

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Metalyse 8.000 unidades. Pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

Metalyse 8.000 unidades

1 frasco para injetáveis contém 8.000 unidades (40 mg) de tenecteplase.

1 seringa pré-carregada contém 8 ml de água para injetáveis.

A solução reconstituída contém 1.000 unidades (5 mg) de tenecteplase por ml.

A potência do tenecteplase é expressa em (U) utilizando-se para tal um padrão de referência que é específico do tenecteplase, não sendo comparável com as unidades utilizadas para os outros agentes trombolíticos.

O tenecteplase é um ativador do plasminogénico específico da fibrina produzido em linhas celulares do ovário do hamster chinês por tecnologia de ADN recombinante.

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

O pó é de cor branca a esbranquiçada. A preparação reconstituída é uma solução transparente e incolor a ligeiramente amarelada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Metalyse é indicado em adultos para o tratamento trombolítico da suspeita de enfarte do miocárdio com supradesnivelamento persistente do segmento ST ou Bloqueio de Ramo esquerdo recente nas 6 horas subsequentes ao início dos sintomas de enfarte agudo do miocárdio (EAM).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Metalyse deverá ser prescrito por médicos com experiência de utilização de terapêutica trombolítica e possuidores de equipamento que permita a monitorização da mesma.

A terapêutica com Metalyse deverá ser iniciada o mais precocemente possível após o início dos sintomas.

O Metalyse deve ser administrado com base no peso corporal, com uma dose máxima na ordem de 10.000 unidades (50 mg de tenecteplase). O volume correto da dose a administrar pode ser calculado através do seguinte esquema:

Categoria de peso corporal do doente (kg)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)	Volume correspondente de solução reconstituída (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

Para mais detalhes, ver secção 6.6: Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Doentes idosos (> 75 anos)

Metalyse deve ser administrado com precaução em doentes idosos (≥ 75 anos) devido ao risco aumentado de hemorragia (ver informação sobre hemorragia na secção 4.4 e no Estudo STREAM na secção 5.1).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Metalyse em crianças (com idade inferior a 18 anos) não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

A dose necessária deve ser administrada através de um bólus único intravenoso durante um período de aproximadamente 10 segundos.

Uma via intravenosa preexistente pode ser utilizada para a administração do Metalyse apenas em solução de 0,9% de cloreto de sódio. Metalyse é incompatível com a solução de dextrose.

Não deve ser adicionado qualquer outro medicamento à solução injetável.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Terapêutica concomitante

A terapêutica trombolítica concomitante com antiagregantes plaquetários e anticoagulantes deve ser administrada de acordo com as atuais diretrizes de tratamento mais relevantes para o tratamento de doentes com enfarte de miocárdio com elevação do segmento ST.

Para intervenção coronária consultar a secção 4.4.

A heparina não fracionada e enoxaparina foram utilizadas como terapêutica trombolítica concomitante em estudos clínicos com Metalyse.

O ácido acetilsalicílico deve ser administrado logo que possível após o início dos sintomas e continuado ao longo do tratamento, exceto se contraindicado.

4.3 Contraindicações

Metalyse não deve ser administrado a doentes com história de reação anafilática (isto é, potencialmente fatal) a qualquer um dos seus constituintes (isto é, tenecteplase ou qualquer um dos excipientes) ou à gentamicina (um vestígio residual do processo de fabrico). Se, ainda assim, o

tratamento com Metalyse for considerado necessário, deverá garantir-se a possibilidade de aceder imediatamente a meios de ressuscitação, em caso de necessidade.

Além disso, devido ao facto da terapêutica trombolítica estar associada a um elevado risco de hemorragia, o Metalyse está contraindicado nas situações seguintes:

- Perturbação hemorrágica significativa quer presente, quer nos últimos 6 meses
- Doentes sob terapêutica anticoagulante oral eficaz, por exemplo, varfarina sódica (INR > 1,3) (ver secção 4.4, subsecção “Hemorragia”)
- Qualquer história de lesão do Sistema Nervoso Central (neoplasia, aneurisma, cirurgia intracraniana ou espinal)
- Diátese hemorrágica conhecida
- Hipertensão grave não controlada
- Grandes cirurgias, biópsia de um órgão parênquimatoso, ou traumatismo significativo durante os últimos 2 meses (o que inclui qualquer traumatismo associado com o atual EAM)
- Traumatismo craniano recente
- Ressuscitação cardiopulmonar prolongada (> 2 minutos) durante as 2 últimas semanas
- Pericardite aguda e/ou endocardite bacteriana subaguda
- Pancreatite aguda
- Alteração hepática grave, incluindo insuficiência hepática, cirrose, hipertensão portal (varizes esofágicas) e hepatite ativa
- Úlcera péptica ativa
- Aneurisma arterial e malformação arterio/venosa conhecida
- Neoplasias com elevado risco hemorrágico
- Qualquer história de acidente vascular cerebral hemorrágico ou acidente vascular cerebral de origem desconhecida
- História conhecida de acidente vascular cerebral isquémico ou acidente isquémico transitório nos últimos 6 meses
- Demência

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Intervenção coronária

Se ICP primária estiver programada de acordo com as diretrizes de tratamento relevantes atuais, o tenecteplase não deve ser administrado, (ver secção 5.1 Estudo ASSENT-4).

Os doentes que não podem ser submetidos a IPC primária no prazo de uma hora conforme recomendado pelas orientações e que façam terapêutica com tenecteplase como tratamento primário para recanalização coronária devem ser transferidos o mais rapidamente possível para um centro com capacidade de intervenção coronária para a realização de angiografia e intervenção coronária adjuvante atempadas, no prazo de 6 - 24 horas ou menos, se clinicamente indicado (ver secção 5.1 Estudo STREAM).

Hemorragia

A complicação registada com maior frequência no decurso da terapêutica com tenecteplase consiste em hemorragia. A administração concomitante de terapêutica anticoagulante com heparina poderá contribuir para a hemorragia. Dado que no decurso da terapêutica com tenecteplase se observa lise da fibrina, poderá registar-se uma hemorragia num local de punção recente. Por conseguinte, a terapêutica trombolítica exige uma atenção cuidadosa a todos os potenciais locais de hemorragia (entre eles locais de introdução de cateteres, locais de punção arterial e venosa, locais de desbridamento de locais de punção por agulha). Durante o tratamento com tenecteplase, deverá evitar-se a utilização de cateteres rígidos, bem como a administração de injeções intramusculares e uma manipulação desnecessária do doente.

Foram observadas frequentemente hemorragias no local da injeção e, ocasionalmente hemorragias genitourinárias e gengivais.

Caso ocorram hemorragias graves, em especial hemorragia cerebral, deve interromper-se de imediato a administração concomitante de heparina. A administração de protamina é uma hipótese a considerar no caso de ter sido administrada heparina no espaço das últimas 4 horas antes do início da hemorragia. Nos poucos doentes que não respondem a estas medidas conservadoras, poderá estar indicada uma utilização judiciosa de produtos de transfusão. Deverá considerar-se a transfusão de crioprecipitado, de plasma fresco congelado e de plaquetas, com reavaliação clínica e laboratorial após cada administração. Com a perfusão de crioprecipitado, é desejável um valor alvo de fibrinogénio de 1 g/l. Como última alternativa, encontram-se disponíveis agentes antifibrinolíticos. Nas seguintes condições, os riscos da terapêutica com tenecteplase podem aumentar, devendo ser avaliada a relação com os benefícios antecipados:

- Tensão arterial sistólica > 160 mm Hg
- Doença cerebrovascular
- Hemorragias gastrintestinais ou genitourinárias recentes (durante os últimos 10 dias)
- Elevada possibilidade de trombo do coração esquerdo, e.g., estenose mitral com fibrilhação auricular
- Qualquer injeção intramuscular recente de que se tenha conhecimento (nos últimos 2 dias)
- Idade avançada, ou seja, mais de 75 anos de idade
- Baixo peso corporal < 60 kg
- Doentes a receber terapêutica anticoagulante oral: A administração de Metalyse poderá ser considerada quando a dosagem ou o período de tempo decorrido desde a última toma da terapêutica anticoagulante torne improvável a existência de uma eficácia residual e se os resultados do(s) teste(s) de coagulação apropriado(s) relativos à medicação em causa revelarem que não há qualquer ação clinicamente relevante no sistema de coagulação (por exemplo, INR ≤ 1,3 para antagonistas da vitamina K ou se os resultados de outros testes relevantes para outros anticoagulantes orais estiverem dentro do respetivo limite superior do normal).

Arritmias

A trombólise coronária poderá dar origem a arritmias associadas à reperfusão. Quando se procede à administração de tenecteplase, recomenda-se que esteja disponível terapêutica antiarrítmica destinada a situações de bradicardia e/ou taquiarritmia ventricular (pacemaker, desfibrilhador).

Antagonistas da GPIIb/IIIa

A utilização concomitante de antagonistas da GPIIb/IIIa aumenta o risco de hemorragia.

Hipersensibilidade / /Readministração

Após o tratamento não foi observada qualquer formação sustentada de anticorpos contra tenecteplase. No entanto, não existe qualquer experiência sistemática relativa à readministração de tenecteplase. A administração de tenecteplase a pessoas com outro tipo de hipersensibilidade conhecida (que não uma reação anafilática à substância ativa, a qualquer excipiente ou à gentamicina (um vestígio residual do processo de fabrico) deve ser feita com precaução. Se ocorrer uma reação anafilatoide, a injeção deverá ser interrompida de imediato e iniciada a terapêutica adequada. Em nenhuma circunstância se deverá proceder à re-administração de tenecteplase antes da avaliação de fatores hemostáticos tais como o fibrinogénio, plasminogénio e alfa2-antiplasmina.

População pediátrica

Metalyse não é recomendado para crianças com idade inferior a 18 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram efetuados quaisquer estudos formais com o tenecteplase e outros medicamentos habitualmente administrados a doentes com EAM. Todavia, a análise dos dados relativos a mais de 12 000 doentes com EAM tratados concomitantemente com tenecteplase, durante as fases I, II e III, não revelou quaisquer interações medicamentosas clinicamente significativas.

Os medicamentos que afetam a coagulação, ou os que alteram a função plaquetária (como, por exemplo, ticlopidina, clopidogrel, heparina de baixo peso molecular), podem aumentar o risco de hemorragia, durante e após a terapêutica com tenecteplase.

A utilização concomitante de antagonistas da GPIIb/IIIa aumenta o risco de hemorragia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados existentes sobre a utilização do Metalyse em mulheres grávidas são limitados. Os dados não clínicos com tenecteplase revelaram hemorragia com mortalidade secundária de fêmeas progenitoras devido à conhecida ação farmacológica da substância ativa e em alguns casos ocorreram aborto e reabsorção do feto (estes efeitos foram observados apenas em caso de administração de dose repetida). O tenecteplase não é considerado teratogénico (ver secção 5.3).

É necessário avaliar os benefícios do tratamento relativamente aos potenciais riscos em caso de enfarte do miocárdio durante a gravidez

Aleitamento

Não se conhece se o tenecteplase é excretado no leite humano. A amamentação deverá ser descontinuada no decurso das primeiras 24 horas subsequentes à terapêutica trombolítica.

Fertilidade

Não há dados clínicos ou estudos não clínicos disponíveis sobre os efeitos do tenecteplase (Metalyse) na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A hemorragia é um efeito indesejável muito frequentemente associado ao uso do tenecteplase. O tipo de hemorragia é predominantemente superficial, no local da injeção. Observa-se equimose com frequência, mas esta não exige, habitualmente, qualquer ação específica. Foram participados casos de morte e incapacidade permanente em doentes que desenvolveram acidente vascular cerebral (incluindo hemorragia intracraniana) e outros episódios hemorrágicos graves.

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas a seguir apresentadas estão classificadas por frequência e classes de sistemas de órgãos. As frequências indicadas têm a seguinte definição: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$), desconhecidas (não puderam ser calculadas a partir dos dados disponíveis).

A Tabela 1 apresenta a frequência das reações adversas

Classe de sistema de órgãos	Reação adversa
Doenças do sistema imunitário	
Raras	Reação do tipo anafilactóide (incluindo erupção cutânea, urticária, broncospasmo e edema da laringe),
Doenças do sistema nervoso	
Pouco frequentes	Hemorragia intracraniana (tal como hemorragia cerebral, hematoma cerebral, acidente vascular cerebral hemorrágico, acidente vascular cerebral com transformação hemorrágica, hematoma intracraniano, hemorragia subaracnoidea) incluindo sintomas associados, como sonolência, afasia, hemiparesia, convulsões
Afeções oculares	
Pouco frequentes	Hemorragia ocular
Cardiopatias	
Pouco frequentes	Arritmias de reperfusão (tal como assístole, ritmo idioventricular acelerado, arritmia, extrasístoles, fibrilhação auricular, bloqueio auriculo-ventricular de 1º grau a completo, bradicardia, taquicardia, arritmia ventricular, fibrilhação ventricular, taquicardia ventricular) ocorreram numa relação temporal estreita com o tratamento com tenecteplase. Arritmias de reperfusão podem levar a paragem cardíaca, que pode pôr a vida em risco e pode requerer o uso de terapêuticas antiarrítmicas convencionais.
Raras	Hemopericárdio
Vasculopatias	
Muito frequentes	Hemorragia
Raras	Embolismo (embolismo trombótico)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Frequentes	Epistaxe
Raras	Hemorragia pulmonar
Doenças gastrointestinais	
Frequentes	Hemorragia gastrointestinal (tal como hemorragia gástrica, úlcera gástrica hemorrágica, hemorragia retal, hematémese, melenas, hemorragia oral)
Pouco frequentes	Hemorragia retroperitoneal (tal como hematoma retroperitoneal)
Desconhecidas	Náuseas, vômitos
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	Equimoses
Doenças renais e urinárias	
Frequentes	Hemorragia urogenital (tal como hematuria, hemorragia do trato urinário)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Hemorragia no local de administração ou da punção
Exames complementares de diagnóstico	
Raras	Diminuição da pressão arterial
Desconhecidas	Aumento da temperatura corporal
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Desconhecidas	Embolização de gordura que pode conduzir às correspondentes consequências nos órgãos afetados

À semelhança do que se verifica com outros agentes trombolíticos, os efeitos que se enumeram de seguida foram notificados como sequelas de enfarte do miocárdio e/ou de administração de trombolíticos:

- muito frequentes (>1/10): hipotensão, perturbações da frequência cardíaca e do ritmo cardíaco, angina de peito
- frequentes (>1/100, <1/10): isquemia recorrente, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, choque cardiogénico, pericardite, edema pulmonar
- pouco frequentes (>1/1 000, <1/100): paragem cardíaca, incompetência da válvula mitral, derrame pericárdico, trombose venosa, tamponamento cardíaco, rutura miocárdica
- raras (>1/10 000, <1/1 000): embolismo pulmonar

Estes acidentes cardiovasculares podem ser potencialmente fatais e provocar a morte.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Anexo V.

4.9 Sobredosagem

Na eventualidade de sobredosagem pode ocorrer um risco aumentado de hemorragia. No caso de hemorragia grave e prolongada pode ser considerada terapêutica de substituição (plasma, plaquetas), ver também secção 4.4.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico:

Agentes antitrombóticos, código ATC: B01A D11

Mecanismo de ação

O tenecteplase é um ativador recombinante do plasminogénico específico da fibrina que deriva do t-PA natural através da modificação de três locais da estrutura da proteína. Liga-se ao componente fibrínico do trombo (coágulo sanguíneo) e converte seletivamente o plasminogénio ligado ao trombo em plasmina que degrada a matriz de fibrina do trombo. O tenecteplase possui uma elevada especificidade para a fibrina e uma enorme resistência à inativação pelo seu inibidor endógeno (PAI-1) comparativamente com o t-PA natural.

Efeitos farmacodinâmicos

Após administração de tenecteplase, foi observado um consumo dose dependente de α 2-antiplasmina (fase fluída do inibidor da plasmina), com consequente aumento do nível de plasmina sistémica. Esta observação é consistente com o efeito desejado da ativação do plasminogénio. Em estudos comparativos foi observada uma diminuição inferior a 15% de fibrinogénio e uma diminuição inferior a 25% de plasminogénio em doentes tratados com a dose máxima de tenecteplase (10 000 U - correspondente a 50 mg), enquanto que o alteplase promoveu uma diminuição de aproximadamente 50% dos níveis de fibrinogénio e plasminogénio. Não foi observada formação de anticorpos aos 30 dias clinicamente significativa.

Eficácia e segurança clínicas

Dados de permeabilidade das fases I e II de estudos angiográficos sugerem que o tenecteplase administrado em bólus único intravenoso a doentes com enfarte agudo do miocárdio é eficaz na dissolução de coágulos sanguíneos das artérias relacionadas com o enfarte.

ASSENT-2

Um ensaio de larga escala de mortalidade (ASSENT 2) em aproximadamente 17 000 doentes demonstrou que o tenecteplase é terapeuticamente equivalente ao alteplase na redução da mortalidade (6,2% para ambos os tratamentos a 30 dias, limite superior do IC de 95% para a relação de risco relativo de 1,124) e, que o uso de tenecteplase está associado a uma incidência significativamente mais baixa de hemorragias extracranianas (26,4% vs 28,9%, $p=0,0003$). Isto conduz a uma necessidade significativamente mais baixa de transfusões sanguíneas (4,3% vs 5,5%, $p=0,0002$). A hemorragia intracraniana ocorreu numa proporção de 0,93% vs 0,94% para o tenecteplase e alteplase, respetivamente.

Dados de permeabilidade coronária e de evolução clínica limitados mostraram que os doentes com EAM foram tratados com êxito após as 6 horas seguintes ao início dos sintomas.

ASSENT-4

O estudo ASSENT-4 PCI foi desenhado de modo a demonstrar se, em 4000 doentes com enfarte de miocárdio, o pré-tratamento concomitante de dose total de tenecteplase e bólus único de heparina não fracionada até 4,000 UI, antes da intervenção coronária percutânea (PCI), a ser realizada até 60 a 180 minutos, conduzia a melhores resultados que PCI isolada. O ensaio foi prematuramente terminado com 1667 doentes randomizados devido a uma mortalidade numérica superior no grupo PCI a receber tenecteplase. A ocorrência do objetivo primário, uma conjugação de morte ou choque cardiogénico ou insuficiência cardíaca congestiva em 90 dias, foi significativamente superior no grupo a receber a terapêutica em estudo de tenecteplase seguida imediatamente de PCI de rotina: 18,6% (151/810) comparativamente com 13,4% (110/819) no grupo a fazer apenas PCI, $p=0,0045$. Esta diferença significativa entre os grupos para o objetivo primário aos 90 dias já se verificava no hospital e ao fim de 30 dias.

Em números absolutos todos os componentes do objetivo clínico composto eram a favor do regime PCI isolado: morte: 6.7% vs. 4.9% $p=0.14$; choque cardiogénico: 6.3% vs. 4.8% $p=0.19$; insuficiência cardíaca congestiva: 12.0% vs. 9.2% $p=0.06$ respetivamente. Os objetivos secundários, reenfarte e revascularização repetida dos vasos alvo, foram significativamente superiores no grupo pré-tratado com tenecteplase: reenfarte: 6.1% vs. 3.7% $p=0.0279$; revascularização repetida dos vasos alvo: 6.6% vs. 3.4% $p=0.0041$. Os seguintes efeitos adversos ocorreram mais frequentemente com tenecteplase administrado anteriormente ao PCI: hemorragia intracraniana: 1% vs. 0% $p=0.0037$; acidente vascular cerebral: 1.8% vs. 0% $p<0.0001$; hemorragias major: 5.6% vs. 4.4% $p=0.3118$; hemorragias minor: 25.3% vs. 19.0% $p=0.0021$; transfusões sanguíneas: 6.2% vs. 4.2% $p=0.0873$; obstrução abrupta dos vasos: 1.9% vs. 0.1% $p=0.0001$.

Estudo STREAM

O estudo STREAM foi desenhado para avaliar a eficácia e segurança de uma estratégia fármaco-invasiva versus uma estratégia de ICP primária em doentes com enfarte do miocárdio agudo com elevação do segmento ST dentro de 3 horas após o aparecimento dos sintomas, sem possibilidade de serem submetidos a ICP primária dentro de uma hora após o primeiro contacto médico. A estratégia fármaco-invasiva consistiu no tratamento fibrinolítico precoce com tenecteplase e terapêutica antiplaquetária e anticoagulante adicional, seguidos de angiografia no prazo de 6-24 horas ou intervenção coronária de emergência.

A população do estudo consistiu em 1.892 doentes distribuídos aleatoriamente. O *endpoint* primário, uma combinação de morte ou choque cardiogénico ou insuficiência cardíaca congestiva ou reenfarte, no período de 30 dias, foi observado em 12,4% (116/939) dos doentes do braço fármaco-invasivo *versus* 14,3% (135/943) dos doentes do braço de ICP primária (risco relativo de 0,86 (0,68-1,09)).

Os componentes individuais do *endpoint* primário combinado para a estratégia fármaco-invasiva *versus* a estratégia de ICP primária, foram observados, respetivamente, com as seguintes frequências:

	Fármaco-invasiva (n=944)	ICP primária (n=948)	p
Combinação de morte, choque, insuficiência cardíaca congestiva, reenfarte	116/939 (12,4%)	135/943 (14,3%)	0,21
Mortalidade por qualquer causa	43/939 (4,6%)	42/946 (4,4%)	0,88
Choque cardiogénico	41/939 (4,4%)	56/944 (5,9%)	0,13
Insuficiência cardíaca congestiva	57/939 (6,1%)	72/943 (7,6%)	0,18
Reenfarte	23/938 (2,5%)	21/944 (2,2%)	0,74
Mortalidade cardíaca	31/939 (3,3%)	32/946 (3,4%)	0,92

A incidência observada de hemorragias não intracranianas *major* e *minor* foi semelhante em ambos os grupos:

	Fármaco-invasiva (n=944)	ICP primária (n=948)	p
Hemorragia não intracraniana <i>major</i>	61/939 (6,5%)	45/944 (4,8%)	0,11
Hemorragia não intracraniana <i>minor</i>	205/939 (21,8%)	191/944 (20,2%)	0,40

Incidência total de AVC e hemorragia intracraniana

	Fármaco-invasiva (n=944)	ICP primária (n=948)	p
AVC total (todos os tipos)	15/939 (1,6%)	5/946 (0,5%)	0,03*
Hemorragia intracraniana	9/939 (0,96%)	2/946 (0,21%)	0,04**
Hemorragia intracraniana após correção do protocolo para metade dose em doentes ≥ 75 anos:	4/747 (0,5%)	2/758 (0,3%)	0,45

* a incidência em ambos os grupos é a expectável em doentes com enfarte do miocárdio agudo com elevação do segmento ST tratados com fibrinolíticos ou ICP primária (tal como observado em estudos anteriores).

** a incidência no grupo da estratégia fármaco-invasiva é a expectável na fibrinólise com tenecteplase (tal como observado em estudos anteriores).

Após a redução da dose de tenecteplase para metade em doentes ≥ 75 anos, não foram observadas mais ocorrências de hemorragia intracraniana (0 de 97 doentes) (IC 95%: 0.0 -3.7) *versus* 8.1% (3 de 37 doentes) (IC 95%: 1.7- 21.9) antes da redução da dose. Os limites do intervalo de confiança da incidência observada antes e após a redução da dose sobrepõem-se.

Em doentes ≥ 75 anos, a incidência do *endpoint* primário combinado para a estratégia fármaco-invasiva e a estratégia de ICP primária foi a seguinte: antes da redução da dose 11/37 (29,7%) (IC 95%: 15,9- 47,0) *versus* 10/32 (31,3%) (IC 95%: 16,1-50,0), após redução da dose: 25/97 (25,8%) (IC 95%: 17,4-35,7) *versus* 25/88 (24,8%) (IC 95%: 19,3-39,0). Em ambos os grupos os limites do intervalo de confiança da incidência observada antes e após a redução da dose sobrepõem-se.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e distribuição

O tenecteplase é uma proteína recombinante, administrada intravenosamente, que ativa o plasminogénio.

Após administração intravenosa em bólus de 30 mg de tenecteplase a doentes com enfarte agudo do miocárdio, a concentração plasmática de tenecteplase inicialmente calculada foi de $6,45 \pm 3,60$ $\mu\text{g/ml}$ (média \pm DP). A fase de distribuição representa entre $31\% \pm 22\%$ e $69\% \pm 15\%$ (média \pm DP) da AUC total após a administração de doses entre 5 mg e 50 mg.

Os dados sobre a distribuição tecidual foram obtidos em estudos efetuados em ratos com tenecteplase marcado radioativamente. O principal órgão onde o tenecteplase se distribui é o fígado. Desconhece-se se tenecteplase se liga às proteínas plasmáticas em humanos. O tempo médio de residência (TMR) no organismo é de aproximadamente 1 hora e o volume médio (\pm DP) de distribuição no estado estacionário (Vss) variou entre $6,3 \pm 2$ L e 15 ± 7 L.

Biotransformação

O tenecteplase é eliminado da circulação através da ligação a recetores específicos localizados no fígado, seguido por catabolismo de pequenos péptidos. A ligação aos recetores hepáticos é, no entanto, diminuta comparativamente ao t-PA natural, resultando numa semivida prolongada.

Eliminação

Após administração única intravenosa em bólus de tenecteplase a doentes com enfarte agudo do miocárdio, o antigénio tenecteplase exibe uma eliminação plasmática bifásica. Na dose terapêutica não se regista qualquer dependência de dose de tenecteplase. A semi-vida inicial, predominante, é de $24 \pm 5,5$ (média \pm DP) min., o que é 5 vezes superior à do t-PA natural. A semi-vida terminal é de 129 ± 87 min e a clearance plasmática é de 119 ± 49 ml/min.

Um maior peso corporal resulta num aumento moderado da clearance do tenecteplase e uma idade mais avançada tem como resultado uma ligeira diminuição da clearance. Em geral, a mulher exibe uma clearance inferior à do homem, o que pode ser explicado pelo seu peso normalmente mais baixo.

Linearidade/Não-Linearidade

A análise da linearidade da dose tendo como base a AUC sugeriu que o tenecteplase apresenta uma farmacocinética não linear no intervalo de doses estudado, isto é, entre 5 mg e 50 mg.

Compromisso renal e hepático

Uma vez que a eliminação do tenecteplase é realizada através do fígado, não é expectável que o compromisso renal afete a sua farmacocinética. Esta assunção é também suportada por dados de estudos efetuados em animais. No entanto, o efeito da disfunção renal e hepática sobre a farmacocinética do tenecteplase em humanos não foi estudado de forma específica.

Consequentemente, não há qualquer orientação para o ajuste posológico do tenecteplase em doentes com insuficiência hepática e renal grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Da administração de uma dose intravenosa única a ratos, coelhos e cães resultaram apenas alterações reversíveis e dependentes da dose, dos parâmetros de coagulação, com hemorragia no local da injeção, que foi considerado ser uma consequência do efeito farmacodinâmico do tenecteplase. Os estudos de toxicidade de dose múltipla em ratos e cães confirmaram as observações acima mencionadas, mas a

duração do estudo foi limitada a duas semanas pela formação de anticorpos à proteína humana, tenecteplase, que resultou em anafilaxia.

Os dados relativos à segurança farmacológica em macacos *cynomolgus* revelaram uma redução da tensão arterial, seguida por alterações do ECG, embora estas alterações tenham ocorrido após exposições consideravelmente superiores à exposição clínica.

Relativamente à indicação e administração de dose única em humanos, os testes de toxicidade de reprodução limitaram-se a estudos de embriotoxicidade no coelho, como espécie sensível. Tenecteplase induziu mortes totais das crias durante o período meso-embrionário. A administração de tenecteplase durante o período embrionário médio a tardio em estudos efetuados em mães animais associou-se a hemorragia vaginal no dia subsequente à primeira administração. Observou-se mortalidade secundária 1 a 2 dias mais tarde. Não se encontram disponíveis dados referentes ao período fetal.

A mutagenicidade e carcinogenicidade não são esperadas com esta classe de proteínas recombinantes e não foi necessário realizar testes de genotoxicidade e carcinogenicidade.

Após a administração intravenosa, intra-arterial ou paravenosa da formulação final do tenecteplase não se observou qualquer irritação local do vaso sanguíneo.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó:

L-arginina
Ácido fosfórico
Polissorbato 20.

Solvente:

Água para preparações injetáveis.

6.2 Incompatibilidades

O Metalyse é incompatível com soluções de dextrose para perfusão.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade da embalagem de venda

2 anos

Solução reconstituída:

A estabilidade química e física foi demonstrada até 24 horas a 2-8° C e até 8 horas a 30° C.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente após a reconstituição. Caso não seja utilizado de imediato, as condições e tempo de armazenamento anteriores ao seu uso são da responsabilidade do utilizador, não devendo ser normalmente superiores a 24 horas a 2-8° C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30° C. Manter o recipiente dentro da embalagem exterior.

Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro tipo I de 20 ml, com uma rolha de borracha cinzenta revestida (B2-42) e uma cápsula tipo “flip-off” com o pó para solução injectável.

Seringa de plástico de 10 ml pré-carregada com 8 ml de água para injetáveis para a reconstituição.

Adaptador esterilizado para frasco para injetáveis.

Agulha esterilizada descartável.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O Metalyse deve ser reconstituído através da adição do volume completo de água para injetáveis contido na seringa pronta a usar no frasco contendo o pó para injeção.

1. Assegurar que o tamanho apropriado do frasco é escolhido de acordo com o peso corporal do doente.

Categoria de peso corporal do doente (kg)	Volume correspondente de solução reconstituída (ml)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (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

2. Verificar se a cápsula do frasco se encontra ainda intacta.
3. Remover a cápsula tipo “flip-off” do frasco.
4. Remover a proteção da seringa. A seguir enroscar imediatamente a seringa pré-cheia no adaptador do frasco e perfurar o centro da tampa do frasco com o espigão do adaptador do frasco.
5. Adicionar a água para injetáveis ao frasco, premindo lentamente o êmbolo da seringa de modo a evitar que se forme espuma.
6. Reconstituir agitando suavemente.
7. A preparação reconstituída transforma-se numa solução transparente, de incolor a amarelo pálido. Apenas uma solução límpida sem partículas deve ser utilizada.
8. Inverter o frasco com a seringa ainda acoplada, de modo a que a seringa fique por baixo do frasco.
9. Transferir o volume adequado de solução reconstituída de Metalyse para a seringa, com base no peso corporal do doente.
10. Retirar a seringa do adaptador do frasco.
11. O Metalyse deve ser administrado ao doente por via intravenosa durante cerca de 10 segundos. Este medicamento não deve ser administrado através de uma via que contenha dextrose.
12. Qualquer solução não utilizada deve ser inutilizada.

Alternativamente a reconstituição pode ser efetuada com a agulha incluída.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/169/005

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de fevereiro de 2001
Data da última renovação: 23 fevereiro 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Metalyse 10.000 unidades. Pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

Metalyse 10.000 unidades

1 frasco para injetáveis contém 10.000 unidades (50 mg) de tenecteplase.

1 seringa pré-carregada contém 10 ml de água para injetáveis.

A solução reconstituída contém 1.000 unidades (5 mg) de tenecteplase por ml.

A potência do tenecteplase é expressa em (U) utilizando-se para tal um padrão de referência que é específico do tenecteplase, não sendo comparável com as unidades utilizadas para os outros agentes trombolíticos.

O tenecteplase é um ativador do plasminogénico específico da fibrina produzido em linhas celulares do ovário do hamster chinês por tecnologia de ADN recombinante.

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

O pó é de cor branca a esbranquiçada. A preparação reconstituída é uma solução transparente e incolor a ligeiramente amarelada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Metalyse é indicado em adultos para o tratamento trombolítico da suspeita de enfarte do miocárdio com supradesnivelamento persistente do segmento ST ou Bloqueio de Ramo esquerdo recente nas 6 horas subsequentes ao início dos sintomas de enfarte agudo do miocárdio (EAM).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Metalyse deverá ser prescrito por médicos com experiência de utilização de terapêutica trombolítica e possuidores de equipamento que permita a monitorização da mesma.

A terapêutica com Metalyse deverá ser iniciada o mais precocemente possível após o início dos sintomas.

O Metalyse deve ser administrado com base no peso corporal, com uma dose máxima na ordem de 10 000 unidades (50 mg de tenecteplase). O volume correto da dose a administrar pode ser calculado através do seguinte esquema:

Categoria de peso corporal do doente (kg)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)	Volume correspondente de solução reconstituída (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

Para mais detalhes, ver secção 6.6: Precauções especiais de eliminação e manutenção

Doentes idosos (> 75 anos)

Metalyse deve ser administrado com precaução em doentes idosos (≥ 75 anos) devido ao risco aumentado de hemorragia (ver informação sobre hemorragia na secção 4.4 e no Estudo STREAM na secção 5.1).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Metalyse em crianças (com idade inferior a 18 anos) não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

A dose necessária deve ser administrada através de um bólus único intravenoso durante um período de aproximadamente 10 segundos.

Uma via intravenosa preexistente pode ser utilizada para a administração do Metalyse apenas em solução de 0,9% de cloreto de sódio. Metalyse é incompatível com a solução de dextrose.

Não deve ser adicionado qualquer outro medicamento à solução injetável.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Terapêutica concomitante

A terapêutica trombolítica concomitante com antiagregantes plaquetários e anticoagulantes deve ser administrada de acordo com as atuais diretrizes de tratamento mais relevantes para o tratamento de doentes com enfarte de miocárdio com elevação do segmento ST.

Para intervenção coronária consultar a secção 4.4.

A heparina não fracionada e enoxaparina foram utilizadas como terapêutica trombolítica concomitante em estudos clínicos com Metalyse.

O ácido acetilsalicílico deve ser administrado logo que possível após o início dos sintomas e continuado ao longo do tratamento, exceto se contraíndicado.

4.3 Contraíndicações

Metalyse não deve ser administrado a doentes com história de reação anafilática (isto é, potencialmente fatal) a qualquer um dos seus constituintes (isto é, tenecteplase ou qualquer um dos excipientes) ou à gentamicina (um vestígio residual do processo de fabrico). Se, ainda assim, o

tratamento com Metalyse for considerado necessário, deverá garantir-se a possibilidade de aceder imediatamente a meios de ressuscitação, em caso de necessidade.

Além disso, devido ao facto da terapêutica trombolítica estar associada a um elevado risco de hemorragia, o Metalyse está contra-indicado nas situações seguintes:

- Perturbação hemorrágica significativa quer presente, quer nos últimos 6 meses
- Doentes sob terapêutica anticoagulante oral eficaz, por exemplo, varfarina sódica (INR > 1,3) (ver secção 4.4, subsecção “Hemorragia”) Qualquer história de lesão do Sistema Nervoso Central (neoplasia, aneurisma, cirurgia intracraniana ou espinal)
- Diátese hemorrágica conhecida
- Hipertensão grave não controlada
- Grandes cirurgias, biópsia de um órgão parênquimatoso, ou traumatismo significativo durante os últimos 2 meses (o que inclui qualquer traumatismo associado com o atual EAM)
- Traumatismo craniano recente
- Ressuscitação cardiopulmonar prolongada (> 2 minutos) durante as 2 últimas semanas
- Pericardite aguda e/ou endocardite bacteriana subaguda
- Pancreatite aguda
- Alteração hepática grave, incluindo insuficiência hepática, cirrose, hipertensão portal (varizes esofágicas) e hepatite ativa
- Úlcera péptica ativa
- Aneurisma arterial e malformação arterio/venosa conhecida
- Neoplasias com elevado risco hemorrágico
- Qualquer história de acidente vascular cerebral hemorrágico ou acidente vascular cerebral de origem desconhecida
- História conhecida de acidente vascular cerebral isquémico ou acidente isquémico transitório nos últimos 6 meses
- Demência

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Se ICP primária estiver programada de acordo com as diretrizes de tratamento relevantes atuais, o tenecteplase não deve ser administrado, (ver secção 5.1 Estudo ASSENT-4).

Os doentes que não podem ser submetidos a IPC primária no prazo de uma hora conforme recomendado pelas orientações e que façam terapêutica com tenecteplase como tratamento primário para recanalização coronária devem ser transferidos o mais rapidamente possível para um centro com capacidade de intervenção coronária para a realização de angiografia e intervenção coronária adjuvante atempadas, no prazo de 6 - 24 horas ou menos, se clinicamente indicado (ver secção 5.1 Estudo STREAM).

Hemorragia

A complicação registada com maior frequência no decurso da terapêutica com tenecteplase consiste em hemorragia. A administração concomitante de terapêutica anticoagulante com heparina poderá contribuir para a hemorragia. Dado que no decurso da terapêutica com tenecteplase se observa lise da fibrina, poderá registar-se uma hemorragia num local de punção recente. Por conseguinte, a terapêutica trombolítica exige uma atenção cuidadosa a todos os potenciais locais de hemorragia (entre eles locais de introdução de cateteres, locais de punção arterial e venosa, locais de desbridamento de locais de punção por agulha). Durante o tratamento com tenecteplase, deverá evitar-se a utilização de cateteres rígidos, bem como a administração de injeções intramusculares e uma manipulação desnecessária do doente.

Foram observadas frequentemente hemorragias no local da injeção e, ocasionalmente hemorragias genitourinárias e gengivais.

Caso ocorram hemorragias graves, em especial hemorragia cerebral, deve interromper-se de imediato a administração concomitante de heparina. A administração de protamina é uma hipótese a considerar

no caso de ter sido administrada heparina no espaço das últimas 4 horas antes do início da hemorragia. Nos poucos doentes que não respondem a estas medidas conservadoras, poderá estar indicada uma utilização judiciosa de produtos de transfusão. Deverá considerar-se a transfusão de crioprecipitado, de plasma fresco congelado e de plaquetas, com reavaliação clínica e laboratorial após cada administração. Com a perfusão de crioprecipitado, é desejável um valor alvo de fibrinogénio de 1 g/l. Como última alternativa, encontram-se disponíveis agentes antifibrinolíticos. Nas seguintes condições, os riscos da terapêutica com tenecteplase podem aumentar, devendo ser avaliada a relação com os benefícios antecipados:

- Tensão arterial sistólica > 160 mm Hg
- Doença cerebrovascular
- Hemorragias gastrintestinais ou genitourinárias recentes (durante os últimos 10 dias)
- Elevada possibilidade de trombo do coração esquerdo, e.g., estenose mitral com fibrilhação auricular
- Qualquer injeção intramuscular recente de que se tenha conhecimento (nos últimos 2 dias)
- Idade avançada, ou seja, mais de 75 anos de idade
- Baixo peso corporal < 60 kg
- Doentes a receber terapêutica anticoagulante oral: A administração de Metalyse poderá ser considerada quando a dosagem ou o período de tempo decorrido desde a última toma da terapêutica anticoagulante torne improvável a existência de uma eficácia residual e se os resultados do(s) teste(s) de coagulação apropriado(s) relativos à medicação em causa revelarem que não há qualquer ação clinicamente relevante no sistema de coagulação (por exemplo, INR \leq 1,3 para antagonistas da vitamina K ou se os resultados de outros testes relevantes para outros anticoagulantes orais estiverem dentro do respetivo limite superior do normal).

Arritmias

A trombólise coronária poderá dar origem a arritmias associadas à reperfusão. Quando se procede à administração de tenecteplase, recomenda-se que esteja disponível terapêutica antiarrítmica destinada a situações de bradicardia e/ou taquiarritmia ventricular (pacemaker, desfibrilhador).

Antagonistas da GPIIb/IIIa

A utilização concomitante de antagonistas da GPIIb/IIIa aumenta o risco de hemorragia.

Hipersensibilidade / Readministração

Após o tratamento não foi observada qualquer formação sustentada de anticorpos contra tenecteplase. No entanto, não existe qualquer experiência sistemática relativa à readministração de tenecteplase. A administração de tenecteplase a pessoas com outro tipo de hipersensibilidade conhecida (que não uma reação anafilática) à substância ativa, a qualquer excipiente ou à gentamicina (um vestígio residual do processo de fabrico) deve ser feita com precaução. Se ocorrer uma reação anafilatóide, a injeção deverá ser interrompida de imediato e iniciada a terapêutica adequada. Em nenhuma circunstância se deverá proceder à readministração de tenecteplase antes da avaliação de fatores hemostáticos tais como o fibrinogénio, plasminogénio e alfa2-antiplasmina.

População pediátrica

Metalyse não é recomendado para crianças com idade inferior a 18 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram efetuados quaisquer estudos formais com o tenecteplase e outros medicamentos habitualmente administrados a doentes com EAM. Todavia, a análise dos dados relativos a mais de 12

000 doentes com EAM tratados concomitantemente com tenecteplase, durante as fases I, II e III, não revelou quaisquer interações medicamentosas clinicamente significativas.

Os medicamentos que afetam a coagulação, ou os que alteram a função plaquetária (como, por exemplo, ticlopidina, clopidogrel, heparina de baixo peso molecular), podem aumentar o risco de hemorragia, durante e após a terapêutica com tenecteplase.

A utilização concomitante de antagonistas da GPIIb/IIIa aumenta o risco de hemorragia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados sobre a utilização do Metalyse em mulheres grávidas são limitados.

Os dados não clínicos com tenecteplase revelaram hemorragia com mortalidade secundária de fêmeas progenitoras devido à ação farmacológica conhecida da substância ativa e em alguns casos a ocorreram aborto e reabsorção do feto (estes efeitos foram observados apenas em caso de administração de dose repetida). O tenecteplase não é considerado teratogénico (ver secção 5.3).

É necessário avaliar os benefícios do tratamento relativamente aos potenciais riscos em caso de enfarte do miocárdio durante a gravidez.

Aleitamento

Não se conhece se o tenecteplase é excretado no leite humano. A amamentação deverá ser descontinuada no decurso das primeiras 24 horas subsequentes à terapêutica trombolítica.

Fertilidade

Não há dados clínicos ou estudos não clínicos disponíveis sobre os efeitos do tenecteplase (Metalyse) na fertilidade

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A hemorragia é um efeito indesejável frequentemente associado ao uso do tenecteplase. O tipo de hemorragia é predominantemente superficial, no local da injeção. Observa-se equimose com frequência, mas esta não exige, habitualmente, qualquer ação específica. Foram participados casos de morte e incapacidade permanente em doentes que desenvolveram acidente vascular cerebral (incluindo hemorragia intracraniana) e outros episódios hemorrágicos graves.

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas a seguir apresentadas estão classificadas por frequência e classes de sistemas de órgãos. As frequências indicadas têm a seguinte definição: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$), desconhecidas (não puderam ser calculadas a partir dos dados disponíveis).

A Tabela 1 apresenta a frequência das reações adversas

Classe de sistema de órgãos	Reação adversa
Doenças do sistema imunitário	
Raras	Reação do tipo anafilactóide (incluindo erupção cutânea, urticária, broncospasmo e edema da laringe),
Doenças do sistema nervoso	
Pouco frequentes	Hemorragia intracraniana (tal como hemorragia cerebral, hematoma cerebral, acidente vascular cerebral hemorrágico, acidente vascular cerebral com transformação hemorrágica, hematoma intracraniano, hemorragia subaracnoidea) incluindo sintomas associados, como sonolência, afasia, hemiparesia, convulsões
Afeções oculares	
Pouco frequentes	Hemorragia ocular
Cardiopatias	
Pouco frequentes	Arritmias de reperfusão (tal como assístole, ritmo idioventricular acelerado, arritmia, extrasístoles, fibrilhação auricular, bloqueio auriculo-ventricular de 1º grau a completo, bradicardia, taquicardia, arritmia ventricular, fibrilhação ventricular, taquicardia ventricular) ocorreram numa relação temporal estreita com o tratamento com tenecteplase. Arritmias de reperfusão podem levar a paragem cardíaca, que pode pôr a vida em risco e pode requerer o uso de terapêuticas antiarrítmicas convencionais.
Raras	Hemopericárdio
Vasculopatias	
Muito frequentes	Hemorragia
Raras	Embolismo (embolismo trombótico)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Frequentes	Epistaxe
Raras	Hemorragia pulmonar
Doenças gastrointestinais	
Frequentes	Hemorragia gastrointestinal (tal como hemorragia gástrica, úlcera gástrica hemorrágica, hemorragia retal, hematémese, melenas, hemorragia oral)
Pouco frequentes	Hemorragia retroperitoneal (tal como hematoma retroperitoneal)
Desconhecidas	Náuseas, vômitos
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	Equimoses
Doenças renais e urinárias	
Frequentes	Hemorragia urogenital (tal como hematuria, hemorragia do trato urinário)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Hemorragia no local de administração ou da punção
Exames complementares de diagnóstico	
Raras	Diminuição da pressão arterial
Desconhecidas	Aumento da temperatura corporal
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Desconhecidas	Embolização de gordura que pode conduzir às correspondentes consequências nos órgãos afetados

À semelhança do que se verifica com outros agentes trombolíticos, os efeitos que se enumeram de seguida foram notificados como sequelas de enfarte do miocárdio e/ou de administração de trombolíticos:

- muito frequentes (>1/10): hipotensão, perturbações da frequência cardíaca e do ritmo cardíaco, angina de peito
- frequentes (1/100, <1/10): isquemia recorrente, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, choque cardiogénico, pericardite, edema pulmonar
- pouco frequentes (>1/1 000, <1/100): paragem cardíaca, incompetência da válvula mitral, derrame pericárdico, trombose venosa, tamponamento cardíaco, rutura miocárdica
- raras (>1/10 000, <1/1 000): embolismo pulmonar

Estes acidentes cardiovasculares podem ser potencialmente fatais e provocar a morte.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Anexo V.

4.9 Sobredosagem

Na eventualidade de sobredosagem pode ocorrer um risco aumentado de hemorragia. No caso de hemorragia grave e prolongada pode ser considerada terapêutica de substituição (plasma, plaquetas), ver também secção 4.4.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico:

Agentes antitrombóticos, código ATC: B01A D11

Mecanismo de ação

O tenecteplase é um ativador recombinante do plasminogénico específico da fibrina que deriva do t-PA natural através da modificação de três locais da estrutura da proteína. Liga-se ao componente fibrínico do trombo (coágulo sanguíneo) e converte seletivamente o plasminogénio ligado ao trombo em plasmina que degrada a matriz de fibrina do trombo. O tenecteplase possui uma elevada especificidade para a fibrina e uma enorme resistência à inativação pelo seu inibidor endógeno (PAI-1) comparativamente com o t-PA natural.

Efeitos farmacodinâmicos

Após administração de tenecteplase, foi observado um consumo dose dependente de α 2-antiplasmina (fase fluída do inibidor da plasmina), com conseqüente aumento do nível de plasmina sistémica. Esta observação é consistente com o efeito desejado da ativação do plasminogénio. Em estudos comparativos foi observada uma diminuição inferior a 15% de fibrinogénio e uma diminuição inferior a 25% de plasminogénio em doentes tratados com a dose máxima de tenecteplase (10 000 U - correspondente a 50 mg), enquanto que o alteplase promoveu uma diminuição de aproximadamente 50% dos níveis de fibrinogénio e plasminogénio. Não foi observada formação de anticorpos aos 30 dias clinicamente significativa.

Eficácia e segurança clínicas

Dados de permeabilidade das fases I e II de estudos angiográficos sugerem que o tenecteplase administrado em bólus único intravenoso a doentes com enfarte agudo do miocárdio é eficaz na dissolução de coágulos sanguíneos das artérias relacionadas com o enfarte.

ASSENT-2

Um ensaio de larga escala de mortalidade (ASSENT2) em aproximadamente 17 000 doentes demonstrou que o tenecteplase é terapeuticamente equivalente ao alteplase na redução da mortalidade (6,2% para ambos os tratamentos a 30 dias, limite superior do IC de 95% para a relação de risco relativo de 1,124) e, que o uso de tenecteplase está associado a uma incidência significativamente mais baixa de hemorragias extracranianas (26,4% vs 28,9%, $p=0,0003$). Isto conduz a uma necessidade significativamente mais baixa de transfusões sanguíneas (4,3% vs 5,5%, $p=0,0002$). A hemorragia intracraniana ocorreu numa proporção de 0,93% vs 0,94% para o tenecteplase e alteplase, respetivamente.

Dados de permeabilidade coronária e de evolução clínica limitados mostraram que os doentes com EAM foram tratados com êxito após as 6 horas seguintes ao início dos sintomas.

ASSENT-4

O estudo ASSENT-4 PCI foi desenhado de modo a demonstrar se, em 4000 doentes com enfarte de miocárdio, o pré-tratamento concomitante de dose total de tenecteplase e bólus único de heparina não fracionada até 4,000 UI, antes da intervenção coronária percutânea (PCI), a ser realizada até 60 a 180 minutos, conduzia a melhores resultados que PCI isolada. O ensaio foi prematuramente terminado com 1667 doentes randomizados devido a uma mortalidade numérica superior no grupo PCI a receber tenecteplase. A ocorrência do objetivo primário, uma conjunção de morte ou choque cardiogénico ou insuficiência cardíaca congestiva em 90 dias, foi significativamente superior no grupo a receber a terapêutica em estudo de tenecteplase seguida imediatamente de PCI de rotina: 18,6% (151/810) comparativamente com 13,4% (110/819) no grupo a fazer apenas PCI, $p=0,0045$. Esta diferença significativa entre os grupos para o objetivo primário aos 90 dias já se verificava no hospital e ao fim de 30 dias.

Em números absolutos todos os componentes do objetivo clínico composto eram a favor do regime PCI isolado: morte: 6.7% vs. 4.9% $p=0.14$; choque cardiogénico: 6.3% vs. 4.8% $p=0.19$; insuficiência cardíaca congestiva: 12.0% vs. 9.2% $p=0.06$ respetivamente. Os objetivos secundários, reenfarte e revascularização repetida dos vasos alvo, foram significativamente superiores no grupo pré-tratado com tenecteplase: reenfarte: 6.1% vs. 3.7% $p=0.0279$; revascularização repetida dos vasos alvo: 6.6% vs. 3.4% $p=0.0041$. Os seguintes efeitos adversos ocorreram mais frequentemente com tenecteplase administrado anteriormente ao PCI: hemorragia intracraniana: 1% vs. 0% $p=0.0037$; acidente vascular cerebral: 1.8% vs. 0% $p<0.0001$; hemorragias major: 5.6% vs. 4.4% $p=0.3118$; hemorragias minor: 25.3% vs. 19.0% $p=0.0021$; transfusões sanguíneas: 6.2% vs. 4.2% $p=0.0873$; obstrução abrupta dos vasos: 1.9% vs. 0.1% $p=0.0001$.

Estudo STREAM

O estudo STREAM foi desenhado para avaliar a eficácia e segurança de uma estratégia fármaco-invasiva versus uma estratégia de ICP primária em doentes com enfarte do miocárdio agudo com elevação do segmento ST dentro de 3 horas após o aparecimento dos sintomas, sem possibilidade de serem submetidos a ICP primária dentro de uma hora após o primeiro contacto médico. A estratégia fármaco-invasiva consistiu no tratamento fibrinolítico precoce com tenecteplase e terapêutica antiplaquetária e anticoagulante adicional, seguidos de angiografia no prazo de 6-24 horas ou intervenção coronária de emergência.

A população do estudo consistiu em 1.892 doentes distribuídos aleatoriamente. O *endpoint* primário, uma combinação de morte ou choque cardiogénico ou insuficiência cardíaca congestiva ou reenfarte, no período de 30 dias, foi observado em 12,4% (116/939) dos doentes do braço fármaco-invasivo *versus* 14,3% (135/943) dos doentes do braço de ICP primária (risco relativo de 0,86 (0,68-1,09)].

Os componentes individuais do *endpoint* primário combinado para a estratégia fármaco-invasiva *versus* a estratégia de ICP primária, foram observados, respetivamente, com as seguintes frequências:

	Fármaco-invasiva (n=944)	ICP primária (n=948)	p
Combinação de morte, choque, insuficiência cardíaca congestiva, reenfarte	116/939 (12,4%)	135/943 (14,3%)	0,21
Mortalidade por qualquer causa	43/939 (4,6%)	42/946 (4,4%)	0,88
Choque cardiogénico	41/939 (4,4%)	56/944 (5,9%)	0,13
Insuficiência cardíaca congestiva	57/939 (6,1%)	72/943 (7,6%)	0,18
Reenfarte	23/938 (2,5%)	21/944 (2,2%)	0,74
Mortalidade cardíaca	31/939 (3,3%)	32/946 (3,4%)	0,92

A incidência observada de hemorragias não intracranianas *major* e *minor* foi semelhante em ambos os grupos:

	Fármaco-invasiva (n=944)	ICP primária (n=948)	p
Hemorragia não intracraniana <i>major</i>	61/939 (6,5%)	45/944 (4,8%)	0,11
Hemorragia não intracraniana <i>minor</i>	205/939 (21,8%)	191/944 (20,2%)	0,40

Incidência total de AVC e hemorragia intracraniana

	Fármaco-invasiva (n=944)	ICP primária (n=948)	p
AVC total (todos os tipos)	15/939 (1,6%)	5/946 (0,5%)	0,03*
Hemorragia intracraniana	9/939 (0,96%)	2/946 (0,21%)	0,04**
Hemorragia intracraniana após correção do protocolo para metade dose em doentes ≥ 75 anos:	4/747 (0,5%)	2/758 (0,3%)	0,45

* a incidência em ambos os grupos foi a expectável em doentes com enfarte do miocárdio agudo com elevação do segmento ST tratados com fibrinolíticos ou ICP primária (tal como observado em estudos anteriores).

** a incidência no grupo da estratégia fármaco-invasiva é a expectável na fibrinólise com tenecteplase (tal como observado em estudos anteriores).

Após a redução da dose de tenecteplase para metade em doentes ≥ 75 anos, não foram observadas mais ocorrências de hemorragia intracraniana (0 de 97 doentes) (IC 95%: 0.0 -3.7) *versus* 8.1% (3 de 37 doentes) (IC 95%: 1.7- 21.9) antes da redução da dose. Os limites do intervalo de confiança da incidência observada antes e após a redução da dose sobrepõem-se.

Em doentes ≥ 75 anos, a incidência do *endpoint* primário combinado para a estratégia fármaco-invasiva e a estratégia de ICP primária foi a seguinte: antes da redução da dose 11/37 (29,7%) (IC 95%: 15,9- 47,0) *versus* 10/32 (31,3%) (IC 95%: 16,1-50,0), após redução da dose: 25/97 (25,8%) (IC 95%: 17,4-35,7) *versus* 25/88 (24,8%) (IC 95%: 19,3-39,0). Em

ambos os grupos os limites do intervalo de confiança da incidência observada antes e após a redução da dose sobrepõem-se.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e distribuição

O tenecteplase é uma proteína recombinante, administrada intravenosamente, que ativa o plasminogénio.

Após administração intravenosa em bólus de 30 mg de tenecteplase a doentes com enfarte agudo do miocárdio, a concentração plasmática de tenecteplase inicialmente calculada foi de $6,45 \pm 3,60$ $\mu\text{g/ml}$ (média \pm DP). A fase de distribuição representa entre $31\% \pm 22\%$ e $69\% \pm 15\%$ (média \pm DP) da AUC total após a administração de doses entre 5 mg e 50 mg.

Os dados sobre a distribuição tecidual foram obtidos em estudos efetuados em ratos com tenecteplase marcado radioativamente. O principal órgão onde o tenecteplase se distribui é o fígado. Desconhece-se se tenecteplase se liga às proteínas plasmáticas em humanos. O tempo médio de residência (TMR) no organismo é de aproximadamente 1 hora e o volume médio (\pm DP) de distribuição no estado estacionário (Vss) variou entre $6,3 \pm 2$ L e 15 ± 7 L.

Biotransformação

O tenecteplase é eliminado da circulação através da ligação a recetores específicos localizados no fígado, seguido por catabolismo de pequenos péptidos. A ligação aos recetores hepáticos é, no entanto, diminuta comparativamente ao t-PA natural, resultando numa semivida prolongada.

Eliminação

Após administração única intravenosa em bólus de tenecteplase a doentes com enfarte agudo do miocárdio, o antígeno tenecteplase exibe uma eliminação plasmática bifásica. Na dose terapêutica não se regista qualquer dependência de dose de tenecteplase. A semivida inicial, predominante, é de $24 \pm 5,5$ (média DP) min., o que é 5 vezes superior à do t-PA natural. A semivida terminal é de 129 ± 87 min e a clearance plasmática é de 119 ± 49 ml/min.

Um maior peso corporal resulta num aumento moderado da clearance do tenecteplase e uma idade mais avançada tem como resultado uma ligeira diminuição da clearance. Em geral, a mulher exibe uma clearance inferior à do homem, o que pode ser explicado pelo seu peso normalmente mais baixo.

Linearidade/Não-Linearidade

A análise da linearidade da dose tendo como base a AUC sugeriu que o tenecteplase apresenta uma farmacocinética não linear no intervalo de doses estudado, isto é, entre 5 mg e 50 mg.

Compromisso renal e hepático

Uma vez que a eliminação do tenecteplase é realizada através do fígado, não é expectável que o compromisso renal afete a sua farmacocinética. Esta assunção é também suportada por dados de estudos efetuados em animais. No entanto, o efeito da disfunção renal e hepática sobre a farmacocinética do tenecteplase em humanos não foi estudado de forma específica. Consequentemente, não há qualquer orientação para o ajuste posológico do tenecteplase em doentes com insuficiência hepática e renal grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Da administração de uma dose intravenosa única a ratos, coelhos e cães resultaram apenas alterações reversíveis e dependentes da dose, dos parâmetros de coagulação, com hemorragia no local da injeção, que foi considerado ser uma consequência do efeito farmacodinâmico do tenecteplase. Os estudos de toxicidade de dose múltipla em ratos e cães confirmaram as observações acima mencionadas, mas a duração do estudo foi limitada a duas semanas pela formação de anticorpos à proteína humana, tenecteplase, que resultou em anafilaxia.

Os dados relativos à segurança farmacológica em macacos *cynomolgus* revelaram uma redução da tensão arterial, seguida por alterações do ECG, embora estas alterações tenham ocorrido após exposições consideravelmente superiores à exposição clínica.

Relativamente à indicação e administração de dose única em humanos, os testes de toxicidade de reprodução limitaram-se a estudos de embriotoxicidade no coelho, como espécie sensível. Tenecteplase induziu mortes totais das crias durante o período meso-embrionário. A administração de tenecteplase durante o período embrionário médio a tardio em estudos efetuados em mães animais associou-se a hemorragia vaginal no dia subsequente à primeira administração. Observou-se mortalidade secundária 1 a 2 dias mais tarde. Não se encontram disponíveis dados referentes ao período fetal.

A mutagenicidade e carcinogenicidade não são esperadas com esta classe de proteínas recombinantes e não foi necessário realizar testes de genotoxicidade e carcinogenicidade.

Após a administração intravenosa, intra-arterial ou paravenosa da formulação final do tenecteplase não se observou qualquer irritação local do vaso sanguíneo.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó:

L-arginina
Ácido fosfórico
Polissorbato 20.

Solvente:

Água para preparações injetáveis.

6.2 Incompatibilidades

O Metalyse é incompatível com soluções de dextrose para perfusão.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade da embalagem de venda

2 anos

Solução reconstituída:

A estabilidade química e física foi demonstrada até 24 horas a 2-8° C e até 8 horas a 30° C.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente após a reconstituição. Caso não seja utilizado de imediato, as condições e tempo de armazenamento anteriores ao seu uso são da responsabilidade do utilizador, não devendo ser normalmente superiores a 24 horas a 2-8° C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30° C. Manter o recipiente dentro da embalagem exterior. Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro tipo I de 20 ml, com uma rolha de borracha cinzenta revestida (B2-42) e uma cápsula tipo “flip-off” com o pó para solução injetável.

Seringa de plástico de 10 ml pré-carregada com 10 ml de água para injetáveis para a reconstituição.

Adaptador esterilizado para frasco para injetáveis.

Agulha esterilizada descartável.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O Metalyse deve ser reconstituído através da adição do volume completo de água para injetáveis contido na seringa pronta a usar no frasco contendo o pó para injeção.

1. Assegurar que o tamanho apropriado do frasco é escolhido de acordo com o peso corporal do doente.

Categoria de peso corporal do doente (kg)	Volume correspondente de solução reconstituída (ml)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (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

2. Verificar se a cápsula do frasco se encontra ainda intacta.
3. Remover a cápsula tipo “flip-off” do frasco.
4. Remover a proteção da seringa. A seguir enroskar imediatamente a seringa pré-cheia no adaptador do frasco e perfurar o centro da tampa do frasco com o espigão do adaptador do frasco.
5. Adicionar a água para injetáveis ao frasco, premindo lentamente o êmbolo da seringa de modo a evitar que se forme espuma.
6. Reconstituir agitando suavemente.
7. A preparação reconstituída transforma-se numa solução transparente, de incolor a amarelo pálido. Apenas uma solução límpida sem partículas deve ser utilizada.
8. Inverter o frasco com a seringa ainda acoplada, de modo a que a seringa fique por baixo do frasco.
9. Transferir o volume adequado de solução reconstituída de Metalyse para a seringa, com base no peso corporal do doente.
10. Retirar a seringa do adaptador do frasco.

11. O Metalyse deve ser administrado ao doente por via intravenosa durante cerca de 10 segundos. Este medicamento não deve ser administrado através de uma via que contenha dextrose.
12. Qualquer solução não utilizada deve ser inutilizada.

Alternativamente a reconstituição pode ser efetuada com a agulha incluída.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/169/006

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de Fevereiro de 2001
Data da última renovação: 23 Fevereiro 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica restrita (ver anexo I: resumo das características do medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular de AIM deverá submeter Relatórios Periódicos de Segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista de datas de referência da União (lista EURD) fornecida no Artigo 107c(7) da Diretiva 2011/83/EC e publicado no portal eletrónico da Medicina Europeia.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM (SERINGA DE COPOLÍMERO DE CICLO-OLEFINA) / ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Metalyse 8.000 U
Pó e solvente para solução injetável
Tenecteplase

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

8 000 U tenecteplase por frasco para injetáveis

Após reconstituição com 8 ml de água para injetáveis, cada ml contém 1 000 U de tenecteplase

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-arginina, ácido fosfórico e polissorbato 20
Vestígio residual do processo de fabrico: Gentamicina

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injetáveis de pó para solução injetável
1 seringa pré-carregada de solvente para uso parentérico

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração por via intravenosa, após reconstituição com 8 ml de solvente

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Por favor, siga cuidadosamente as instruções de utilização. Se não o fizer, poderá ser administrada uma dose de Metalyse mais concentrada do que o desejado.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL. {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o recipiente dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/169/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

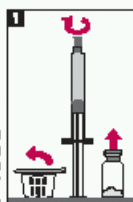
Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

PORMENORES QUE DEVERÃO CONSTAR NA FACE INTERNA DA TAMPA DA CAIXA, EM FORMA DE SÍMBOLO

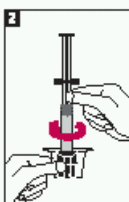
Instruções de utilização e manipulação

1
Abrir a embalagem do adaptador do frasco.

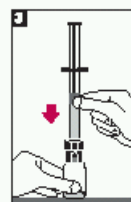


2
Remover a protecção da seringa.

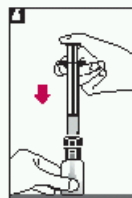
Remover a cápsula tipo "flip-off" do frasco.



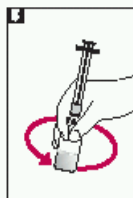
3
Enroscar firmemente a seringa pré-cheia no adaptador do frasco.



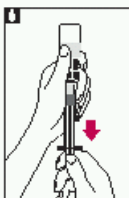
4
Perfurar o centro da tampa do frasco com o aspirador do adaptador do frasco.



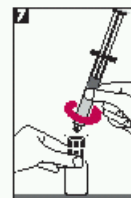
5
Adicionar a água para injectáveis ao frasco, premindo lentamente o êmbolo da seringa de modo a evitar que se forme espuma.



6
Reconstituir agitando suavemente.



7
Inverter o sistema frasco/seringa e transferir o volume apropriado de solução para a seringa, de acordo com as instruções de dosagem.



8
Separar a seringa do adaptador do frasco. A solução está agora pronta para ser injectada por vias intravenosa.

BR/2023

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO PARA FRASCO DE PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL / ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Metalyse 8.000 U
Pó para solução injetável
Tenecteplase

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração por via intravenosa, após reconstituição com 8 ml de solvente

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL. {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o recipiente dentro da embalagem exterior.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA SERINGA PARA SOLVENTE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para Metalyse 8 000 U
Solvente para uso parentérico

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Solução reconstituída, para doentes de peso corporal (kg):

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL. {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

8 ml de água para injetáveis

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM (SERINGA DE COPOLÍMERO DE CICLO-OLEFINA) / ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Metalyse 10 000 U
Pó e solvente para solução injetável
Tenecteplase

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

10 000 U tenecteplase por frasco para injetáveis

Após reconstituição com 10 ml de água para injetáveis, cada ml contém 1 000 U de tenecteplase

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-arginina, ácido fosfórico e polissorbato 20
Vestígio residual do processo de fabrico: Gentamicina

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injetáveis de pó para solução injetável
1 seringa pré-carregada de solvente para uso parentérico

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração por via intravenosa, após reconstituição com 10 ml de solvente
Ler o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Por favor, siga cuidadosamente as instruções de utilização. Se não o fizer, poderá ser administrada uma dose de Metalyse mais concentrada do que o desejado.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL. {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Manter o recipiente dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/169/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

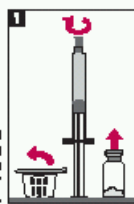
Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

PORMENORES QUE DEVERÃO CONSTAR NA FACE INTERNA DA TAMPA DA CAIXA, EM FORMA DE SÍMBOLO

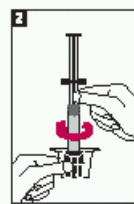
Instruções de utilização e manipulação

1
Abrir a embalagem do adaptador do frasco.

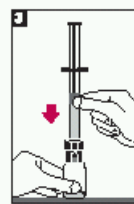


2
Remover a protecção da seringa.

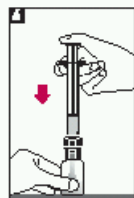
Remover a cápsula tipo "tip-off" do frasco.



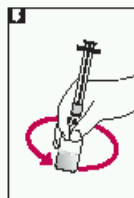
3
Enroscar firmemente a seringa pré-cheia no adaptador do frasco.



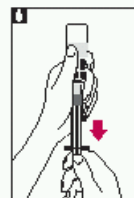
4
Perfurar o centro da tampa do frasco com o aspirador do adaptador do frasco.



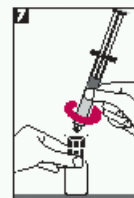
5
Adicionar a água para injectáveis ao frasco, premindo lentamente o êmbolo da seringa de modo a evitar que se forme espuma.



6
Reconstituir agitando suavemente.



7
Inverter o sistema frasco/seringa e transferir o volume apropriado de solução para a seringa, de acordo com as instruções de dosagem.



8
Separar a seringa do adaptador do frasco. A solução está agora pronta para ser injectada por bôlus intravenoso.

BR/2023

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO PARA FRASCO DE PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL / ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Metalyse 10 000 U
Pó para solução injetável
Tenecteplase

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

10 000 U tenecteplase por frasco para injetáveis

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração por via intravenosa, após reconstituição com 10 ml de solvente

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL. {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o recipiente dentro da embalagem exterior.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA SERINGA PARA SOLVENTE

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para Metalyse 10 000 U
Solvente para uso parentérico

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Solução reconstituída, para doentes de peso corporal (kg):

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL. {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 ml de água para injetáveis

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

Metalyse 8.000 unidades pó e solvente para solução injetável Tenecteplase

Leia com atenção todo este folheto antes de receber este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico ou farmacêutico. Isto inclui possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Metalyse e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber Metalyse
3. Como é administrado Metalyse
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Metalyse
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Metalyse e para que é utilizado

O Metalyse trata-se de um pó e solvente para solução injetável. Isto significa que cada embalagem contém:

- um frasco para injetáveis com 8.000 unidades de Metalyse pó e
- uma pré-carregada com 8 ml de água para injetáveis

Antes de ser utilizado, o solvente (água para injetáveis) é adicionado ao pó para formar uma solução que é administrada através de injeção.

O Metalyse pertence ao grupo de medicamentos denominados agentes trombolíticos. Estes medicamentos auxiliam a dissolução dos coágulos sanguíneos. Tenecteplase é um ativador do plasminogénio recombinante, específico para a fibrina.

O Metalyse é utilizado para tratamento de enfartes do miocárdio (ataques cardíacos) nas 6 horas subsequentes ao início dos sintomas e auxílio da dissolução dos coágulos sanguíneos que se formaram nos vasos sanguíneos do coração, o que ajuda a prevenir as lesões causadas pelos ataques cardíacos, tendo já demonstrado salvar vidas.

2. O que precisa de saber antes de receber Metalyse

Metalyse não será prescrito nem administrado pelo seu médico:

- se já teve uma reação alérgica súbita e potencialmente fatal (hipersensibilidade grave) à substância ativa (tenecteplase), à gentamicina (um vestígio residual do processo de fabrico) ou a qualquer outro componente de Metalyse. Se, apesar disso, o tratamento com Metalyse for considerado necessário, deverá ser possível aceder imediatamente a meios de reanimação, em caso de necessidade;
- se sofrer, ou se tiver tido recentemente, uma doença que aumente o risco de hemorragia, incluindo:
 - ❖ um distúrbio hemorrágico ou uma tendência para sangrar (hemorragia)

- ❖ acidente cerebrovascular
 - ❖ tensão arterial muito elevada, não controlada
 - ❖ um traumatismo craniano
 - ❖ doença hepática grave
 - ❖ uma úlcera gástrica (úlceras pépticas)
 - ❖ veias varicosas no esófago (varizes esofágicas)
 - ❖ anomalia dos vasos sanguíneos (por ex.: um aneurisma)
 - ❖ determinados tumores
 - ❖ inflamação do tecido que envolve o coração (pericardite); inflamação ou infeção das válvulas cardíacas (endocardite)
 - ❖ demência;
- se está a tomar comprimidos/cápsulas utilizados para fluidificar o sangue, como a varfarina ou cumarina (anticoagulantes);
 - se tem uma inflamação do pâncreas (pancreatite);
 - se foi recentemente submetido a uma grande cirurgia, incluindo cirurgia ao cérebro ou à coluna;
 - se foi feita ressuscitação cardiopulmonar (compressão torácica) durante mais de 2 minutos, nas duas últimas semanas.

Advertências e precauções

O seu médico tomará especial cuidado com Metalyse:

- se já teve outra reação alérgica, que não uma reação alérgica súbita e potencialmente fatal (hipersensibilidade grave) à substância ativa (tenecteplase), à gentamicina (um vestígio residual do processo de fabrico) ou a qualquer outro componente de Metalyse (ver secção 6: Conteúdo da embalagem e outras Informações”);
- se tem tensão arterial elevada;
- se tem problemas de circulação sanguínea a nível cerebral (doença cerebrovascular);
- se tem tido nos últimos dez dias uma hemorragia gastrointestinal ou geniturinária (o que pode originar o aparecimento de sangue nas fezes ou na urina);
- se tem uma anomalia de uma válvula cardíaca (por ex.: estenose mitral) com um ritmo cardíaco anormal (por ex.: fibrilhação auricular);
- se foi administrada uma injeção intramuscular nos últimos dois dias;
- se tem idade superior a 75 anos;
- se tem peso inferior a 60 Kg;
- se já tiver recebido Metalyse antes.

Crianças e adolescentes

O uso de Metalyse em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não é recomendado.

Outros medicamentos e Metalyse

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de receber este medicamento.

3. Como é administrado Metalyse

O médico calcula a dose de Metalyse que lhe será administrada de acordo com o seu peso corporal, baseado no esquema seguinte:

Peso corporal (Kg)	Inferior a 60	60 a 70	70 a 80	80 a 90	Superior a 100
Metalyse (U)	6.000	7.000	8.000	9.000	10.000

O seu médico administrar-lhe medicamentos para prevenir a coagulação sanguínea em adição ao Metalyse, logo que seja possível após o início dos primeiros sintomas (dor no peito).

Metalyse é administrado através de uma única injeção numa veia por um clínico com experiência de utilização deste tipo de medicamento.

O seu médico administrar-lhe-á Metalyse numa dose única, logo que seja possível após terem surgido os primeiros sintomas (dores no peito).

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como os demais medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Observaram-se os efeitos secundários a seguir descritos em pessoas tratadas com Metalyse:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Hemorragia.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- hemorragia no local da injeção ou da punção
- hemorragia nasal
- hemorragia geniturinária (poderá encontrar sangue na urina)
- nódoas negras
- hemorragia gastrointestinal (por exemplo, hemorragia do estômago ou intestino)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- batimento cardíaco irregular (arritmia de reperfusão) que por vezes causa paragem cardíaca. Paragem cardíaca (do coração) pode causar risco de vida
- hemorragia interna no abdómen (hemorragia retroperitoneal)
- hemorragia ao nível do cérebro (hemorragia cerebral). Pode ocorrer morte ou incapacidade permanente após hemorragia no cérebro ou outros acidentes hemorrágicos graves
- hemorragia nos olhos (hemorragia ocular)

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- baixa pressão arterial (hipotensão)
- sangue nos pulmões (hemorragia pulmonar)
- hipersensibilidade (reações anafiláticas) por exemplo, erupção cutânea, urticária (erupção da pele com comichão), dificuldade em respirar (broncoespasmo)
- hemorragia da área circundante ao coração (hemopericárdio)
- coágulo sanguíneo no pulmão (tromboembolismo pulmonar) e nos vasos de outros sistemas de órgãos (embolia trombótica)

Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- embolização de gordura (coágulos formados por gordura)
- náuseas

- vômitos
- aumento da temperatura corporal (febre)
- transfusão de sangue na sequência de hemorragia

À semelhança do que acontece com outros agentes trombolíticos, foram comunicados os seguintes acontecimentos como de sequelas de enfarte do miocárdio e/ou administração de trombolíticos:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Tensão arterial baixa (hipotensão)
- Frequência cardíaca irregular
- Dor no peito (angina pectoris)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Dor no peito/ angina posterior (isquemia recorrente)
- Ataque cardíaco
- Insuficiência cardíaca
- Choque devido a insuficiência cardíaca
- Inflamação da membrana que reveste o coração
- Fluido nos pulmões (edema pulmonar)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Paragem cardíaca
- Disfunção da válvula mitral ou da membrana que envolve o coração (incompetência da válvula mitral, derrame pericárdico)
- Coágulos sanguíneos nas veias (trombose venosa)
- Líquido entre a membrana que envolve o coração e o coração (tamponamento cardíaco)
- Ruptura do músculo cardíaco (ruptura do miocárdio)

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- Coágulo sanguíneo no pulmão (embolia pulmonar)

Estes efeitos cardiovasculares podem pôr a vida em risco ou levar à morte.

Em caso de hemorragia craneana foram descritos casos isolados de acidentes relacionados com o sistema nervoso, como por exemplo, sonolência, perturbações do discurso, paralisia de partes do corpo (hemiparésia) e convulsões.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico ou enfermeiro. Isto inclui possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Anexo V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Metalyse

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não conservar acima de 30° C.

Manter o recipiente dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

O Metalyse reconstituído pode ser guardado até 24 horas a 2-8° C e até 8 horas a 30°C. No entanto, por razões microbiológicas normalmente, o seu médico administrará de imediato a solução reconstituída.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo/embalagem.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Metalyse

- A substância ativa é tenecteplase. Um frasco para injetáveis contém 8 000 unidades de tenecteplase. Uma seringa pré-carregada contém 8 ml de água para injetáveis.
- Os outros ingredientes são L-arginina, ácido fosfórico e polissorbato 20.
- O solvente de Metalyse é água para injetáveis.
- A gentamicina é um vestígio residual do processo de fabrico

Qual o aspeto de Metalyse e conteúdo da embalagem

A cartanagem contém um frasco com pó liofilizado, uma seringa pronta a usar com solvente, um adaptador para frasco e uma agulha.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Fabricante:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer strasse 65
D-88397 Biberach /Riss
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf : +45 39158888

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co
Tel.: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co
KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}

Outras fontes de informação

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

Metalyse 10.000 unidades pó e solvente para solução injetável Tenecteplase

Leia com atenção todo este folheto antes de receber este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico ou farmacêutico. Isto inclui possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto. Ver secção

O que contém este folheto:

1. O que é Metalyse e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber Metalyse
3. Como é administrado Metalyse
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Metalyse
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Metalyse e para que é utilizado

O Metalyse trata-se de um pó e solvente para solução injetável. Isto significa que cada embalagem contém:

- um frasco para injetáveis com 10.000 unidades de Metalyse pó e
- uma seringa pré-carregada com 10 ml de água para injetáveis.

Antes de ser utilizado, o solvente (água para injetáveis) é adicionado ao pó para formar uma solução que é administrada através de injeção.

O Metalyse pertence ao grupo de medicamentos denominados agentes trombolíticos. Estes medicamentos auxiliam a dissolução dos coágulos sanguíneos. Tenecteplase é um activador do plasminogénio recombinante, específico para a fibrina.

O Metalyse é utilizado para tratamento de enfartes do miocárdio (ataques cardíacos) nas 6 horas subsequentes ao início dos sintomas e auxílio da dissolução dos coágulos sanguíneos que se formaram nos vasos sanguíneos do coração, o que ajuda a prevenir as lesões causadas pelos ataques cardíacos, tendo já demonstrado salvar vidas.

2. O que precisa de saber antes de receber Metalyse

Metalyse não será prescrito nem administrado pelo seu médico:

- se já teve uma reação alérgica súbita e potencialmente fatal (hipersensibilidade grave) à substância ativa (tenecteplase), à gentamicina (um vestígio residual do processo de fabrico) ou a qualquer outro componente de Metalyse. Se, apesar disso, o tratamento com Metalyse for considerado necessário, deverá ser possível aceder imediatamente a meios de reanimação, em caso de necessidade;
- se sofrer, ou se tiver tido recentemente, uma doença que aumente o risco de hemorragia, incluindo:
 - ❖ um distúrbio hemorrágico ou uma tendência para sangrar (hemorragia)

- ❖ acidente cerebrovascular
 - ❖ tensão arterial muito elevada, não controlada
 - ❖ um traumatismo craniano
 - ❖ doença hepática grave
 - ❖ uma úlcera gástrica (úlceras pépticas)
 - ❖ veias varicosas no esófago (varizes esofágicas)
 - ❖ anomalia dos vasos sanguíneos (por ex.: um aneurisma)
 - ❖ determinados tumores
 - ❖ inflamação do tecido que envolve o coração (pericardite); inflamação ou infeção das válvulas cardíacas (endocardite)
 - ❖ demência;
- se está a tomar comprimidos/cápsulas utilizados para fluidificar o sangue, como a varfarina ou cumarina (anticoagulantes);
 - se tem uma inflamação do pâncreas (pancreatite);
 - se foi recentemente submetido a uma grande cirurgia, incluindo cirurgia ao cérebro ou à coluna;
 - se foi feita ressuscitação cardiopulmonar (compressão torácica) durante mais de 2 minutos, nas duas últimas semanas.

Advertências e precauções

O seu médico tomará especial cuidado com Metalyse

- se já teve outra reação alérgica, que não uma reação alérgica súbita e potencialmente fatal (hipersensibilidade grave) à substância ativa (tenecteplase), à gentamicina (um vestígio residual do processo de fabrico) ou a qualquer outro componente de Metalyse (ver secção 6: “Conteúdo da embalagem e outras Informações”);
- se tem tensão arterial elevada;
- se tem problemas de circulação sanguínea a nível cerebral (doença cerebrovascular);
- se tem tido nos últimos dez dias uma hemorragia gastrointestinal ou geniturinária (o que pode originar o aparecimento de sangue nas fezes ou na urina);
- se tem uma anomalia de uma válvula cardíaca (por ex.: estenose mitral) com um ritmo cardíaco anormal (por ex.: fibrilhação auricular);
- se foi administrada uma injeção intramuscular nos últimos dois dias
- se tem idade superior a 75 anos
- se tem peso inferior a 60 Kg
- se já tiver recebido Metalyse antes.

Crianças e adolescentes

O uso de Metalyse em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não é recomendado.

Outros medicamentos e Metalyse

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e aleitamento

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de recebereste medicamento.

3. Como é administrado Metalyse

O médico calcula a dose de Metalyse que lhe será administrada de acordo com o seu peso corporal, baseado no esquema seguinte:

Peso corporal (Kg)	Inferior a 60	60 a 70	70 a 80	80 a 90	Superior a 100
Metalyse (U)	6.000	7.000	8.000	9.000	10.000

O seu médico administrar-lhe medicamentos para prevenir a coagulação sanguínea em adição ao Metalyse, logo que seja possível após o início dos primeiros sintomas (dor no peito).

Metalyse é administrado através de uma única injeção numa veia por um clínico com experiência de utilização deste tipo de medicamento.

O seu médico administrar-lhe-á Metalyse numa dose única, logo que seja possível após terem surgido os primeiros sintomas (dores no peito).

4. Efeitos secundários possíveis

Como os demais medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Observaram-se os efeitos secundários a seguir descritos em pessoas tratadas com Metalyse:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Hemorragia.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- hemorragia no local da injeção ou da punção
- hemorragia nasal
- hemorragia geniturinária (poderá encontrar sangue na urina)
- nódoas negras
- hemorragia gastrointestinal (por exemplo, hemorragia do estômago ou intestino)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- batimento cardíaco irregular (arritmia de reperfusão) que por vezes causa paragem cardíaca. Paragem cardíaca (do coração) pode causar risco de vida
- hemorragia interna no abdómen (hemorragia retroperitoneal)
- hemorragia ao nível do cérebro (hemorragia cerebral). Pode ocorrer morte ou incapacidade permanente após hemorragia no cérebro ou outros acidentes hemorrágicos graves
- hemorragia nos olhos (hemorragia ocular)

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- baixa pressão arterial (hipotensão)
- sangue nos pulmões (hemorragia pulmonar)
- hipersensibilidade (reações anafiláticas) por exemplo, erupção cutânea, urticária (erupção da pele com comichão), dificuldade em respirar (broncoespasmo)
- hemorragia da área circundante ao coração (hemopericárdio)
- coágulo sanguíneo no pulmão (tromboembolismo pulmonar) e nos vasos de outros sistemas de órgãos (embolia trombótica)

Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- embolização de gordura (coágulos formados por gordura)
- náuseas
- vômitos
- aumento da temperatura corporal (febre)
- transfusão de sangue na sequência de hemorragia

À semelhança do que acontece com outros agentes trombolíticos, foram comunicados os seguintes acontecimentos como de sequelas de enfarte do miocárdio e/ou administração de trombolíticos:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Tensão arterial baixa (hipotensão)
- Frequência cardíaca irregular
- Dor no peito (angina de peito)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Dor no peito/ angina posterior (isquemia recorrente)
- Ataque cardíaco
- Insuficiência cardíaca
- Choque devido a insuficiência cardíaca
- Inflamação da membrana que reveste o coração
- Fluido nos pulmões (edema pulmonar)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Paragem cardíaca
- Disfunção da válvula mitral ou da membrana que envolve o coração (incompetência da válvula mitral, derrame pericárdico)
- Coágulos sanguíneos nas veias (trombose venosa)
- Líquido entre a membrana que envolve o coração e o coração (tamponamento cardíaco)
- Ruptura do músculo cardíaco (ruptura do miocárdio)

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- Coágulo sanguíneo no pulmão (embolia pulmonar)

Estes efeitos cardiovasculares podem pôr a vida em risco ou levar à morte.

Em caso de hemorragia craneana foram descritos casos isolados de acidentes relacionados com o sistema nervoso, como por exemplo, sonolência, perturbações do discurso, paralisia de partes do corpo (hemiparésia) e convulsões.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico ou enfermeiro. Isto inclui possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Anexo V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Metalyse

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não conservar acima de 30° C.

Manter o recipiente dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

O Metalyse reconstituído pode ser guardado até 24 horas a 2-8° C e até 8 horas a 30°C. No entanto, por razões microbiológicas normalmente, o seu médico administrará de imediato a solução reconstituída.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo/embalagem.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Metalyse

- A substância ativa é tenecteplase. Um frasco para injetáveis contém 10 000 unidades de tenecteplase. Uma seringa pré-carregada contém 10 ml de água para injetáveis.
- Os outros ingredientes são L-arginina, ácido fosfórico e polissorbato 20.
- O solvente de Metalyse é água para injetáveis.
- A gentamicina é um vestígio residual do processo de fabrico.

Qual o aspeto de Metalyse e conteúdo da embalagem

A cartongem contém um frasco com pó liofilizado, uma seringa pronta a usar com solvente, um adaptador para frasco e uma agulha.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Fabricante:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer strasse 65
D-88397 Biberach /Riss
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf : +45 39158888

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co
Tel.: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co
KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}

Outras fontes de informação

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.