

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Metalyse 8 000 unità polvere e solvente per soluzione iniettabile  
Metalyse 10 000 unità polvere e solvente per soluzione iniettabile

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Metalyse 8 000 unità polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 8 000 unità (40 mg) di tenecteplase.  
Ogni siringa preriempita contiene 8 mL di solvente.

### Metalyse 10 000 unità polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 10 000 unità (50 mg) di tenecteplase.  
Ogni siringa preriempita contiene 10 mL di solvente.

La soluzione ricostituita contiene 1 000 unità (5 mg) di tenecteplase per mL.

Il titolo di tenecteplase è espresso in unità (U) utilizzando un riferimento standard che è specifico per tenecteplase e non è paragonabile alle unità utilizzate per altri agenti trombolitici.

Tenecteplase è un attivatore del plasminogeno fibrino-specifico prodotto in una linea di cellule ovariche di criceto cinese mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

La polvere è di colore da bianco a bianco sporco.  
Il solvente è limpido e incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Metalyse è indicato negli adulti per il trattamento trombolitico dell'infarto miocardico sospetto con sopraslivellamento persistente del tratto ST o recente blocco di branca sinistra entro 6 ore dall'insorgenza dei sintomi dell'infarto miocardico acuto (IMA).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Metalyse deve essere prescritto da medici esperti nell'utilizzo del trattamento trombolitico e che dispongano delle attrezzature necessarie per monitorare tale uso.

Il trattamento con Metalyse dovrebbe essere iniziato il prima possibile dall'insorgenza dei sintomi.

Metalyse deve essere somministrato sulla base del peso corporeo, con una dose massima di 10 000 unità (50 mg di tenecteplase). Il volume necessario per somministrare la dose corretta può essere calcolato dal seguente schema:

Classe di peso corporeo (kg)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)	Corrispondente volume della soluzione ricostituita (mL)
< 60	6 000	30	6
da ≥ 60 a < 70	7 000	35	7
da ≥ 70 a < 80	8 000	40	8
da ≥ 80 a < 90	9 000	45	9
≥ 90	10 000	50	10

Per i dettagli, vedere paragrafo 6.6: Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

#### *Anziani (≥ 75 anni)*

Metalyse deve essere somministrato con cautela agli anziani (≥ 75 anni) a causa di un rischio maggiore di sanguinamento (vedere le informazioni sul sanguinamento al paragrafo 4.4 e sullo studio STREAM al paragrafo 5.1).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Metalyse nei bambini (età inferiore a 18 anni) non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Terapia aggiuntiva

La terapia antitrombotica aggiuntiva con inibitori delle piastrine ed anticoagulanti deve essere somministrata in accordo alle attuali linee guida di trattamento relative alla gestione dei pazienti con infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST.

Per l'intervento coronarico, vedere paragrafo 4.4.

Eparina non frazionata ed enoxaparina sono state utilizzate come terapia antitrombotica aggiuntiva negli studi clinici con Metalyse.

L'acido acetilsalicilico deve essere somministrato il prima possibile dopo l'insorgenza dei sintomi e continuato come trattamento cronico, se non controindicato.

#### Modo di somministrazione

La soluzione ricostituita deve essere somministrata per via endovenosa e deve essere utilizzata immediatamente. La soluzione ricostituita è una soluzione limpida da incolore a leggermente gialla.

La dose necessaria deve essere somministrata come singolo bolo endovenoso in circa 10 secondi.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o alla gentamicina (una traccia residua dal processo produttivo). Se tuttavia il trattamento con tenecteplase si ritiene necessario, devono essere immediatamente disponibili idonee strutture per la rianimazione in caso di necessità.

Inoltre, Metalyse è controindicato nei seguenti casi, perché la terapia trombolitica è associata ad un più elevato rischio di sanguinamento:

- Significativi disturbi emorragici in corso o negli ultimi 6 mesi
- Pazienti che ricevono un trattamento anticoagulante orale efficace, per es. warfarin sodico (INR > 1,3) (vedere paragrafo 4.4, sottoparagrafo “Sanguinamento”)
- Qualsiasi storia di danno al sistema nervoso centrale (ossia neoplasia, aneurisma, intervento chirurgico intracranico o spinale)
- Diatesi emorragica nota
- Ipertensione grave non controllata
- Interventi chirurgici maggiori, biopsia di un organo parenchimale o trauma significativo negli ultimi 2 mesi (questo comprende qualsiasi trauma associato al presente IMA)
- Trauma recente alla testa o al cranio
- Rianimazione cardiopolmonare prolungata (> 2 minuti) nelle ultime 2 settimane
- Pericardite acuta e/o endocardite batterica subacuta
- Pancreatite acuta
- Grave disfunzione epatica, comprese insufficienza epatica, cirrosi, ipertensione portale (varici esofagee) ed epatite attiva
- Ulcera peptica attiva
- Aneurisma arterioso e malformazione venosa/arteriosa nota
- Neoplasia con aumentato rischio di sanguinamento
- Qualsiasi storia nota di ictus emorragico o di ictus di origine sconosciuta
- Storia nota di ictus ischemico o di attacco ischemico transitorio nei 6 mesi precedenti
- Demenza

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego**

##### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

##### Intervento coronarico

Se è programmato un Intervento Coronarico Percutaneo (PCI) primario in accordo alle attuali linee guida di trattamento, tenecteplase non deve essere somministrato (vedere paragrafo 5.1 studio ASSENT-4).

I pazienti che non possono essere sottoposti a PCI primario entro un’ora come raccomandato dalle linee guida e che ricevono tenecteplase come trattamento primario di ricanalizzazione coronarica devono essere trasferiti immediatamente ad una struttura idonea all’intervento coronarico per l’angiografia e per l’intervento coronarico aggiuntivo tempestivo entro 6-24 ore o prima se indicato dal punto di vista clinico (vedere paragrafo 5.1 studio STREAM).

##### Sanguinamento

La complicanza più comunemente riscontrata durante la terapia con tenecteplase è il sanguinamento. L’uso concomitante di terapia anticoagulante con eparina può contribuire al sanguinamento. Poiché la fibrina subisce una lisi durante la terapia con tenecteplase, può verificarsi sanguinamento nella sede di una recente puntura. Pertanto la terapia trombolitica richiede un’attenzione particolare per tutte le possibili sedi in cui può verificarsi un sanguinamento (incluse le sedi di inserzione del catetere, le sedi di puntura arteriosa e venosa, le sedi di incannulamento e le sedi di puntura da ago). Durante il trattamento con tenecteplase occorre evitare l’uso di cateteri rigidi come pure di iniezioni intramuscolari e la manipolazione non essenziale del paziente.

Sono state osservate più frequentemente emorragie in sede di iniezione e occasionalmente sanguinamento genitourinario e gengivale.

Nel caso si verifichi grave sanguinamento, in particolare emorragia cerebrale, la somministrazione concomitante di eparina deve essere interrotta immediatamente. Si deve considerare la somministrazione di protamina se è stata somministrata eparina entro 4 ore prima dell'insorgenza del sanguinamento. Per i pochi pazienti che non hanno risposto a queste misure conservative, può essere indicato un uso prudente di prodotti di trasfusione. La trasfusione di crioprecipitato, plasma fresco congelato e piastrine deve essere considerata con una rivalutazione clinica e di laboratorio dopo ogni somministrazione. Con l'infusione di crioprecipitato è auspicabile un livello target di fibrinogeno pari a 1 g/L. Come ultima alternativa sono disponibili agenti antifibrinolitici. Nelle condizioni seguenti, il rischio della terapia con tenecteplase può aumentare e deve essere pesato rispetto i benefici attesi:

- Pressione sistolica > 160 mm Hg, vedere paragrafo 4.3
- Malattia cerebrovascolare
- Sanguinamento gastrointestinale o genitourinario recente (negli ultimi 10 giorni)
- Alta probabilità di trombo cardiaco sinistro, per esempio in caso di stenosi mitralica con fibrillazione atriale
- Qualsiasi iniezione intramuscolare recente nota (negli ultimi 2 giorni)
- Età avanzata, ossia pazienti di età superiore a 75 anni
- Basso peso corporeo < 60 kg
- Pazienti che assumono anticoagulanti orali: l'uso di Metalyse può essere preso in considerazione qualora la dose o il tempo intercorso dall'ultima assunzione del trattamento anticoagulante ne rendano improbabile l'efficacia residua e qualora appropriato/i test dell'attività anticoagulante per il/i prodotto/i interessato/i non mostrino un'attività clinicamente rilevante sul sistema della coagulazione (per es. INR ≤ 1,3 per gli antagonisti della vitamina K o altro/i test rilevante/i per altri anticoagulanti orali rientrano nel rispettivo limite superiore di normalità).

#### Aritmie

La trombolisi coronarica può indurre aritmie associate alla riperfusione. Le aritmie da riperfusione possono portare ad arresto cardiaco, possono essere pericolose per la vita e richiedere l'uso di terapie antiaritmiche convenzionali. Si raccomanda di tenere disponibile una terapia antiaritmica per bradicardia e/o tachiaritmie ventricolari (pacemaker, defibrillatore) quando viene somministrato tenecteplase.

#### Antagonisti del GPIIb/IIIa

L'uso concomitante degli antagonisti del GPIIb/IIIa aumenta il rischio di sanguinamento.

#### Ipersensibilità/risomministrazione

Non è stata osservata alcuna formazione continua di anticorpi verso la molecola di tenecteplase dopo il trattamento. Tuttavia non c'è esperienza sistematica con la risomministrazione di tenecteplase. È necessaria cautela nella somministrazione di tenecteplase a persone con ipersensibilità nota (diversa dalla reazione anafilattica) al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti o alla gentamicina (una traccia residua dal processo produttivo). Nel caso si verifichi una reazione anafilattoide, l'iniezione deve essere interrotta immediatamente e deve essere iniziata una terapia appropriata. In ogni caso tenecteplase non deve essere risomministrato prima di aver valutato i livelli dei fattori emostatici quali fibrinogeno, plasminogeno e alfa2-antiplasmina.

#### Popolazione pediatrica

L'uso di Metalyse nei bambini (età inferiore a 18 anni) non è raccomandato per la mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi formali d'interazione con tenecteplase e altri medicinali comunemente somministrati a pazienti con IMA. Tuttavia, l'analisi dei dati di più di 12 000 pazienti trattati durante la fase I, II e III non ha rivelato alcuna interazione clinicamente rilevante con medicinali comunemente utilizzati nei pazienti con IMA e utilizzati contemporaneamente a tenecteplase.

##### Medicinali che influenzano la coagulazione/la funzione delle piastrine

Il rischio di sanguinamento prima, durante o dopo la terapia con tenecteplase può aumentare con l'uso di medicinali che influenzano la coagulazione o che alterano la funzione delle piastrine (per esempio ticlopidina, clopidogrel, LMWH).

L'uso concomitante degli antagonisti del GPIIb/IIIa aumenta il rischio di sanguinamento.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso di Metalyse in donne in gravidanza sono in numero limitato.

I dati non clinici ottenuti con tenecteplase hanno mostrato sanguinamento con mortalità secondaria delle madri dovuto all'attività farmacologica nota del principio attivo e in alcuni casi si sono verificati aborto e riassorbimento del feto (gli effetti sono stati osservati solo con la somministrazione ripetuta della dose). Tenecteplase non è considerato teratogeno (vedere paragrafo 5.3).

Il beneficio del trattamento deve essere valutato rispetto ai rischi potenziali in caso di infarto miocardico durante la gravidanza.

##### Allattamento

Non è noto se tenecteplase sia escreto nel latte materno.

Occorre prestare cautela quando Metalyse è somministrato a donne in allattamento e deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento nelle prime 24 ore successive alla somministrazione di Metalyse.

##### Fertilità

Non sono disponibili dati clinici né studi non clinici sulla fertilità per tenecteplase (Metalyse).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non pertinente.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

L'emorragia è un effetto indesiderato molto comune associato all'uso di tenecteplase. L'emorragia è principalmente superficiale nel sito di iniezione. Comunemente si osservano ecchimosi ma solitamente non richiedono nessun trattamento specifico. In pazienti che hanno avuto un ictus (inclusa emorragia intracranica) ed altri episodi di grave sanguinamento sono state riportate morte ed invalidità permanente.

##### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse di seguito elencate sono riportate in accordo alla frequenza ed alla classificazione per sistemi e organi.

I raggruppamenti per frequenza sono definiti in accordo alla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), molto raro ( $< 1/10\ 000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

La tabella 1 riporta la frequenza delle reazioni avverse.

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa
Disturbi del sistema immunitario	
Raro	Reazione anafilattoide (compresi eruzione cutanea, orticaria, broncospasmo, edema della laringe)
Patologie del sistema nervoso	
Non comune	Emorragia intracranica (quale emorragia cerebrale, ematoma cerebrale, ictus emorragico, trasformazione emorragica di ictus, ematoma intracranico, emorragia subaracnoidea) compresi sintomi associati quali sonnolenza, afasia, emiparesi, convulsioni
Patologie dell'occhio	
Non comune	Emorragia dell'occhio
Patologie cardiache	
Non comune	Aritmie da ripercussione (quali asistole, aritmia idioventricolare accelerata, aritmia, extrasistoli, fibrillazione atriale, blocco atrioventricolare da primo grado a completo, bradicardia, tachicardia, aritmia ventricolare, fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare) si verificano in stretta relazione temporale al trattamento con tenecteplase.
Raro	Emorragia pericardica
Patologie vascolari	
Molto comune	Emorragia
Raro	Embolia (embolizzazione trombotica)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune	Epistassi
Raro	Emorragia polmonare
Patologie gastrointestinali	
Comune	Emorragia gastrointestinale (quali emorragia gastrica, emorragia di ulcera gastrica, emorragia rettale, ematemesi, melena, emorragia della bocca)
Non comune	Emorragia retroperitoneale (quale ematoma retroperitoneale)
Non nota	Nausea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Ecchimosi
Patologie renali e urinarie	
Comune	Emorragia urogenitale (quali ematuria, emorragia delle vie urinarie)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Emorragia in sede di iniezione, emorragia in sede di puntura
Esami diagnostici	
Raro	Pressione arteriosa diminuita
Non nota	Temperatura corporea aumentata
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	
Non nota	Embolia adiposa che può portare alle corrispondenti conseguenze negli organi coinvolti

Come con altri agenti trombolitici, sono stati riportati, come conseguenze di un infarto miocardico e/o della somministrazione di trombolitici, i seguenti eventi:

- molto comune: ipotensione, disturbi della frequenza e del ritmo cardiaco, angina pectoris
- comune: ischemia ricorrente, insufficienza cardiaca, infarto miocardico, shock cardiogeno, pericardite, edema polmonare
- non comune: arresto cardiaco, incompetenza della valvola mitrale, versamento pericardico, trombosi venosa, tamponamento cardiaco, rottura del miocardio
- raro: embolia polmonare.

Questi eventi cardiovascolari possono essere pericolosi per la vita e possono portare alla morte.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

Nel caso di sovradosaggio, ci può essere un aumentato rischio di sanguinamento.

### Terapia

Nel caso di prolungato sanguinamento grave, si può considerare una terapia di sostituzione (plasma, piastrine), vedere anche paragrafo 4.4.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici, enzimi, codice ATC: B01A D11

### Meccanismo d'azione

Tenecteplase è un attivatore ricombinante del plasminogeno fibrino-specifico che deriva dal t-PA nativo tramite modifiche in tre punti della struttura della proteina. Si lega alla componente di fibrina del trombo (coagulo di sangue) e converte selettivamente il plasminogeno legato al trombo in plasmina, che a sua volta degrada la matrice di fibrina del trombo. Tenecteplase ha una più alta fibrinospecificità e una maggiore resistenza all'inattivazione da parte del suo inibitore endogeno (PAI-1) rispetto al t-PA nativo.

### Effetti farmacodinamici

Dopo la somministrazione di tenecteplase, sono stati osservati un consumo dose-dipendente di  $\alpha$ 2-antiplasmina (l'inibitore in fase fluida della plasmina) e un conseguente aumento del livello di formazione della plasmina sistemica. Questa osservazione è coerente con l'effetto previsto di attivazione del plasminogeno. In studi comparativi, una riduzione inferiore al 15% del fibrinogeno e una riduzione inferiore al 25% del plasminogeno sono state osservate nei soggetti trattati con la dose massima di tenecteplase (10 000 U, corrispondenti a 50 mg), mentre alteplase ha causato una diminuzione di circa il 50% dei livelli di fibrinogeno e plasminogeno. A 30 giorni non è stata rilevata una formazione di anticorpi clinicamente rilevante.

## Efficacia e sicurezza clinica

I dati di pervietà emersi dagli studi angiografici di fase I e II suggeriscono che tenecteplase, somministrato come singolo bolo endovenoso, è efficace in maniera dose-dipendente nel dissolvere il coagulo di sangue nell'arteria correlata all'infarto nei pazienti con IMA in corso.

### ASSENT-2

Uno studio su vasta scala sulla mortalità (ASSENT-2) in circa 17 000 pazienti ha mostrato che tenecteplase è terapeuticamente equivalente ad alteplase nel ridurre la mortalità (6,2% per entrambi i trattamenti a 30 giorni, limite superiore dell'IC 95% per il rapporto di rischio relativo di 1,124) e che l'utilizzo di tenecteplase è associato ad una incidenza significativamente minore di sanguinamenti non intracranici (26,4% vs. 28,9%,  $p = 0,0003$ ). Questo si traduce in una necessità significativamente inferiore di trasfusioni (4,3% vs. 5,5%,  $p = 0,0002$ ). L'emorragia intracranica si è verificata nello 0,93% e nello 0,94% dei casi trattati rispettivamente con tenecteplase ed alteplase.

La pervietà coronarica e i limitati dati sugli esiti clinici hanno mostrato che i pazienti con IMA sono stati trattati con successo anche oltre 6 ore dall'insorgenza della sintomatologia.

### ASSENT-4

Lo studio ASSENT-4 PCI è stato disegnato per dimostrare se, in 4 000 pazienti con infarti miocardici estesi, il pretrattamento con una dose intera di tenecteplase e concomitante bolo singolo fino a 4 000 UI di eparina non frazionata somministrato prima del PCI primario da effettuarsi tra 60 e 180 minuti potesse portare a risultati migliori rispetto al solo PCI primario. Lo studio è stato terminato anticipatamente con 1 667 pazienti randomizzati a causa della mortalità numericamente superiore nel gruppo del PCI facilitato trattato con tenecteplase. Il verificarsi dell'endpoint primario, endpoint composito di morte o shock cardiogeno o insufficienza cardiaca congestizia entro 90 giorni, era significativamente maggiore nel gruppo trattato con lo schema in valutazione di tenecteplase seguito da un immediato PCI di routine: 18,6% (151/810) rispetto a 13,4% (110/819) nel gruppo sottoposto solo a PCI,  $p = 0,0045$ . Questa differenza significativa fra i gruppi per l'endpoint primario a 90 giorni si manifestava già in ospedale ed a 30 giorni.

Numericamente, tutti i componenti dell'endpoint clinico composito erano a favore del regime con solo PCI: morte: 6,7% vs. 4,9%  $p = 0,14$ ; shock cardiogeno: 6,3% vs. 4,8%  $p = 0,19$ ; insufficienza cardiaca congestizia: 12,0% vs. 9,2%  $p = 0,06$  rispettivamente. Gli endpoint secondari di re-infarto e di rivascolarizzazione ripetuta del vaso target erano significativamente aumentati nel gruppo pretrattato con tenecteplase: re-infarto: 6,1% vs. 3,7%  $p = 0,0279$ ; rivascolarizzazione ripetuta del vaso target: 6,6% vs. 3,4%  $p = 0,0041$ . I seguenti eventi avversi si sono verificati più frequentemente con la somministrazione di tenecteplase prima del PCI: emorragia intracranica: 1% vs. 0%  $p = 0,0037$ ; ictus: 1,8% vs. 0%  $p < 0,0001$ ; sanguinamenti maggiori: 5,6% vs. 4,4%  $p = 0,3118$ ; sanguinamenti minori: 25,3% vs. 19,0%  $p = 0,0021$ ; trasfusioni di sangue: 6,2% vs. 4,2%  $p = 0,0873$ ; improvvisa chiusura del vaso: 1,9% vs. 0,1%  $p = 0,0001$ .

### Studio STREAM

Lo studio STREAM è stato disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza di una strategia farmaco-invasiva rispetto ad una strategia di PCI primario standard in pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST entro 3 ore dall'insorgenza dei sintomi, non in grado di sottoporsi a PCI primario entro un'ora dal primo contatto medico. La strategia farmaco-invasiva consisteva nel trattamento fibrinolitico precoce con tenecteplase in bolo e una terapia aggiuntiva antiaggregante e anticoagulante seguita da angiografia entro 6-24 ore o intervento coronarico di salvataggio.

La popolazione dello studio era costituita da 1 892 pazienti randomizzati tramite un sistema interattivo di risposta vocale. L'endpoint primario, composito di morte o shock cardiogeno o insufficienza cardiaca congestizia o re-infarto entro 30 giorni, è stato osservato nel 12,4% (116/939) del braccio farmaco-invasivo rispetto al 14,3% (135/943) del braccio PCI primario (rischio relativo 0,86 (0,68-1,09)).

I singoli componenti dell'endpoint primario composito per la strategia farmaco-invasiva rispetto al PCI primario rispettivamente sono stati osservati con le seguenti frequenze:

	<b>Farmaco-invasivo (n = 944)</b>	<b>PCI primario (n = 948)</b>	<b>p</b>
Composito di morte, shock, insufficienza cardiaca congestizia, re-infarto	116/939 (12,4%)	135/943 (14,3%)	0,21
Mortalità per tutte le cause	43/939 (4,6%)	42/946 (4,4%)	0,88
Shock cardiogeno	41/939 (4,4%)	56/944 (5,9%)	0,13
Insufficienza cardiaca congestizia	57/939 (6,1%)	72/943 (7,6%)	0,18
Re-infarto	23/938 (2,5%)	21/944 (2,2%)	0,74
Mortalità cardiaca	31/939 (3,3%)	32/946 (3,4%)	0,92

L'incidenza osservata dei sanguinamenti non ICH maggiori e minori è stata simile in entrambi i gruppi:

	<b>Farmaco-invasivo (n = 944)</b>	<b>PCI primario (n = 948)</b>	<b>p</b>
Sanguinamento non ICH maggiore	61/939 (6,5%)	45/944 (4,8%)	0,11
Sanguinamento non ICH minore	205/939 (21,8%)	191/944 (20,2%)	0,40

Incidenza di ictus totali ed emorragia intracranica

	<b>Farmaco-invasivo (n = 944)</b>	<b>PCI primario (n = 948)</b>	<b>p</b>
Ictus totali (tutti i tipi)	15/939 (1,6%)	5/946 (0,5%)	0,03*
Emorragia intracranica	9/939 (0,96%)	2/946 (0,21%)	0,04**
Emorragia intracranica dopo modifica del protocollo a metà della dose in pazienti $\geq 75$ anni:	4/747 (0,5%)	2/758 (0,3%)	0,45

\* Le incidenze in entrambi i gruppi sono quelle attese nei pazienti con STEMI trattati con fibrinolitici o PCI primario (come osservato negli studi precedenti).

\*\* l'incidenza nel gruppo farmaco-invasivo è quella attesa per la fibrinolisi con tenecteplase (come osservato negli studi precedenti).

Dopo la riduzione a metà dose di tenecteplase nei pazienti  $\geq 75$  anni, non si sono verificate ulteriori emorragie intracraniche (0 pazienti su 97) (IC 95%: 0,3-3,7) rispetto all'8,1% (3 pazienti su 37) (IC 95%: 1,7-21,9) prima della riduzione della dose. I limiti dell'intervallo di confidenza delle incidenze osservate prima e dopo la riduzione si sovrappongono.

In pazienti  $\geq 75$  anni, l'incidenza osservata dell'endpoint primario composito di efficacia per la strategia farmaco-invasiva e per il PCI primario è stata come segue: prima della riduzione della dose 11/37 (29,7%) (IC 95%: 15,9-47,0) rispetto a 10/32 (31,3%) (IC 95%: 16,1-50,0), dopo la riduzione della dose: 25/97 (25,8%) (IC 95%: 17,4-35,7) rispetto a 25/88 (24,8%) (IC 95%: 19,3-39,0). In entrambi i gruppi, i limiti dell'intervallo di confidenza delle incidenze osservate prima e dopo la riduzione si sovrappongono.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento e distribuzione

Tenecteplase è una proteina ricombinante somministrata per via endovenosa che attiva il plasminogeno.

Dopo somministrazione con bolo endovenoso di 30 mg di tenecteplase in pazienti con infarto miocardico acuto, la concentrazione plasmatica di tenecteplase stimata inizialmente era pari a  $6,45 \pm 3,60 \mu\text{g/mL}$  (media  $\pm$  SD). La fase di distribuzione rappresenta dal  $31\% \pm 22\%$  al  $69\% \pm 15\%$  (media  $\pm$  SD) dell'AUC totale dopo somministrazione di intervalli di dosi da 5 a 50 mg.

I dati sulla distribuzione nei tessuti sono stati ottenuti da studi nel ratto con tenecteplase radiomarcato. Tenecteplase si distribuisce principalmente nel fegato. Non è noto se e in quale percentuale tenecteplase si leghi alle proteine plasmatiche nell'uomo. Il tempo medio di residenza (MRT) nel corpo è circa 1 ora e il volume di distribuzione medio ( $\pm$  SD) allo stato stazionario (Vss) variava da  $6,3 \pm 2 \text{ L}$  a  $15 \pm 7 \text{ L}$ .

#### Biotrasformazione

Tenecteplase è eliminato dal compartimento sanguigno attraverso il legame a recettori specifici nel fegato dove viene catabolizzato a piccoli peptidi. Il legame con i recettori epatici è tuttavia ridotto rispetto al t-PA nativo, con conseguente prolungamento dell'emivita.

#### Eliminazione

Dopo iniezione di tenecteplase come singolo bolo endovenoso in pazienti con infarto miocardico acuto, l'antigene di tenecteplase mostra un'eliminazione bifasica dal plasma. Non c'è dose-dipendenza della clearance di tenecteplase nell'intervallo di dosaggio terapeutico. L'emivita iniziale, dominante, è di  $24 \pm 5,5$  minuti (media  $\pm$  SD), che è 5 volte più lunga rispetto al t-PA nativo. L'emivita terminale è di  $129 \pm 87$  minuti e la clearance plasmatica è di  $119 \pm 49 \text{ mL/minuto}$ .

Con l'aumento del peso corporeo si ha un moderato aumento della clearance di tenecteplase e con l'avanzare dell'età si ha una leggera diminuzione della clearance. In generale le donne mostrano una clearance minore rispetto agli uomini, ma ciò può essere spiegato dal peso corporeo generalmente minore nelle donne.

#### Linearità/Non linearità

L'analisi della linearità della dose basata sull'AUC ha suggerito che tenecteplase mostra una farmacocinetica non lineare nell'intervallo di dosi studiato, ossia da 5 a 50 mg.

#### Compromissione renale ed epatica

Poiché l'eliminazione di tenecteplase avviene attraverso il fegato, non si prevede che la disfunzione renale ne influenzi la farmacocinetica. Questo è anche supportato da dati negli animali. Tuttavia l'effetto della disfunzione renale ed epatica sulla farmacocinetica di tenecteplase nell'uomo non è stato studiato in modo specifico. Di conseguenza non esistono indicazioni per l'aggiustamento della dose di tenecteplase in pazienti con insufficienza epatica e renale grave.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Nel ratto, nel coniglio e nel cane la somministrazione di una singola dose endovenosa ha mostrato solamente alterazioni reversibili dose-dipendenti dei parametri di coagulazione con emorragia locale in sede di iniezione, che sono state considerate come una conseguenza dell'effetto farmacodinamico di tenecteplase. Studi di tossicità a dosi multiple nel ratto e nel cane hanno confermato le osservazioni sopra citate, ma la durata dello studio si è limitata a due settimane per la formazione di anticorpi contro la proteina umana tenecteplase, che ha portato all'anafilassi.

Dati di sicurezza farmacologica nella scimmia cynomolgus hanno mostrato una riduzione della pressione arteriosa seguita da variazioni dell'ECG, verificatesi tuttavia ad esposizioni che erano considerevolmente più elevate rispetto all'esposizione clinica.

Tenendo conto dell'indicazione e della somministrazione di una singola dose nell'uomo, i test di tossicità della riproduzione si sono limitati ad uno studio di embriotossicità nel coniglio, come specie sensibile. Tenecteplase ha provocato la morte di tutte le cucciolate durante il periodo centrale dell'organogenesi. Quando tenecteplase è stato somministrato durante i periodi centrale o finale dell'organogenesi le madri hanno mostrato sanguinamento vaginale il giorno successivo alla prima dose. Mortalità secondaria è stata osservata 1-2 giorni più tardi. Non sono disponibili dati sul periodo fetale.

Non sono attese mutagenicità e cancerogenicità per questa classe di proteine ricombinanti e prove di genotossicità e di cancerogenicità non sono state necessarie.

Non si è osservata irritazione locale del vaso sanguigno dopo somministrazione della formulazione finale di tenecteplase per via endovenosa, endoarteriosa o paravenosa.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Polvere

Arginina  
Acido fosforico concentrato  
Polisorbato 20  
Traccia residua dal processo produttivo: gentamicina

#### Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Metalyse è incompatibile con soluzioni di glucosio per infusione.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Validità del prodotto confezionato per la vendita

3 anni

#### Soluzione ricostituita

È stata dimostrata una stabilità chimica e fisica durante l'uso per 24 ore a 2-8 °C e per 8 ore a 30 °C.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente. Se non utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione d'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e generalmente non devono superare le 24 ore a 2-8 °C.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C. Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere il paragrafo 6.3.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

### Metalyse 8 000 unità polvere e solvente per soluzione iniettabile

Flaconcino di vetro di tipo I da 20 mL, con tappo in gomma grigia (B2-42) e cappuccio a strappo riempito con polvere per soluzione iniettabile. Ogni flaconcino contiene 40 mg di tenecteplase.  
Siringa preriempita in plastica da 10 mL con 8 mL di solvente.  
Adattatore sterile per flaconcino.

### Metalyse 10 000 unità polvere e solvente per soluzione iniettabile

Flaconcino di vetro di tipo I da 20 mL, con tappo in gomma grigia (B2-42) e cappuccio a strappo riempito con polvere per soluzione iniettabile. Ogni flaconcino contiene 50 mg di tenecteplase.  
Siringa preriempita in plastica da 10 mL con 10 mL di solvente.  
Adattatore sterile per flaconcino.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Metalyse deve essere ricostituito aggiungendo l'intero volume di solvente dalla siringa preriempita al flaconcino contenente la polvere per soluzione iniettabile.

1. Assicurarsi che sia stata scelta la dimensione del flaconcino appropriato a seconda del peso corporeo del paziente.

Classe di peso corporeo (kg)	Volume della soluzione ricostituita (mL)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)
< 60	6	6 000	30
da ≥ 60 a < 70	7	7 000	35
da ≥ 70 a < 80	8	8 000	40
da ≥ 80 a < 90	9	9 000	45
≥ 90	10	10 000	50

2. Controllare che il cappuccio del flaconcino sia ancora intatto.
3. Rimuovere il cappuccio a strappo dal flaconcino.
4. Aprire la parte superiore dell'adattatore per flaconcino. Rimuovere il cappuccio della siringa preriempita contenente il solvente. Quindi avvitare immediatamente e saldamente la siringa preriempita all'adattatore per flaconcino e introdurre il tappo del flaconcino nel mezzo con la punta dell'adattatore per flaconcino.
5. Aggiungere il solvente nel flaconcino spingendo lo stantuffo della siringa lentamente verso il basso per evitare il formarsi di schiuma.
6. Tenere la siringa attaccata all'adattatore per flaconcino e ricostituire agitando delicatamente.
7. La soluzione iniettabile ricostituita si presenta come una soluzione limpida da incolore a giallo pallido. La soluzione deve essere utilizzata solo se si presenta limpida e priva di particelle.
8. Immediatamente prima di somministrare la soluzione, capovolgere il flaconcino con la siringa ancora attaccata, di modo che la siringa si trovi sotto il flaconcino.
9. Prelevare il volume adeguato di soluzione ricostituita di Metalyse nella siringa, a seconda del peso corporeo del paziente.
10. Svitare la siringa dall'adattatore per flaconcino.
11. Una preesistente linea endovenosa può essere utilizzata per la somministrazione di Metalyse solo con soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Nessun altro medicinale deve essere aggiunto alla soluzione iniettabile.
12. Metalyse deve essere somministrato al paziente per via endovenosa in circa 10 secondi. Non deve essere somministrato in una linea contenente glucosio, poiché Metalyse è incompatibile con soluzione di glucosio.
13. La linea deve essere lavata dopo l'iniezione di Metalyse per una corretta somministrazione.
14. La soluzione ricostituita non utilizzata deve essere eliminata.

In alternativa, la ricostituzione può essere effettuata con un ago, invece che con l'adattatore del flaconcino incluso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Germania

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Metalyse 8 000 unità polvere e solvente per soluzione iniettabile

EU/1/00/169/005

Metalyse 10 000 unità polvere e solvente per soluzione iniettabile

EU/1/00/169/006

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 23 febbraio 2001

Data del rinnovo più recente: 23 febbraio 2006

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E  
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Birkendorfer Strasse 65  
88397 Biberach/Riss  
Germania

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Birkendorfer Strasse 65  
88397 Biberach/Riss  
Germania

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Parigi  
Francia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE  
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED  
EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.