado un consumo de α 2-antiplasmina dosis-dependiente (el inhibidor de la plasmina de fase fluida), con el consiguiente aumento en el nivel de generación de plasmina sistémica. Esta observación es concordante con el pretendido efecto de activación del plasminógeno. En estudios comparativos, se observó una reducción del fibrinógeno inferior al 15 % y una reducción del plasminógeno inferior al 25 %, en sujetos tratados con la dosis máxima de tenecteplasa (10.000 U, correspondientes a 50 mg), mientras que la alteplasa ocasionó una disminución de aproximadamente un 50 % en los niveles de fibrinógeno y plasminógeno. No se detectó una formación de anticuerpos clínicamente relevante a los 30 días.

Efectos clínicos

Los datos de permeabilidad de los estudios angiográficos en Fases I y II sugieren que la tenecteplasa, administrada como bolo intravenoso único, es eficaz en la disolución de los coágulos sanguíneos de la arteria relacionada con el infarto en sujetos con IAM, en relación con la dosis.



Ficha técnica Metalyse 8.000 unidades

Un estudio de mortalidad a gran escala (ASSENT II) en aproximadamente 17.000 pacientes, demostró que la tenecteplasa es terapéuticamente equivalente a la alteplasa en la reducción de la mortalidad (6,2 % para ambos tratamientos, a 30 días, siendo 1,124 el límite superior del intervalo de confianza (IC) del 95 % para el riesgo relativo) y que el uso de tenecteplasa está asociado a una incidencia significativamente inferior de hemorragias no intracraneales (26,4 % vs. 28,9%, $p = 0,0003$). Esto se traduce en una necesidad significativamente inferior de transfusiones (4,3 % vs. 5,5%, $p = 0,0002$). La hemorragia intracraneal se produjo en una proporción del 0,93 % vs. 0,94 % para la tenecteplasa y alteplasa, respectivamente.

La permeabilidad coronaria y los datos limitados del resultado clínico, demostraron que los pacientes con IAM han sido tratados satisfactoriamente, después de 6 horas de aparición de los síntomas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La tenecteplasa es una proteína recombinante, administrada por vía intravenosa, que activa el plasminógeno. La tenecteplasa se elimina de la circulación por unión a receptores específicos en el hígado, seguida de catabolismo a pequeños péptidos. Sin embargo, la unión a receptores hepáticos es reducida si se compara con t-PA natural, con el resultado de una vida media prolongada. En estudios con tenecteplasa marcada radioactivamente en ratas, se obtuvieron datos sobre la distribución tisular y eliminación. El principal órgano en el que se distribuyó la tenecteplasa fue el hígado. Se desconoce si la tenecteplasa se une a las proteínas plasmáticas humanas y en qué medida.

Después de la inyección de un bolo intravenoso único de tenecteplasa, en pacientes con infarto agudo de miocardio, el antígeno tenecteplasa muestra una eliminación bifásica del plasma. En el rango de dosis terapéutica, no hay dependencia de dosis en el aclaramiento de tenecteplasa. La vida media dominante inicial es de $24 \pm 5,5$ (media \pm DE) min, la cual es cinco veces más prolongada que la del t-PA natural. La vida media terminal es de 129 ± 87 min y el aclaramiento plasmático es de 119 ± 49 ml/min.

Un incremento del peso corporal tuvo como consecuencia un aumento moderado del aclaramiento de tenecteplasa y el aumento de edad tuvo como consecuencia una ligera reducción del aclaramiento. Por lo general, las mujeres presentan un aclaramiento menor que los hombres, pero ello puede explicarse por el peso corporal generalmente inferior de las mujeres.

Se desconoce el efecto de la disfunción renal y hepática sobre la farmacocinética de la tenecteplasa en el ser humano. No existe experiencia específica para aconsejar un ajuste de la dosis de tenecteplasa en pacientes con insuficiencia hepática y renal severas. Sin embargo, en base a los datos en animales, no es de esperar que una disfunción renal afecte a la farmacocinética.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La administración intravenosa de una dosis única en ratas, conejos y perros produjo únicamente alteraciones dosis-dependientes y reversibles de los parámetros de la coagulación, con hemorragia local en el punto de inyección, que se consideró como una con-

secuencia del efecto farmacodinámico de la tenecteplasa. Los estudios de toxicidad a dosis múltiples en ratas y perros, confirmaron las observaciones mencionadas anteriormente pero la duración del estudio se vió limitada a dos semanas por la formación de anticuerpos a la proteína humana tenecteplasa, que produjeron anafilaxia.

Los datos farmacológicos de seguridad en monos cynomolgus revelaron una disminución de la presión arterial, seguida de alteraciones del ECG pero éstas se produjeron con exposiciones que eran considerablemente superiores a la exposición clínica.

Teniendo en cuenta la indicación y la administración de una dosis única en humanos, los estudios de toxicidad reproductiva se limitaron a estudios de embriotoxicidad en conejos, como especies sensibles. La tenecteplasa indujo la muerte total de la descendencia durante el periodo embrionario medio. Cuando la tenecteplasa se administró durante el periodo embrionario medio o final, los animales maternos mostraron hemorragia vaginal en el día después de la primera dosis. La mortalidad secundaria se observó 1-2 días después. No se dispone de datos en el periodo fetal.

Para esta clase de proteínas recombinantes no son de esperar mutagenicidad ni carcinogenicidad y no fueron necesarios estudios de genotoxicidad ni carcinogenicidad.

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

6. Datos farmacéuticos

6.1 Lista de excipientes

Polvo: L-arginina, ácido fosfórico, polisorbato 20.

Disolvente: agua para inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Metalyse es incompatible con soluciones de dextrosa para perfusión intravenosa.

6.3 Período de validez

Período de validez del envase para la venta: 2 años.

Solución reconstituida

Se ha demostrado una estabilidad química y física, en condiciones de uso, de hasta 24 horas a 30° C.

Desde un 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, no deben ser superiores a 24 horas a 2 - 8° C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30° C. Mantener el envase en el embalaje exterior.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Vial de vidrio tipo I de 20 ml, con tapón de goma gris recubierto (B2-42) y cierre de vial con dispositivo de



Ficha técnica Metalyse 8.000 unidades

reconstitución integrado de polietileno, conteniendo polvo para solución inyectable.

Jeringa de polipropileno de 10 ml precargada con 8 ml de agua para inyectables para la reconstitución

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Metalyse debe reconstituirse añadiendo el volumen total de agua para inyectables de la jeringa precargada al vial conteniendo el polvo para inyectable.

1. Asegurar que se ha elegido el tamaño del vial adecuado según el peso corporal del paciente:
2. Verificar que el cierre del vial está todavía intacto.
3. Retirar el cierre del vial y conectar inmediatamente la jeringa precargada al cierre Luer del Bioset.
4. Activar presionando hacia abajo la jeringa conectada hasta que un "click" confirme el acoplamiento.
5. Añadir el agua para inyectables al interior del vial empujando el émbolo de la jeringa hacia abajo lentamente para evitar la formación de espuma.
6. Reconstituir agitando suavemente.
7. La preparación reconstituida es una solución transparente, incolora o de color amarillo claro. Solo debe ser administrada una solución transparente y sin partículas.

Categoría de peso corporal del paciente (kg)	Volumen correspondiente de solución reconstituida (ml)	Tenecteplasa (U)	Tenecteplasa (mg)
< 60	6	6.000	30
≥ 60 a < 70	7	7.000	35
≥ 70 a < 80	8	8.000	40
≥ 80 a < 90	9	9.000	45
≥ 90	10	10.000	50

8. Inmediatamente antes de administrar la solución, invertir el vial con la jeringa todavía insertada, de forma que la jeringa se encuentre debajo del vial.
9. Retirar con la jeringa el volumen adecuado de solución reconstituida de Metalyse, según el peso del paciente.
10. Desconectar la jeringa del vial.
11. Metalyse debe administrarse al paciente por vía intravenosa, en aproximadamente 10 segundos. No debe administrarse en un circuito conteniendo dextrosa.
12. Debe desecharse la cantidad de solución no utilizada.

7. Titular de la autorización de comercialización

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

8. Número(s) del registro comunitario de medicamentos

EU/1/00/169/002

9. Fecha de la primera autorización/renovación de la autorización

23 de Febrero de 2001



Ficha técnica Metalyse 10.000 unidades

1. Denominación del medicamento

Metalyse 10.000 unidades.
Polvo y disolvente para solución inyectable.

2. Composición cualitativa y cuantitativa

Metalyse 10.000 unidades.
1 vial contiene 10.000 unidades (50 mg) de tenecteplasa.
1 jeringa precargada contiene 10 ml de agua para inyectables.
La solución reconstituida contiene 1.000 unidades (5 mg) de tenecteplasa por ml.
La potencia de la tenecteplasa se expresa en unidades (U), utilizando un patrón de referencia que es específico para tenecteplasa y no es comparable con las unidades utilizadas para otros fármacos trombolíticos.
La tenecteplasa es un activador del plasminógeno recombinante específico para la fibrina.
Lista de excipientes, en 6.1

3. Forma farmacéutica

Polvo y disolvente para solución inyectable.

El polvo es blanco o casi blanco.
La preparación reconstituida da lugar a una solución transparente, incolora o de color amarillo claro.

4. Datos clínicos

4.1 Indicaciones terapéuticas

Metalyse está indicado para el tratamiento trombolítico de sospecha de infarto de miocardio con elevación ST persistente o Bloqueo reciente del Haz de Rama izquierda, en las 6 horas siguientes a la aparición de los síntomas del infarto agudo de miocardio (IAM).

4.2 Posología y forma de administración

Metalyse debe ser prescrito por médicos expertos en la administración de tratamiento trombolítico y con los medios para monitorizar esta administración.
El tratamiento con Metalyse debe iniciarse, lo antes posible, después de la aparición de los síntomas.
Metalyse debe administrarse en función del peso corporal, con una dosis máxima de 10.000 unidades (50 mg de tenecteplasa). El volumen requerido para administrar la dosis correcta puede calcularse a partir del siguiente esquema:

Categoría de peso corporal del paciente (kg)	Tenecteplasa (U)	Tenecteplasa (mg)	Volumen correspondiente de solución reconstituida (ml)
< 60	6.000	30	6
≥ 60 a < 70	7.000	35	7
≥ 70 a < 80	8.000	40	8
≥ 80 a < 90	9.000	45	9
≥ 90	10.000	50	10

Ver apartado 6.6: Instrucciones de uso y manipulación

La dosis requerida debe administrarse como bolo intravenoso único en aproximadamente 10 segundos. Puede utilizarse un circuito intravenoso pre-existente sólo para la administración de Metalyse en solución de cloruro sódico 0,9%. Metalyse es incompatible con solución de dextrosa.

No debe añadirse ningún otro medicamento a la solución inyectable.

Tratamiento coadyuvante

Deben administrarse ácido acetilsalicílico (AAS) y heparina lo antes posible después del diagnóstico para inhibir el proceso trombogénico.

El AAS debe administrarse lo antes posible después de la aparición de los síntomas del IAM y continuarse, como tratamiento a largo plazo. La dosis oral inicial recomendada oscila entre 150 y 325 mg al día. Si el paciente no puede ingerir comprimidos, puede administrarse, si está disponible, una dosis inicial de 100-250 mg por vía intravenosa. La dosificación de AAS



Ficha técnica Metalyse 10.000 unidades

durante los días siguientes se establecerá según criterio del médico responsable del tratamiento.

La heparina debe administrarse lo antes posible después de haberse confirmado el diagnóstico de IAM y se continuará durante 48 horas, como mínimo, ajustada en base al peso corporal. En pacientes de 67 kg de peso o menos, se recomienda un bolo inicial intravenoso de heparina que no supere las 4.000 UI, seguido de una perfusión intravenosa de no más de 800 UI/hora. En pacientes con un peso de más de 67 kg, se recomienda un bolo inicial intravenoso de heparina que no supere las 5.000 UI, seguido inicialmente de una perfusión intravenosa de no más de 1.000 UI/hora. En pacientes que ya estén recibiendo tratamiento con heparina, no debe administrarse el bolo inicial. La velocidad de perfusión debe ajustarse para mantener un tiempo de tromboplastina parcial activada de 50-75 segundos (1.5 a 2.5 veces el valor control o un nivel de heparina en plasma de 0.2 a 0.5 UI/ml.).

4.3 Contraindicaciones

Como el tratamiento trombolítico se asocia a un mayor riesgo de hemorragia, Metalyse está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Trastorno hemorrágico significativo actual o durante los últimos 6 meses.
- Pacientes en tratamiento anticoagulante oral simultáneo (INR > 1,3).
- Historia de lesión del sistema nervioso central (por ej., neoplasma, aneurisma, cirugía intracraneal o espinal).
- Diátesis hemorrágica conocida.
- Hipertensión no controlada grave.
- Cirugía mayor, biopsia de un órgano parenquimatoso o traumatismo significativo durante los últimos 2 meses (incluyendo cualquier traumatismo asociado con el IAM actual).
- Traumatismo reciente de la cabeza o el cráneo.
- Reanimación cardiopulmonar prolongada (> 2 minutos) durante las últimas 2 semanas.
- Pericarditis aguda y/o endocarditis bacteriana subaguda.
- Pancreatitis aguda.
- Disfunción hepática grave, incluyendo fallo hepático, cirrosis, hipertensión portal (varices esofágicas) y hepatitis activa.
- Retinopatía hemorrágica diabética u otros cuadros oftálmicos hemorrágicos.
- Úlcera péptica activa.
- Aneurisma arterial y malformación arterial/venosa conocida.
- Neoplasma con riesgo aumentado de hemorragia.
- Historia conocida de ictus, ataque isquémico transitorio o demencia.
- Hipersensibilidad al principio activo tenecteplasa o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hemorragia

Durante el tratamiento con Metalyse la complicación más común detectada es la hemorragia. Puede contri-

buir a esta hemorragia la administración concomitante de heparina como anticoagulante. Como durante el tratamiento con Metalyse se produce lisis de fibrina, puede producirse hemorragia en el punto de punción reciente. Por lo tanto, el tratamiento trombolítico requiere cuidadosa atención de todos los posibles puntos de hemorragia (incluyendo puntos de inserción de catéteres, puntos de punción arterial o venosa, zonas de corte y puntos de punción con aguja). Debe evitarse durante el tratamiento con Metalyse el uso de catéteres rígidos, así como inyecciones intramusculares y la manipulación innecesaria del paciente.

Se observaron, con mayor frecuencia, hemorragia en el punto de inyección y, ocasionalmente, hemorragia genitourinaria y gingival.

Si se produce una hemorragia grave, en particular hemorragia cerebral, debe suspenderse de inmediato la administración simultánea de heparina. Debe considerarse la administración de protamina si se ha administrado heparina durante las 4 horas precedentes al inicio de la hemorragia. En los pocos pacientes que no respondan a estas medidas conservadoras, puede estar indicada una administración prudente de perfusiones. Debe considerarse la perfusión de crioprecipitados, plasma fresco congelado, y plaquetas, con una reevaluación clínica y de laboratorio después de cada administración. Es deseable, con la perfusión de crioprecipitados, obtener un nivel de fibrinógeno de 1g/l. Los fármacos antifibrinolíticos estarán disponibles como última alternativa.

El uso de Metalyse debe valorarse cuidadosamente, a fin de ponderar los riesgos potenciales con los beneficios previstos, en las siguientes condiciones:

- Presión arterial sistólica > 160 mm Hg.
- Enfermedad cerebrovascular.
- Hemorragia gastrointestinal o genitourinaria reciente (durante los últimos 10 días).
- Elevada probabilidad de trombo cardiaco izquierdo, por ej., estenosis mitral con fibrilación auricular.
- Cualquier inyección intramuscular reciente conocida (durante los últimos 2 días).
- Edad avanzada, por ej., mayor de 75 años.
- Bajo peso corporal < 60 kg.

Arritmias

La trombolisis coronaria puede dar lugar a arritmias asociadas a la reperfusión. Se recomienda tener disponible un tratamiento antiarrítmico para la bradicardia y/o taquiarritmia ventricular (marcapasos, desfibrilador) cuando se administre Metalyse.

Antagonistas GPIIb/IIIa

No se dispone de experiencia en la administración de antagonistas GPIIb/IIIa durante las primeras 24 horas después de iniciado el tratamiento.

Re-administración

Debido a que hasta la fecha no se dispone de experiencia en la re-administración de Metalyse, ésta no está recomendada. Sin embargo, no se ha observado formación de anticuerpos a tenecteplasa. Si se produce una reacción anafilatoide, debe interrumpirse inmediatamente la inyección y debe iniciarse un tratamiento adecuado. En cualquier caso, no debe



Ficha técnica Metalyse 10.000 unidades

re-administrarse la tenecteplasa antes de la valoración de los factores hemostáticos tales como, el fibrinógeno, el plasminógeno y la α 2-antiplasmina.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacción con Metalyse y los medicamentos administrados habitualmente en pacientes con IAM. No obstante, el análisis de datos de más de 12.000 pacientes tratados durante las Fases I, II y III no reveló interacciones clínicas importantes con medicamentos administrados habitualmente en pacientes con IAM y utilizados simultáneamente con Metalyse.

Los medicamentos que afectan a la coagulación o aquéllos que alteran la función plaquetaria (p.e: ticlopidina, clopidogrel, heparinas de bajo peso molecular (LMWH)) pueden aumentar el riesgo de hemorragia antes, durante o después del tratamiento con Metalyse.

4.6 Embarazo y lactancia

No se dispone de experiencia en el uso de tenecteplasa en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios en animales han demostrado un riesgo elevado de hemorragia vaginal presumiblemente de la placenta y de pérdida de embarazo (ver también apartado 5.3), debe valorarse el beneficio del tratamiento frente a los riesgos potenciales que puedan agravar una situación aguda que ponga en peligro la vida.

Se desconoce si la tenecteplasa se excreta en la leche materna. La leche materna debe desecharse durante las primeras 24 horas después del tratamiento trombolítico.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No aplicable

4.8 Reacciones adversas

Hemorragia

La hemorragia es una reacción adversa frecuente asociada al uso de la tenecteplasa. El tipo de hemorragia es principalmente superficial en el punto de inyección. Frecuentemente se han observado equimosis que, normalmente, no requieren ninguna acción específica. Ocasionalmente, (< 10%) se ha producido hemorragia gastrointestinal o genitourinaria y epistaxis. Raramente, se han observado hemopericardio, hemorragias retroperitoneales y hemorragia cerebral (< 1%). Raramente precisaron transfusiones de sangre.

Cardiovasculares

Al igual que con otros agentes trombolíticos, se han descrito los siguientes acontecimientos como secuelas del infarto de miocardio y/o de la administración de trombolíticos:

- Muy frecuentes (> 10%): hipotensión, trastornos del ritmo y frecuencia cardíacos, angina de pecho.
- Frecuentes (> 1%, < 10%): isquemia recurrente, insuficiencia cardíaca, reinfarcto, shock cardiogénico, pericarditis, edema pulmonar.
- Nada frecuentes (> 0.1%, < 1%): paro cardíaco, insuficiencia mitral, derrame pericárdico, trombosis venosa, tamponamiento cardíaco, rotura del miocardio.

- Escasas (> 0.01%, < 0.1%): embolia pulmonar.

Estos acontecimientos cardiovasculares pueden poner en peligro la vida y conducir a la muerte.

El tratamiento con Metalyse puede dar lugar a embolización por cristales de colesterol o embolia trombótica en muy raros casos.

Reacciones anafilactoides

Raramente se han descrito reacciones anafilactoides (por ej., exantema, urticaria, edema laríngeo).

Otras

Se produjeron, generalmente, náuseas y/o vómitos y fiebre, que constituyen las demás reacciones adversas más frecuentes.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis puede existir un riesgo aumentado de hemorragia. Si se produce una hemorragia prolongada grave, puede considerarse un tratamiento sustitutivo (plasma, plaquetas), ver también apartado 4.4.

5. Propiedades farmacológicas

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antitrombóticos, código ATC: B01A D

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

Después de la administración de tenecteplasa, se ha observado un consumo de α 2-antiplasmina dosis-dependiente (el inhibidor de la plasmina de fase fluida), con el consiguiente aumento en el nivel de generación de plasmina sistémica. Esta observación es concordante con el pretendido efecto de activación del plasminógeno. En estudios comparativos, se observó una reducción del fibrinógeno inferior al 15 % y una reducción del plasminógeno inferior al 25 %, en sujetos tratados con la dosis máxima de tenecteplasa (10.000 U, correspondientes a 50 mg), mientras que la alteplasa ocasionó una disminución de aproximadamente un 50 % en los niveles de fibrinógeno y plasminógeno. No se detectó una formación de anticuerpos clínicamente relevante a los 30 días.

Efectos clínicos

Los datos de permeabilidad de los estudios angiográficos en Fases I y II sugieren que la tenecteplasa, administrada como bolo intravenoso único, es eficaz en la disolución de los coágulos sanguíneos de la arteria relacionada con el infarto en sujetos con IAM, en relación con la dosis.



Ficha técnica Metalyse 10.000 unidades

Un estudio de mortalidad a gran escala (ASSENT II) en aproximadamente 17.000 pacientes, demostró que la tenecteplasa es terapéuticamente equivalente a la alteplasa en la reducción de la mortalidad (6,2 % para ambos tratamientos, a 30 días, siendo 1,124 el límite superior del intervalo de confianza (IC) del 95 % para el riesgo relativo) y que el uso de tenecteplasa está asociado a una incidencia significativamente inferior de hemorragias no intracraneales (26,4 % vs. 28,9%, $p = 0,0003$). Esto se traduce en una necesidad significativamente inferior de transfusiones (4,3 % vs. 5,5%, $p = 0,0002$). La hemorragia intracraneal se produjo en una proporción del 0,93 % vs. 0,94 % para la tenecteplasa y alteplasa, respectivamente.

La permeabilidad coronaria y los datos limitados del resultado clínico, demostraron que los pacientes con IAM han sido tratados satisfactoriamente, después de 6 horas de aparición de los síntomas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La tenecteplasa es una proteína recombinante, administrada por vía intravenosa, que activa el plasminógeno. La tenecteplasa se elimina de la circulación por unión a receptores específicos en el hígado, seguida de catabolismo a pequeños péptidos. Sin embargo, la unión a receptores hepáticos es reducida si se compara con t-PA natural, con el resultado de una vida media prolongada. En estudios con tenecteplasa marcada radioactivamente en ratas, se obtuvieron datos sobre la distribución tisular y eliminación. El principal órgano en el que se distribuyó la tenecteplasa fue el hígado. Se desconoce si la tenecteplasa se une a las proteínas plasmáticas humanas y en qué medida.

Después de la inyección de un bolo intravenoso único de tenecteplasa, en pacientes con infarto agudo de miocardio, el antígeno tenecteplasa muestra una eliminación bifásica del plasma. En el rango de dosis terapéutica, no hay dependencia de dosis en el aclaramiento de tenecteplasa. La vida media dominante inicial es de $24 \pm 5,5$ (media \pm DE) min, la cual es cinco veces más prolongada que la del t-PA natural. La vida media terminal es de 129 ± 87 min y el aclaramiento plasmático es de 119 ± 49 ml/min.

Un incremento del peso corporal tuvo como consecuencia un aumento moderado del aclaramiento de tenecteplasa y el aumento de edad tuvo como consecuencia una ligera reducción del aclaramiento. Por lo general, las mujeres presentan un aclaramiento menor que los hombres, pero ello puede explicarse por el peso corporal generalmente inferior de las mujeres.

Se desconoce el efecto de la disfunción renal y hepática sobre la farmacocinética de la tenecteplasa en el ser humano. No existe experiencia específica para aconsejar un ajuste de la dosis de tenecteplasa en pacientes con insuficiencia hepática y renal severas. Sin embargo, en base a los datos en animales, no es de esperar que una disfunción renal afecte a la farmacocinética.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La administración intravenosa de una dosis única en ratas, conejos y perros produjo únicamente alteraciones dosis-dependientes y reversibles de los parámetros de la coagulación, con hemorragia local en el

punto de inyección, que se consideró como una consecuencia del efecto farmacodinámico de la tenecteplasa. Los estudios de toxicidad a 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 a la proteína humana tenecteplasa, que produjeron anafilaxia.

Los datos farmacológicos de seguridad en monos cynomolgus revelaron una disminución de la presión arterial, seguida de alteraciones del ECG pero éstas se produjeron con exposiciones que eran considerablemente superiores a la exposición clínica.

Teniendo en cuenta la indicación y la administración de una dosis única en humanos, los estudios de toxicidad reproductiva se limitaron a estudios de embriotoxicidad en conejos, como especies sensibles. La tenecteplasa indujo la muerte total de la descendencia durante el periodo embrionario medio. Cuando la tenecteplasa se administró durante el periodo embrionario medio o final, los animales maternos mostraron hemorragia vaginal en el día después de la primera dosis. La mortalidad secundaria se observó 1-2 días después. No se dispone de datos en el periodo fetal.

Para esta clase de proteínas recombinantes no son de esperar mutagenicidad ni carcinogenicidad y no fueron necesarios estudios de genotoxicidad ni carcinogenicidad.

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

6. Datos farmacéuticos

6.1 Lista de excipientes

Polvo: L-arginina, ácido fosfórico, polisorbato 20.
Disolvente: agua para inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Metalyse es incompatible con soluciones de dextrosa para perfusión intravenosa.

6.3 Período de validez

Período de validez del envase para la venta: 2 años.

Solución reconstituida

Se ha demostrado una estabilidad química y física, en condiciones de uso, de hasta 24 horas a 30° C.

Desde un 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, no deben ser superiores a 24 horas a 2 - 8° C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30° C. Mantener el envase en el embalaje exterior.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Vial de vidrio tipo I de 20 ml, con tapón de goma gris recubierto (B2-42) y cierre de vial con dispositivo de reconstitución integrado de polietileno, conteniendo polvo para solución inyectable.

Jeringa de polipropileno de 10 ml precargada con 10



Ficha técnica Metalyse 10.000 unidades

ml de agua para inyectables para la reconstitución

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Metalyse debe reconstituirse añadiendo el volumen total de agua para inyectables de la jeringa precargada al vial conteniendo el polvo para inyectable.

1. Asegurar que se ha elegido el tamaño del vial adecuado según el peso corporal del paciente:

2. Verificar que el cierre del vial está todavía intacto.
3. Retirar el cierre del vial y conectar inmediatamente la jeringa precargada al cierre Luer del Bioset.
4. Activar presionando hacia abajo la jeringa conectada hasta que un "click" confirme el acoplamiento.
5. Añadir el agua para inyectables al interior del vial empujando el émbolo de la jeringa hacia abajo lentamente para evitar la formación de espuma.
6. Reconstituir agitando suavemente.
7. La preparación reconstituida es una solución transparente, incolora o de color amarillo claro. Solo debe ser administrada una solución transparente y sin partículas.

Categoría de peso corporal del paciente (kg)	Volumen correspondiente de solución reconstituida (ml)	Tenecteplasa (U)	Tenecteplasa (mg)
< 60	6	6.000	30
≥ 60 a < 70	7	7.000	35
≥ 70 a < 80	8	8.000	40
≥ 80 a < 90	9	9.000	45
≥ 90	10	10.000	50

8. Inmediatamente antes de administrar la solución, invertir el vial con la jeringa todavía insertada, de forma que la jeringa se encuentre debajo del vial.
9. Retirar con la jeringa el volumen adecuado de solución reconstituida de Metalyse, según el peso del paciente.
10. Desconectar la jeringa del vial.
11. Metalyse debe administrarse al paciente por vía intravenosa, en aproximadamente 10 segundos. No debe administrarse en un circuito conteniendo dextrosa.
12. Debe desecharse la cantidad de solución no utilizada.

7. Titular de la autorización de comercialización

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

8. Número(s) del registro comunitario de medicamentos

EU/1/00/169/003

9. Fecha de la primera autorización/renovación de la autorización

23 de Febrero de 2001



Referencias

1. Keyt BA, Paoni NF, Refino CJ, Berleau L, Nguyen H, Chow A, et al. A faster-acting and more potent form of tissue plasminogen activator. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91:3670-3674.
2. Cannon CP, Gibson CM, McCabe CH, Adgey AAJ, Schweiger MJ, Sequeira RF, et al. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. *Circulation*. 1998;98:2805-2814.
3. TNKase™ (Tenecteplase) full prescribing information.
4. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet*. 1999;354:716-722.
5. Cannon CP. Overcoming thrombolytic resistance. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1395-1402.
6. Gardell SJ. The search for the ideal thrombolytic agent: maximize the benefit and minimize the risk. *Toxicol Pathol*. 1993;21:190-198.
7. Benedict CR, Refino CJ, Keyt BA, Pakala R, Paoni NF, Thomas GR, et al. New variant of human tissue plasminogen activator (TPA) with enhanced efficacy and lower incidence of bleeding compared with recombinant human TPA. *Circulation*. 1995;92:3032-3040.
8. Data on file, Genentech, Inc.
9. Barron HV, Fox NL, Berioli S, Danays T, Li X, Wang-Clow F, et al. A comparison of intracranial hemorrhage rates in patients treated with rtPA and tPA-TNK: impact of gender, age and low body weight. *Circulation*. 1999;100(18 suppl 1):I-1.
10. Van de Werf F, Cannon CP, Luyten A, Houbracken K, McCabe CH, Berioli S, et al. Safety assessment of single-bolus administration of TNK tissue-plasminogen activator in acute myocardial infarction: the ASSENT-1 trial. *Am Heart J*. 1999;137:786-791.
10. Van de Werf FJ. The ideal fibrinolytic: can drug design improve clinical results? *Eur Heart J*. 1999;20:1452-1458.
12. Bovill EG, Terrin ML, Stump DC, Berke AD, Frederick M, Collen D, et al. Hemorrhagic events during therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator, heparin, and aspirin for acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), phase II trial. *Ann Intern Med*. 1991;115:256-265.
13. Bennett WF, Paoni NF, Keyt BA, Botstein D, Jones AJS, Presta L, et al. High resolution analysis of functional determinants on human tissue-type plasminogen activator. *J Biol Chem*. 1991;266:5191-5201.
14. Paoni NF, Keyt BA, Refino CJ, Chow AM, Nguyen HV, Berleau LT, et al. A slow clearing, fibrin-specific, PAI-1 resistant variant of t-PA (T103N, KHRR 296-299 AAAA). *Thromb Haemost*. 1993;70:307-312.
15. Refino CJ, Paoni NF, Keyt BA, Pater CS, Badillo JM, Wurm FM, et al. A variant of t-PA (T103N, KHRR 296-299 AAAA) that, by bolus, has increased potency and decreased systemic activation of plasminogen. *Thromb Haemost*. 1993;70:313-319.
16. Guzzetta AW, Basa LJ, Hancock WS, Keyt BA, Bennett WF. Identification of carbohydrate structures in glycoprotein peptide maps by the use of LC/MS with selected ion extraction with special reference to tissue plasminogen activator and a glycosylation variant produced by site directed mutagenesis. *Anal Chem*. 1993;65:2953-2962.
17. Smalling RW. Pharmacological and clinical impact of the unique molecular structure of a new plasminogen activator. *Eur Heart J*. 1997;18(suppl F):F11-F16.
18. Collen D, Stassen J-M, Yasuda T, Refino C, Paoni N, Keyt B, et al. Comparative thrombolytic properties of tissue-type plasminogen activator and of a plasminogen activator inhibitor-1-resistant glycosylation variant, in a combined arterial and venous thrombosis model in the dog. *Thromb Haemost*. 1994;72:98-104.
19. Fitzgerald DJ, Wright F, FitzGerald GA. Increased thromboxane biosynthesis during coronary thrombolysis: evidence that platelet activation and thromboxane A₂ modulate the response to tissue-type plasminogen activator in vivo. *Circ Res*. 1989;65:83-94.
20. Eisenberg PR. Procoagulant effects of fibrinolytic agents. In: Sobel BE, Collen D, eds. *Coronary Thrombolysis in Perspective*. New York, NY: Marcel Dekker Inc, 1993:77-99.
21. Collen D. Fibrin-selective thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Circulation*. 1996;93:857-865.



Referencias

22. Torr SR, Nachowiak DA, Fujii S, Sobel BE. "Plasminogen steal" and clot lysis. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:1085-1090.
23. Cannon CP, McCabe CH, Gibson CM, Ghali M, Sequeira RF, McKendall GR, et al. TNK-tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10A dose-ranging trial. *Circulation*. 1997;95:351-356.
24. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT, Alexander B, Marble SJ, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*. 1996;93:879-888.
25. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Adgey AAJ, Schweiger MJ, Sequeira RF, et al. Weight-adjusted dosing of TNK-tissue plasminogen activator and its relation to angiographic outcomes in the Thrombolysis in Myocardial Infarction 10B trial. *Am J Cardiol*. 1999;84:976-980.
26. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329:673-682.
27. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1997;337:1118-1123.
28. Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ, Barron HV, Breen T, Rundle AC, et al. Risk for intracranial hemorrhage after tissue plasminogen activator treatment for acute myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 1998;129:597-604.
29. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI.2: a factorial randomized trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet*. 1990;336:65-71.
30. Bode C, Smalling RW, Berg G, Burnett C, Lorch G, Kalbfleisch JM, et al, for the RAPID II Investigators. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1996;94:891-898.