

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metalyse 6000 U (unități). Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Metalyse 6000 unități

1 flacon conține tenecteplază 6000 unități (30 mg).

1 seringă preumplută conține apă pentru preparate injectabile 6 ml.

Soluția reconstituită conține tenecteplază 1000 unități (5 mg) pe mililitru.

Potența tenecteplazei este exprimată în unități (U) utilizând un standard de referință care este specific tenecteplazei și nu este comparabil cu unitățile utilizate pentru alte medicamente trombolitice.

Tenecteplaza este un activator al plasminogenului, specific pentru fibrină, produs prin tehnica ADN-ului recombinant, folosind linii celulare ovariene de hamster chinezesc.

Pentru excipienți, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulberea este de culoare albă până la aproape albă. Soluția reconstituită este limpede și incoloră până la ușor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Metalyse este indicat adulților pentru tratamentul trombolitic al infarctului miocardic suspectat, cu supradenivelare persistentă a ST sau bloc recent de ramură stângă (Bundle Branch Block) în interval de 6 ore de la debutul simptomelor de infarct miocardic acut (IMA).

4.2 Doze și mod de administrare

Metalyse trebuie prescris de către medici cu experiență în utilizarea tratamentului trombolitic și cu posibilități de a monitoriza utilizarea acestuia.

Tratamentul cu Metalyse trebuie început cât mai curând posibil după apariția simptomelor.

Metalyse trebuie administrat în funcție de greutatea corporală, cu o doză maximă de 10000 unități (50 mg tenecteplază). Volumul necesar pentru administrarea dozei corecte poate fi calculat conform următoarei scheme:

Greutatea corporală a pacientului (kg)	Tenecteplază (U)	Tenecteplază (mg)	Volumul de soluție reconstituită (ml)
< 60	6000	30	6
≥ 60 la < 70	7000	35	7
≥ 70 la < 80	8000	40	8
≥ 80 la < 90	9000	45	9
≥ 90	10000	50	10

Pentru detalii vezi pct.6.6: Precauții speciale pentru eliminare și alte instrucțiuni de manipulare

Doza necesară trebuie administrată în bolus intravenos unic în decurs de aproximativ 10 secunde.

O linie intravenoasă pre-existentă, poate fi utilizată pentru administrarea de Metalyse numai în soluție de clorură de sodiu 0,9%. Soluția injectabilă Metalyse este incompatibilă cu soluția de glucoză.

Nu trebuie să se adauge nici un alt medicament la soluția injectabilă.

Copii și adolescenți

Metalyse nu este recomandat pentru utilizarea la copii (sub 18 ani) datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Terapie adjuvantă

Terapia adjuvantă antitrombotică cu antiagregante plachetare și anticoagulante trebuie administrată conform cu ghidurile terapeutice curente relevante pentru tratarea pacienților cu infarct miocardic, cu supradenivelarea segmentului ST.

În studiile clinice cu Metalyse, s-a utilizat ca terapie adjuvantă antitrombotică heparină nefracționată și enoxaparină.

Administrarea de acid acetilsalicilic trebuie începută cât mai repede după apariția simptomelor și se va continua ca tratament pe durata întregii vieți atâta timp cât nu este contraindicat.

4.3 Contraindicații

Metalyse nu trebuie administrat pacienților cu antecedente de reacții anafilactice (care pun viața în pericol) la oricare dintre substanțele componente (tenecteplază sau oricare alt excipient) sau la gentamicină (urme reziduale din procesul de fabricație). Dacă, cu toate acestea, este considerat necesar tratamentul cu Metalyse, trebuie să fie disponibile imediat facilitățile de resuscitare în cazul în care acest lucru devine necesar.

Mai mult, deoarece tratamentul trombolitic este asociat cu un risc crescut de sângerare, administrarea Metalyse este contraindicată în următoarele situații:

- Tulburări hemoragice semnificative actuale sau în ultimele 6 luni;
- Pacienți cărora li se administrează concomitent terapie curentă cu anticoagulant oral (INR > 1,3);
- Antecedente de leziuni ale sistemului nervos central (de exemplu neoplasm, anevrism, intervenții chirurgicale intracraniene sau la nivelul coloanei vertebrale);
- Diateză hemoragică cunoscută;
- Hipertensiune arterială severă necontrolată;
- intervenții chirurgicale majore, biopsie a unui organ parenchimos sau leziuni semnificative în ultimele 2 luni (inclusiv orice leziuni asociate cu IMA curent);
- Leziuni recente la cap sau craniu;
- Resuscitare cardiopulmonară prelungită (>2 minute) în ultimele 2 săptămâni;

- Pericardită acută și/sau endocardită bacteriană subacută;
- Pancreatită acută;
- Disfuncții hepatice severe, inclusiv insuficiență hepatică, ciroză hepatică, hipertensiune portală (varice esofagiene) și hepatită activă;
- Ulcer peptic activ;
- Anevrism arterial și malformații arteriale/venoase cunoscute;
- Neoplasm cu risc hemoragic crescut;
- Orice antecedente cunoscute de accident vascular cerebral hemoragic sau de origine necunoscută;
- antecedente cunoscute de accident vascular cerebral ischemic sau de atac ischemic tranzitoriu în ultimele 6 luni;
- Demență

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sângerare

Cea mai frecventă complicație apărută în timpul tratamentului cu Metalyse este sângerarea. Utilizarea concomitentă de tratament anticoagulant cu heparină, poate crește riscul de sângerare. Deoarece fibrina este lizată în timpul tratamentului cu Metalyse, poate să apară sângerare la locul recent puncționat. Ca urmare, tratamentul trombolitic necesită supravegherea atentă a tuturor locurilor posibile de sângerare (inclusiv cele care rezultă în urma inserției cateterului, puncției arteriale și venoase, venesechției sau puncției cu ac). Pe durata tratamentului cu Metalyse trebuie evitată utilizarea cateterelor rigide, injecțiilor intramusculare și a măsurilor medicale care nu sunt absolut necesare.

Cele mai frecvente hemoragii au fost observate la locul de injectare și, ocazional, la nivel genito-urinar și gingival.

În cazul apariției sângerărilor grave, în special a hemoragiei cerebrale, se recomandă întreruperea imediată a administrării concomitente de heparină. Se recomandă luarea în considerare a administrării de protamină dacă heparina a fost administrată în decurs de 4 ore înainte apariției hemoragiei. La unii pacienți care nu răspund la aceste măsuri conservatoare, poate fi indicată utilizarea judicioasă a produselor de transfuzie. Se va avea în vedere transfuzia de crioprecipitat, plasmă proaspătă congelată și trombocite cu reevaluarea clinică și de laborator după fiecare administrare. În cazul perfuziei de crioprecipitat este de dorit o concentrație țintă de fibrinogen de 1 g/l. De asemenea, trebuie avute în vedere medicamentele antifibrinolitice ca o ultimă alternativă. Utilizarea terapiei cu Metalyse trebuie atent evaluată pentru a echilibra riscul potențial de sângerare cu beneficiile urmărite, în următoarele condiții:

- Tensiune arterială sistolică > 160 mmHg;
- Afecțiune cerebrovasculară;
- Sângerare gastro-intestinală sau genito-urinară recentă (în ultimele 10 zile);
- Probabilitate crescută de trombus cardiac stâng, de exemplu stenoză mitrală cu fibrilație atrială
- Orice injecție intramusculară recentă (în ultimele 2 zile) cunoscută;
- Vârstă avansată, adică peste 75 ani;
- Greutate corporală mică < 60 kg;

Aritmii

Tromboliza coronariană poate determina aritmii asociate cu reperfuzia. Când se administrează Metalyse se recomandă să fie disponibilă terapia antiaritmică pentru bradicardie și/sau tahiaritmii ventriculare (stimulator cardiac, defibrilator).

Antagoniști ai glicoproteinei IIb/IIIa

Utilizarea concomitentă a substanțelor antagoniste ale glicoproteinei IIb/IIIa crește riscul de sângerare.

Hipersensibilitate/ Re-administrare

După tratament, nu a fost observată formarea de anticorpi față de molecula de tenecteplază. Cu toate acestea nu există experiență în privința readministrării medicamentului Metalyse. Se recomandă

administrarea cu prudență la persoanele cu hipersensibilitate cunoscută (alte reacții decât cele anafilactice) la substanța activă, la oricare dintre excipienți. Reacții anafilactoide asociate administrării de Metalyse sunt rare și pot fi cauzate de hipersensibilitatea la substanța activă tenecteplază, la oricare dintre excipienți sau la gentamicină (urme reziduale din procesul de fabricație). Dacă apare o reacție anafilactoidă, injectarea trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiată terapia corespunzătoare. În orice caz, tenecteplaza nu va fi readministrată înainte de evaluarea factorilor hemostatici precum fibrinogenul, plasminogenul și antiplasmina alfa2.

Intervenție coronariană percutană primară (ICP).

Dacă ICP primară este programată conform ghidurilor terapeutice relevante curente, Metalyse așa cum este utilizat în studiul clinic ASSENT-4 (vezi pct. 5.1) nu trebuie administrat.

Copii și adolescenți

Metalyse nu este recomandat la copiii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani), din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii specifice de interacțiune cu Metalyse și medicamentele administrate uzual pacienților cu IMA. Cu toate acestea, analiza datelor provenite de la mai mult de 12000 pacienți tratați în faza I, II și III nu a relevat nici o interacțiune clinică semnificativă cu medicamentele administrate uzual pacienților cu IMA și utilizate concomitent cu Metalyse.

Medicamentele care afectează coagularea sau cele care alterează funcția plachetară (de exemplu ticlopidină, clopidogrel, LMWH) pot crește riscul de sângerare înainte de, în timpul sau după tratamentul cu Metalyse.

Utilizarea concomitentă a substanțelor antagoniste ale glicoproteinei IIb/IIIa crește riscul de sângerare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea tenecteplazei la femeile gravide. Deoarece studiile la animale (vezi și pct. 5.3) au arătat un risc crescut al sângerării vaginale probabil din placenta și al pierderii sarcinii, beneficiul tratamentului trebuie evaluat comparativ cu riscurile potențiale care pot agrava o situație acută care pune viața în pericol.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tenecteplaza se excretă în laptele matern. Alăptarea la sân trebuie întreruptă în primele 24 de ore după terapia trombolitică.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii de fertilitate cu tenecteplază. În studiile de toxicitate după doze repetate efectuate cu tenecteplază, datele histopatologice nu au evidențiat niciun rezultat privind organele de reproducere bărbătești.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Hemoragia este o reacție adversă asociată cu utilizarea tenecteplazei. Tipul predominant de hemoragie este sângerarea superficială la locul de injectare. Se observă frecvent echimoze, dar de obicei nu necesită nicio acțiune specifică. La pacienții care au suferit un accident vascular cerebral (inclusiv sângerări intracraniene) sau alte episoade grave de sângerare s-au raportat cazuri de deces sau de invaliditate permanentă.

Reacțiile adverse enumerate mai jos sunt clasificate în funcție de frecvență și de baza de date pe aparate, sisteme și organe. Grupele de frecvență sunt definite utilizând următoarea convenție. Foarte frecvente (>1/10), frecvente (>1/100, <1/10), mai puțin frecvente (>1/1000, <1/100), rare (>1/10000, <1/1000), foarte rare (<1/10000), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1 prezintă frecvența reacțiilor adverse.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare	reacții anafilactoide (incluzând erupții cutanate, urticarie, bronhospasm, edem laringean)
Tulburări ale sistemului nervos	
Mai puțin frecvente	hemoragii intracraniene (cum ar fi hemoragie cerebrală, hematom cerebral, accident vascular cerebral hemoragic, trecerea accidentului vascular cerebral ischemic în accident vascular cerebral hemoragic, hematom intracranian, hemoragie subarahnoidiană) incluzând simptome asociate cum ar fi somnolență, afazie, hemipareză, convulsii
Tulburări oculare	
Mai puțin frecvente	hemoragie oculară
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	aritmii de reperfuzie (cum ar fi asistolie, aritmie idioventriculară accelerată, aritmie, extrasistole, fibrilație atrială, bloc atrioventricular grad I până la total, bradicardie, tahicardie, aritmie ventriculară, fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară) care se produc într-o strânsă relație temporală cu tratamentul cu tenecteplază. Aritmiile de reperfuzie pot duce la stop cardiac, pot pune viața în pericol și pot necesita inițierea de terapii antiaritmice convenționale.
Rare	Hemoragie pericardică
Tulburări vasculare	
Foarte frecvente	hemoragii
Rare	embolism (tromboembolism)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente	epistaxis
Rare	hemoragii pulmonare
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	hemoragii gastro-intestinale (cum ar fi hemoragie gastrică, ulcer gastric hemoragic, hemoragie rectală, hematemeză, melenă, hemoragie bucală)
Mai puțin frecvente	hemoragie retroperitoneală (cum ar fi hematom retroperitoneal)
Cu frecvență necunoscută	greață, vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	echimoze
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente	hemoragie uro-genitală (cum ar fi hematurie, hemoragie la nivelul tractului urinar)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	hemoragii la locul de injectare, la locul de puncție

Investigații diagnostice	
Rare	tensiune arterială scăzută
Cu frecvență necunoscută	Creșterea temperaturii corporale
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Cu frecvență necunoscută	embolie grăsoasă care poate duce la afectarea organelor implicate

Ca și în cazul altor trombolitice, s-au raportat următoarele evenimente ca o consecință a infarctului miocardic și/sau a administrării de trombolitice:

- foarte frecvente (>1/10): hipotensiune arterială, tulburări de frecvență și ritm cardiac, angină pectorală
- frecvente (>1/100, <1/10): ischemie recurentă, insuficiență cardiacă, infarct miocardic, șoc cardiogen, pericardită, edem pulmonar
- mai puțin frecvente (>1/1000, <1/100): stop cardiac, insuficiență de valvă mitrală, efuziune pericardică, tromboză venoasă, tamponadă cardiacă, ruptură de miocard
- rare (>1/10000, <1/1000): embolie pulmonară.

Aceste evenimente cardiovasculare pot pune viața în pericol și pot duce la deces.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj poate crește riscul de sângerare. În caz de hemoragie severă prelungită se va avea în vedere instituirea tratamentului de substituție (plasmă, trombocite), vezi și pct.4.4.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice, Cod ATC: B01A D11.

Mecanismul de acțiune

Tenecteplaza este un activator recombinant al plasminogenului, specific pentru fibrină, derivat din t-PA nativ prin modificarea în trei locuri a structurii proteinei. Se leagă la componenta de fibrină a trombusului (cheag de sânge) și transformă selectiv plasminogenul din trombus în plasmină, care degradează matricea fibrinei din trombus. Tenecteplaza are o înaltă specificitate pentru fibrină și o rezistență mai mare la inactivarea de către inhibitorul său endogen (PAI-1) în raport cu t-PA nativ.

Efecte farmacodinamice

După administrarea de tenecteplază s-a observat un consum de antiplasmină- α_2 (inhibitorul în faza fluidă al plasminei) dependent de doză, cu creșterea consecutivă a concentrației sistemice de plasmină. Această observație este în concordanță cu efectul dorit de activare a plasminogenului. În studii comparative s-a observat o scădere a valorii fibrinogenului mai mică de 15% și o scădere a valorii plasminogenului mai mică de 25% la subiecții tratați cu doza maximă de tenecteplază (10000 U echivalent cu 50 mg), în timp ce alteplaza a produs o scădere a valorilor fibrinogenului și plasminogenului de aproximativ 50%. Nu s-a detectat formarea de anticorpi, semnificativă din punct de vedere clinic, la 30 zile.

Efecte clinice

Date rezultate din studiile angiografice de fază I și II sugerează că tenecteplaza, administrată în bolus intravenos unic, este eficace în liza trombilor din artera afectată de infarct la subiecții cu IMA, efectul fiind dependent de doză.

Un studiu amplu, comparativ de mortalitate (ASSENT II), efectuat la aproximativ 17000 pacienți a arătat că tenecteplaza este echivalentă din punct de vedere terapeutic cu alteplaza în ceea ce privește reducerea mortalității (6,2% pentru ambele tratamente la 30 zile, limita superioară a ÎI 95% pentru

raportul de risc relativ de 1,124) și că utilizarea tenecteplazei este asociată cu o incidență semnificativ mai mică a hemoragiilor non-intracraniene (26,4 % față de 28,9%, $p = 0,0003$). Aceasta înseamnă un necesar de transfuzie semnificativ mai mic (4,3% față de 5,5%, $p = 0,0002$). Hemoragia intracraniană a apărut cu o frecvență de 0,93% pentru tenecteplază față de 0,94% pentru alteplază.

Testele coronariene și datele clinice limitate au arătat că pacienții cu IMA au fost tratați cu succes și după 6 ore de la apariția simptomelor.

Studiul ASSENT_4 a fost conceput pentru a arăta dacă la 4000 pacienți cu infarct miocardic extins, pretratatul cu o doză completă de tenecteplază și concomitent cu un bolus unic de până la 4.000 UI heparină nefracționată administrată înainte de intervenția coronariană percutană primară (ICP) care a fost făcută între 60 și 180 minute conduce la rezultate mai bune decât atunci când se instituie doar ICP primară. Studiul a fost încheiat prematur, cu un număr de 1667 pacienți randomizați, datorită mortalității crescute în grupul I-a care s-a administrat tenecteplază pentru a facilita ICP. Atingerea obiectivului principal, un obiectiv compus din deces sau șoc cardiogenic sau insuficiență cardiacă congestivă în interval de 90 zile, a fost în mod semnificativ mai mare la grupul la care s-a administrat tratamentul de cercetat cu tenecteplază, urmat de intervenția de rutină ICP: 18,6%, (151/810) prin comparare cu 13,4% la grupul la care s-a instituit numai ICP, $p=0,0045$. Această diferență semnificativă între grupuri în ceea ce privește obiectivul principal la 90 zile s-a observat deja în spital și la 30 zile.

Din punct de vedere numeric, toate componentele obiectivului clinic compus au fost în favoarea schemei de tratament numai prin ICP: deces: 6,7% vs. 4,9% $p=0,14$; șoc cardiogenic: 6,3% vs. 4,8% $p=0,19$; insuficiență cardiacă congestivă: 12,0% vs. 9,2% respectiv $p=0,06$. Componentele obiectivului secundar constând în reinfarctizare și revascularizare vasculară repetată țintită au fost în mod semnificativ mai mari la grupul tratat inițial cu tenecteplază: reinfarctizare: 6,1% vs. 3,7% $p=0,0279$; revascularizare vasculară repetată țintită: 6,6% vs. 3,4% $p=0,0041$. Următoarele evenimente adverse au apărut mai frecvent în cazul administrării de tenecteplază înainte de ICP: hemoragie intracraniană: 1% vs. 0% $p=0,037$; accident vascular cerebral: 1,8% vs. 0% $p<0,0001$; sângerări majore: 5,6% vs. 4,4% $p=0,3118$; sângerări minore: 25,3% vs. 19,0% $p=0,021$; transfuzii sanguine: 6,2% vs. 4,2% $p=0,0873$; ocluzie vasculară acută: 1,9% vs. 0,1% $p=0,0001$.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Tenecteplaza este o proteină recombinantă, administrată intravenos, care activează plasminogenul. Tenecteplaza este eliminată din circulație prin legarea de receptorii specifici din ficat, urmată de metabolizarea în peptide mici. Cu toate acestea, legarea de receptorii hepatici este mai mică în comparație cu t-PA nativ, ceea ce determină un timp de înjumătățire plasmatică prelungit. În cadrul studiilor la șobolan cu tenecteplază marcată radioactiv s-au obținut date privind distribuția în țesuturi și eliminarea. Organul principal către care s-a distribuit tenecteplaza a fost ficatul. La om, nu se cunoaște dacă și în ce măsură tenecteplaza se leagă de proteinele plasmaticice.

După injectarea intravenoasă în bolus unic de tenecteplază la pacienții cu infarct miocardic acut, antigenul tenecteplază prezintă eliminare plasmatică bifazică. La dozele terapeutice nu există o dependență de doză a eliminării tenecteplazei. Timpul de înjumătățire plasmatică prin distribuție este de $24 \pm 5,5$ minute (media \pm DS), de 5 ori mai mare decât al t-PA nativ. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 129 ± 87 minute, iar clearance-ul plasmatic este de 119 ± 49 ml/min.

Creșterea greutateii corporale a determinat o creștere moderată a clearance-ului tenecteplazei, iar creșterea vârstei a condus la o ușoară scădere a clearance-ului tenecteplazei. În general, femeile prezintă un clearance mai mic decât bărbații, dar aceasta se poate explica prin greutatea corporală, în general, mai mică la femei.

Efectul disfuncției renale și hepatice asupra farmacocineticii tenecteplazei la om nu este cunoscută. Nu există o experiență specifică care să ghideze ajustarea dozei de tenecteplază la pacienții cu insuficiență hepatică și renală severă. Cu toate acestea, pe baza datelor obținute la animale nu este de așteptat ca disfuncția renală să afecteze farmacocinetica.

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea intravenoasă a unei doze unice la șobolan, iepure și câine a determinat numai modificarea reversibilă, dependentă de doză, a parametrilor coagulării cu hemoragie locală, la locul de punționare, ceea ce a fost interpretat ca o consecință a efectului farmacodinamic al tenecteplazei. Studii de toxicitate după administrări repetate la șobolan și câine au confirmat observațiile menționate mai sus, dar durată studiilor a fost limitată la două săptămâni prin formarea de anticorpi la tenecteplaza umană, cu apariția reacției anafilactice.

Datele de siguranță farmacologică la maimuțele cynomolgus au relevat reducerea presiunii sanguine, urmată de modificări tranzitorii ale electrocardiografei (ECG), dar acestea au apărut la expuneri mult mai mari decât expunerea clinică.

Cu privire la indicațiile și administrarea dozei unice la om, testarea toxicității asupra funcției de reproducere s-a limitat la un studiu de embriotoxicitate la iepure, ca specie sensibilă. Tenecteplaza a indus moartea intrauterină în timpul perioadei embrionare medii. Atunci când tenecteplaza s-a administrat în timpul perioadei embrionare medii sau avansate, s-au observat sângerări vaginale la animale în ziua de după administrarea primei doze. După 1 –2 zile, s-a observat mortalitate secundară. Nu sunt disponibile date privind perioada fetală.

Mutagenitatea și carcinogenitatea nu sunt de așteptat la această clasă de proteine recombinante și nu a fost necesară testarea genotoxicității și carcinogenității.

Nu s-a observat iritarea locală a vasului sanguin după administrarea intravenoasă, intra-arterială sau paravenoasă a tenecteplazei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere:

L-arginină
Acid fosforic
Polisorbat 20.

Solvent:

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Metalyse este incompatibilă cu soluția de glucoză perfuzabilă.

6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate ambalat pentru vânzare

2 ani

Soluția reconstituită

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată pentru 24 de ore la temperaturi de 2 – 8°C și pentru 8 ore la temperaturi de 30°C.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat după reconstituire. Dacă nu este utilizat imediat, depozitarea în vederea utilizării și condițiile anterioare utilizării constituie responsabilitatea utilizatorului și, acestea în mod normal, n-ar trebui să depășească 24 de ore la 2-8°C sau 8 ore la 30°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se ține flaconul în cutie.
Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit, vezi punctul 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă tip I de 20 ml, cu dop acoperit cu cauciuc gri (B2-42) și capsă flip-off cu pulbere pentru soluția injectabilă.

Siringă din plastic de 10 ml preumplută cu 6 ml de apă pentru preparate injectabile pentru reconstituire.

Dispozitiv de transvazare aseptică.

Ac steril de unică folosință.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Metalyse se va reconstitui prin adăugarea întregului volum de apă pentru soluții injectabile din seringă preumplută, în flaconul care conține pulberea pentru soluție injectabilă.

1. Asigurați-vă că s-a ales mărimea flaconului corespunzătoare greutății corporale a pacientului.

Greutatea corporală a pacientului (kg)	Volumul de soluție reconstituită (ml)	Tenecteplază (U)	Tenecteplază (mg)
< 60	6	6000	30
≥ 60 la < 70	7	7000	35
≥ 70 la < 80	8	8000	40
≥ 80 la < 90	9	9000	45
≥ 90	10	10000	50

2. Se verifică integritatea capacului flaconului.
3. Se îndepărtează capsă flip-off a flaconului.
4. Se îndepărtează capacul de protecție al seringii. Se înșurubează imediat seringă preumplută la adaptorul flaconului și se perforază dopul la mijloc cu ajutorul vârfului adaptorului.
5. Se adaugă apă pentru preparate injectabile în flacon prin apăsarea încet în jos a pistonului seringii pentru a evita formarea spumei.
6. Se reconstituie prin rotire ușoară.
7. Preparatul reconstituit este o soluție limpede, incoloră până la galben deschis. Se va utiliza numai soluția limpede, fără particule.
8. Imediat înaintea administrării soluției, se întoarce flaconul cu seringă încă atașată, astfel încât seringă să fie sub flacon.
9. Se transferă în seringă volumul corespunzător de soluție reconstituită, calculată în funcție de greutatea pacientului.
10. Se deconectează seringă de la adaptorul flaconului.
11. Metalyse se va administra intravenos pacientului, în circa 10 secunde. Nu se va administra într-o linie de perfuzie conținând glucoză.
12. Soluția neutilizată trebuie aruncată.

Alternativ, reconstituirea soluției se poate face cu ajutorul acului inclus.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/169/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 Februarie 2001

Data reînnoirii autorizației: 23 Februarie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metalyse 8000 U (unități). Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Metalyse 8000 unități

1 flacon conține tenecteplază 8.000 unități (40 mg).

1 seringă preumplută conține apă pentru preparate injectabile 8 ml.

Soluția reconstituită conține tenecteplază 1000 unități (5 mg) pe mililitru.

Potența tenecteplazei este exprimată în unități (U) utilizând un standard de referință care este specific tenecteplazei și nu este comparabil cu unitățile utilizate pentru alte medicamente trombolitice.

Tenecteplaza este un activator recombinant al plasminogenului, specific pentru fibrină, produs prin tehnica ADN-ului recombinant, folosind linii celulare ovariene de hamster chinezesc.

Pentru excipienți, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulberea este de culoare albă până la aproape albă. Soluția reconstituită este limpede și incoloră până la ușor gălbuie..

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Metalyse este indicat adulților pentru tratamentul trombolitic al infarctului miocardic suspectat, cu supradenivelare persistentă a ST sau bloc recent de ramură stângă (Bundle Branch Block) în interval de 6 ore de la debutul simptomelor de infarct miocardic acut (IMA).

4.2 Doze și mod de administrare

Metalyse trebuie prescris de către medici cu experiență în utilizarea tratamentului trombolitic și cu posibilități de a monitoriza utilizarea acestuia.

Tratamentul cu Metalyse trebuie început cât mai curând posibil după apariția simptomelor.

Metalyse trebuie administrat în funcție de greutatea corporală, cu o doză maximă de 10000 unități (50 mg tenecteplază). Volumul necesar pentru administrarea dozei corecte poate fi calculat conform următoarei scheme:

Greutatea corporală a pacientului (kg)	Tenecteplază (U)	Tenecteplază (mg)	Volumul de soluție reconstituită (ml)
< 60	6000	30	6
≥ 60 la < 70	7000	35	7
≥ 70 la < 80	8000	40	8
≥ 80 la < 90	9000	45	9
≥ 90	10000	50	10

Pentru detalii vezi pct.6.6: Precauții speciale pentru eliminare și alte instrucțiuni de manipulare

Doza necesară trebuie administrată în bolus intravenos unic în decurs de aproximativ 10 secunde.

O linie intravenoasă pre-existentă, poate fi utilizată pentru administrarea de Metalyse, numai în soluție de clorură de sodiu 0,9%. Soluția injectabilă Metalyse este incompatibilă cu soluția de glucoză.

Nu trebuie să se adauge nici un alt medicament la soluția injectabilă.

Copii și adolescenți

Metalyse nu este recomandat pentru utilizarea la copii (sub 18 ani) datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Terapie adjuvantă

Terapia adjuvantă antitrombotică cu antiagregante plachetare și anticoagulante trebuie administrată conform cu ghidurile terapeutice curente relevante pentru tratarea pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelarea segmentului ST.

În studiile clinice cu Metalyse, s-a utilizat ca terapie adjuvantă antitrombotică heparină nefracționată și enoxaparină.

Administrarea de acid acetilsalicilic trebuie începută cât mai repede după apariția simptomelor și se va continua ca tratament pe durata întregii vieți atâta timp cât nu este contraindicat.

4.3 Contraindicații

Metalyse nu trebuie administrat pacienților cu antecedente de reacții anafilactice (care pun viața în pericol) la oricare dintre substanțele componente (tenecteplază sau oricare alt excipient) sau la gentamicină (urme reziduale din procesul de fabricație). Dacă, cu toate acestea, este considerat necesar tratamentul cu Metalyse, trebuie să fie disponibile imediat facilitățile de resuscitare în cazul în care acest lucru devine necesar.

Mai mult, deoarece tratamentul trombolitic este asociat cu un risc crescut de sângerare, administrarea Metalyse este contraindicată în următoarele situații:

- tulburări hemoragice semnificative actuale sau în ultimele 6 luni;
- pacienți cărora li se administrează concomitent terapie curentă cu anticoagulant oral (INR > 1,3);
- antecedente de leziuni ale sistemului nervos central (de exemplu neoplasm, anevrism, intervenții chirurgicale intracraniene sau la nivelul coloanei vertebrale);
- diateză hemoragică cunoscută;
- hipertensiune arterială severă necontrolată;
- intervenții chirurgicale majore, biopsie a unui organ parenchimos sau leziuni semnificative în ultimele 2 luni (inclusiv orice leziuni asociate cu IMA curent);
- leziuni recente la cap sau craniu;
- resuscitare cardiopulmonară prelungită (>2 minute) în ultimele 2 săptămâni;

- pericardită acută și/sau endocardită bacteriană subacută;
- pancreatită acută;
- disfuncții hepatice severe, inclusiv insuficiență hepatică, ciroză hepatică, hipertensiune portală (varice esofagiene) și hepatită activă;
- ulcer peptic activ;
- anevrism arterial și malformații arteriale/venoase cunoscute;
- neoplasm cu risc hemoragic crescut;
- orice antecedente cunoscute de accident vascular cerebral hemoragic sau de origine necunoscută;
- antecedente cunoscute de accident vascular cerebral ischemic sau de atac ischemic tranzitoriu în ultimele 6 luni;
- demență;

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sângerare

Cea mai frecventă complicație apărută în timpul tratamentului cu Metalyse este sângerarea. Utilizarea concomitentă de tratament anticoagulant cu heparină, poate crește riscul de sângerare. Deoarece fibrina este lizată în timpul tratamentului cu Metalyse, poate să apară sângerare la locul recent puncționat. Ca urmare, tratamentul trombolitic necesită supravegherea atentă a tuturor locurilor posibile de sângerare (inclusiv cele care rezultă în urma inserției cateterului, puncției arteriale și venoase, venesechției sau puncției cu ac). Pe durata tratamentului cu Metalyse trebuie evitată utilizarea cateterelor rigide, injecțiilor intramusculare și a măsurilor medicale care nu sunt absolut necesare.

Cele mai frecvente hemoragii au fost observate la locul de injectare și, ocazional, la nivel genito-urinar și gingival.

În cazul apariției sângerărilor grave, în special a hemoragiei cerebrale, se recomandă întreruperea imediată a administrării concomitente de heparină. Se recomandă luarea în considerare a administrării de protamină dacă heparina a fost administrată în decurs de 4 ore înaintea apariției hemoragiei. La unii pacienți care nu răspund la aceste măsuri conservatoare, poate fi indicată utilizarea judicioasă a produselor de transfuzie. Se va avea în vedere transfuzia de crioprecipitat, plasmă proaspătă congelată și trombocite cu reevaluarea clinică și de laborator după fiecare administrare. În cazul perfuziei de crioprecipitat este de dorit o concentrație țintă de fibrinogen de 1 g/l. De asemenea, trebuie avute în vedere medicamentele antifibrinolitice ca o ultimă alternativă. Utilizarea terapiei cu Metalyse trebuie atent evaluată pentru a echilibra riscul potențial de sângerare cu beneficiile urmărite, în următoarele condiții:

- tensiune arterială sistolică > 160 mmHg;
- afecțiune cerebrovasculară;
- sângerare gastro-intestinală sau genito-urinară recentă (în ultimele 10 zile);
- probabilitate crescută de trombus cardiac stâng, de exemplu stenoza mitrală cu fibrilație atrială
- orice injecție intramusculară recentă (în ultimele 2 zile) cunoscută;
- vârstă avansată, adică peste 75 ani;
- greutate corporală mică < 60 kg;

Aritmii

Tromboliza coronariană poate determina aritmii asociate cu reperfuzia. Când se administrează Metalyse se recomandă să fie disponibilă terapia antiaritmică pentru bradicardie și/sau tahiaritmii ventriculare (stimulator cardiac, defibrilator).

Antagoniști ai glicoproteinei IIb/IIIa

Utilizarea concomitentă a substanțelor antagoniste ale glicoproteinei IIb/IIIa crește riscul de sângerare.

Hipersensibilitate/ Re-administrare

După tratament, nu a fost observată formarea de anticorpi față de molecula de tenecteplază. Cu toate acestea, deoarece în prezent nu există experiență în privința readministrării medicamentului Metalyse. Se recomandă administrarea cu prudență la persoanele cu hipersensibilitate cunoscută (alte reacții decât

cele anafilactice) la substanța activă, la oricare dintre excipienți. Reacții anafilactoide asociate administrării de Metalyse sunt rare și pot fi cauzate de hipersensibilitatea la substanța activă tenecteplază, la oricare dintre excipienți sau la gentamicină (urme reziduale din procesul de fabricație). Dacă apare o reacție anafilactoidă, injectarea trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiată terapia corespunzătoare. În orice caz, tenecteplaza nu va fi readministrată înainte de evaluarea factorilor hemostatici precum fibrinogenul, plasminogenul și antiplasmina alfa2.

Intervenție coronariană percutană primară (ICP).

Dacă ICP primară este programată conform ghidurilor terapeutice relevante curente, Metalyse așa cum este utilizat în studiul clinic ASSENT-4 (vezi pct. 5.1) nu trebuie administrat.

Copii și adolescenți

Metalyse nu este recomandat la copiii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani), din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii specifice de interacțiune cu Metalyse și medicamentele administrate uzual pacienților cu IMA. Cu toate acestea, analiza datelor provenite de la mai mult de 12000 pacienți tratați în faza I, II și III nu a relevat nici o interacțiune clinică semnificativă cu medicamentele administrate uzual pacienților cu IMA și utilizate concomitent cu Metalyse.

Medicamentele care afectează coagularea sau cele care alterează funcția plachetară (de exemplu ticlopidină, clopidogrel, LMWH) pot crește riscul de sângerare înainte de, în timpul sau după tratamentul cu Metalyse.

Utilizarea concomitentă a substanțelor antagoniste ale glicoproteinei IIb/IIIa crește riscul de sângerare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea tenecteplazei la femeile gravide. Deoarece studiile la animale (vezi și pct. 5.3) au arătat un risc crescut al sângerării vaginale probabil din placentă și al pierderii sarcinii, beneficiul tratamentului trebuie evaluat comparativ cu riscurile potențiale care pot agrava o situație acută care pune viața în pericol.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tenecteplaza se excretă în laptele matern. Alăptarea la sân trebuie întreruptă în primele 24 de ore după terapia trombolitică.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii de fertilitate cu tenecteplază. În studiile de toxicitate după doze repetate efectuate cu tenecteplază, datele histopatologice nu au evidențiat niciun rezultat privind organele de reproducere bărbătești.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Hemoragia este o reacție adversă asociată cu utilizarea tenecteplazei. Tipul predominant de hemoragie este sângerarea superficială la locul de injectare. Se observă frecvent echimoze, dar de obicei nu necesită nicio acțiune specifică. La pacienții care au suferit un accident vascular cerebral (inclusiv sângerări intracraniene) sau alte episoade grave de sângerare s-au raportat cazuri de deces sau de invaliditate permanentă.

Reacțiile adverse enumerate mai jos sunt clasificate în funcție de frecvență și de baza de date pe aparate, sisteme și organe. Grupele de frecvență sunt definite utilizând următoarea convenție: Foarte frecvente (>1/10), frecvente (>1/100, <1/10), mai puțin frecvente (>1/1000, <1/100), rare (>1/10000, <1/1000), foarte rare (<1/10000), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tabelul 1 prezintă frecvența reacțiilor adverse.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare	reacții anafilactoide (incluzând erupții cutanate, urticarie, bronhospasm, edem laringean)
Tulburări ale sistemului nervos	
Mai puțin frecvente	hemoragii intracraniene (cum ar fi hemoragie cerebrală, hematom cerebral, accident vascular cerebral hemoragic, trecerea accidentului vascular cerebral ischemic în accident vascular cerebral hemoragic, hematom intracranian, hemoragie subarahnoidiană) incluzând simptome asociate cum ar fi somnolență, afazie, hemipareză, convulsii
Tulburări oculare	
Mai puțin frecvente	hemoragie oculară
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	aritmii de reperfuzie (cum ar fi asistolie, aritmie idioventriculară accelerată, aritmie, extrasistole, fibrilație atrială, bloc atrioventricular grad I până la total, bradicardie, tahicardie, aritmie ventriculară, fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară) care se produc într-o strânsă relație temporală cu tratamentul cu tenecteplază. Aritmiile de reperfuzie pot duce la stop cardiac, pot pune viața în pericol și pot necesita inițierea de terapii antiaritmice convenționale.
Rare	Hemoragie pericardică
Tulburări vasculare	
Foarte frecvente	hemoragii
Rare	embolism (tromboembolism)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente	epistaxis
Rare	hemoragii pulmonare
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	hemoragii gastro-intestinale (cum ar fi hemoragie gastrică, ulcer gastric hemoragic, hemoragie rectală, hematemeză, melenă, hemoragie bucală)
Mai puțin frecvente	hemoragie retroperitoneală (cum ar fi hematom retroperitoneal)
Cu frecvență necunoscută	greață, vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	echimoze
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente	hemoragie uro-genitală (cum ar fi hematurie, hemoragie la nivelul tractului urinar)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	hemoragii la locul de injectare, la locul de puncție
Investigații diagnostice	
Rare	tensiune arterială scăzută
Cu frecvență necunoscută	Creșterea temperaturii corporale
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Cu frecvență necunoscută	embolie grăsoasă care poate duce la afectarea organelor

Ca și în cazul altor trombolitice, s-au raportat următoarele evenimente ca o consecință a infarctului miocardic și/sau a administrării de trombolitice:

- foarte frecvente (>1/10): hipotensiune arterială, tulburări de frecvență și ritm cardiac, angină pectorală
- frecvente (>1/100, <1/10): ischemie recurentă, insuficiență cardiacă, infarct miocardic, șoc cardiogen, pericardită, edem pulmonar
- mai puțin frecvente (>1/1000, <1/100): stop cardiac, insuficiență de valvă mitrală, efuziune pericardică, tromboză venoasă, tamponadă cardiacă, ruptură de miocard
- rare (>1/10000, <1/1000): embolie pulmonară.

Aceste evenimente cardiovasculare pot pune viața în pericol și pot duce la deces.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj poate crește riscul de sângerare. În caz de hemoragie severă prelungită se va avea în vedere instituirea tratamentului de substituție (plasmă, trombocite), vezi și pct.4.4.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice, Cod ATC: B01A D11.

Mecanismul de acțiune

Tenecteplaza este un activator recombinant al plasminogenului, specific pentru fibrină, derivat din t-PA nativ prin modificarea în trei locuri a structurii proteinei. Se leagă la componenta de fibrină a trombusului (cheag de sânge) și transformă selectiv plasminogenul din trombus în plasmină, care degradează matricea fibrinei din trombus. Tenecteplaza are o înaltă specificitate pentru fibrină și o rezistență mai mare la inactivarea de către inhibitorul său endogen (PAI-1) în raport cu t-PA nativ.

Efecte farmacodinamice

După administrarea de tenecteplază s-a observat un consum de antiplasmină- α_2 (inhibitorul în faza fluidă al plasminei) dependent de doză, cu creșterea consecutivă a concentrației sistemice de plasmină. Această observație este în concordanță cu efectul dorit de activare a plasminogenului. În studii comparative s-a observat o scădere a valorii fibrinogenului mai mică de 15% și o scădere a valorii plasminogenului mai mică de 25% la subiecții tratați cu doza maximă de tenecteplază (10000 U echivalent cu 50 mg), în timp ce alteplaza a produs o scădere a valorilor fibrinogenului și plasminogenului de aproximativ 50%. Nu s-a detectat formarea de anticorpi, semnificativă din punct de vedere clinic, la 30 zile.

Efecte clinice

Date rezultate din studiile angiografice de fază I și II sugerează că tenecteplaza, administrată în bolus intravenos unic, este eficientă în liza trombilor din artera afectată de infarct la subiecții cu IMA, efectul fiind dependent de doză.

Un studiu amplu, comparativ de mortalitate (ASSENT II), efectuat la aproximativ 17000 pacienți a arătat că tenecteplaza este echivalentă din punct de vedere terapeutic cu alteplaza în ceea ce privește reducerea mortalității (6,2% pentru ambele tratamente la 30 zile, limita superioară a ÎI 95% pentru raportul de risc relativ de 1,124) și că utilizarea tenecteplazei este asociată cu o incidență semnificativ mai mică a hemoragiilor non-intracraniene (26,4 % față de 28,9%, $p = 0,0003$). Aceasta înseamnă un necesar de transfuzie semnificativ mai mic (4,3% față de 5,5%, $p = 0,0002$). Hemoragia intracraniană a apărut cu o frecvență de 0,93% pentru tenecteplază față de 0,94% pentru alteplază.

Testele coronariene și datele clinice limitate au arătat că pacienții cu IMA au fost tratați cu succes și după 6 ore de la apariția simptomelor.

Studiul ASSENT_4 a fost conceput pentru a arăta dacă la 4000 pacienți cu infarct miocardic extins, pretratatul cu o doză completă de tenecteplază și concomitent cu un bolus unic de până la 4.000 UI heparină nefracționată administrată înainte de intervenția coronariană percutană primară (ICP) care a fost făcută între 60 și 180 minute conduce la rezultate mai bune decât atunci când se instituie doar ICP primară. Studiul a fost încheiat prematur, cu un număr de 1667 pacienți randomizați, datorită mortalității crescute în grupul la care s-a administrat tenecteplază pentru a facilita ICP. Atingerea obiectivului principal, un obiectiv compus din deces sau șoc cardiogenic sau insuficiență cardiacă congestivă în interval de 90 zile, a fost în mod semnificativ mai mare la grupul la care s-a administrat tratamentul de cercetat cu tenecteplază, urmat de intervenția de rutină ICP: 18,6%, (151/810) prin comparare cu 13,4% la grupul la care s-a instituit numai ICP, $p=0,0045$. Această diferență semnificativă între grupuri în ceea ce privește obiectivul principal la 90 zile s-a observat deja în spital și la 30 zile.

Din punct de vedere numeric, toate componentele obiectivului clinic compus au fost în favoarea schemei de tratament numai prin ICP: deces: 6,7% vs. 4,9% $p=0,14$; șoc cardiogenic: 6,3% vs. 4,8% $p=0,19$; insuficiență cardiacă congestivă: 12,0% vs. 9,2% respectiv $p=0,06$. Componentele obiectivului secundar constând în reinfarctizare și revascularizare vasculară repetată țintită au fost în mod semnificativ mai mari la grupul tratat inițial cu tenecteplază: reinfarctizare: 6,1% vs. 3,7% $p=0,0279$; revascularizare vasculară repetată țintită: 6,6% vs. 3,4% $p=0,0041$. Următoarele evenimente adverse au apărut mai frecvent în cazul administrării de tenecteplază înainte de ICP: hemoragie intracraniană: 1% vs. 0% $p=0,037$; accident vascular cerebral: 1,8% vs. 0% $p<0,0001$; sângerări majore: 5,6% vs. 4,4% $p=0,3118$; sângerări minore: 25,3% vs. 19,0% $p=0,0021$; transfuzii sanguine: 6,2% vs. 4,2% $p=0,0873$; ocluzie vasculară acută: 1,9% vs. 0,1% $p=0,0001$.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Tenecteplaza este o proteină recombinantă, administrată intravenos, care activează plasminogenul. Tenecteplaza este eliminată din circulație prin legarea de receptorii specifici din ficat, urmată de metabolizarea în peptide mici. Cu toate acestea, legarea de receptorii hepatici este mai mică în comparație cu t-PA nativ, ceea ce determină un timp de înjumătățire plasmatică prelungit. În cadrul studiilor la șobolan cu tenecteplază marcată radioactiv s-au obținut date privind distribuția în țesuturi și eliminarea. Organul principal către care s-a distribuit tenecteplaza a fost ficatul. La om, nu se cunoaște dacă și în ce măsură tenecteplaza se leagă de proteinele plasmatică.

După injectarea intravenoasă în bolus unic de tenecteplază la pacienții cu infarct miocardic acut, antigenul tenecteplază prezintă eliminare plasmatică bifazică. La dozele terapeutice nu există o dependență de doză a eliminării tenecteplazei. Timpul de înjumătățire plasmatică prin distribuție este de $24 \pm 5,5$ minute (media \pm DS), de 5 ori mai mare decât al t-PA nativ. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 129 ± 87 minute, iar clearance-ul plasmatic este de 119 ± 49 ml/min.

Creșterea greutatei corporale a determinat o creștere moderată a clearance-ului tenecteplazei, iar creșterea vârstei a condus la o ușoară scădere a clearance-ului tenecteplazei. În general, femeile prezintă un clearance mai mic decât bărbații, dar aceasta se poate explica prin greutatea corporală, în general, mai mică la femei.

Efectul disfuncției renale și hepatice asupra farmacocineticii tenecteplazei la om nu este cunoscută. Nu există o experiență specifică care să ghideze ajustarea dozei de tenecteplază la pacienții cu insuficiență hepatică și renală gravă. Cu toate acestea, pe baza datelor obținute la animale nu este de așteptat ca disfuncția renală să afecteze farmacocinetica.

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea intravenoasă a unei doze unice la șobolan, iepure și câine a determinat numai modificarea reversibilă, dependentă de doză, a parametrilor coagulării cu hemoragie locală, la locul de punționare, ceea ce a fost interpretat ca o consecință a efectului farmacodinamic al tenecteplazei. Studii

de toxicitate după administrări repetate la șobolan și câine au confirmat observațiile menționate mai sus, dar durata studiilor a fost limitată la două săptămâni prin formarea de anticorpi la tenecteplaza umană, cu apariția reacției anafilactice.

Datele de siguranță farmacologică la maimuțele cynomolgus au relevat reducerea presiunii sanguine, urmată de modificări tranzitorii ale electrocardiogramei (ECG), dar acestea au apărut la expuneri mult mai mari decât expunerea clinică.

Cu privire la indicațiile și administrarea dozei unice la om, testarea toxicității asupra funcției de reproducere s-a limitat la un studiu de embriotoxicitate la iepure, ca specie sensibilă. Tenecteplaza a indus moartea intrauterină în timpul perioadei embrionare medii. Atunci când tenecteplaza s-a administrat în timpul perioadei embrionare medii sau avansate, s-au observat sângerări vaginale la animale în ziua de după administrarea primei doze. După 1 –2 zile, s-a observat mortalitate secundară. Nu sunt disponibile date privind perioada fetală.

Mutagenitatea și carcinogenitatea nu sunt de așteptat la această clasă de proteine recombinante și nu a fost necesară testarea genotoxicității și carcinogenității.

Nu s-a observat iritarea locală a vasului sanguin după administrarea intravenoasă, intra-arterială sau paravenoasă a tenecteplazei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere:

L-arginină
Acid fosforic
Polisorbat 20.

Solvent:

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Metalyse este incompatibilă cu soluția de glucoză perfuzabilă.

6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate ambalat pentru vânzare

2 ani

Soluția reconstituită

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată pentru 24 de ore la temperaturi de 2 – 8°C și pentru 8 ore la temperaturi de 30°C.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat după reconstituire. Dacă nu este utilizat imediat, depozitarea în vederea utilizării și condițiile anterioare utilizării constituie responsabilitatea utilizatorului și acestea în mod normal, n-ar trebui să depășească 24 de ore la 2-8°C sau 8 ore la 30°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se ține flaconul în cutie.
Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit, vezi punctul 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă tip I de 20 ml, cu dop acoperit cu cauciuc gri (B2-42) și capsă flip-off cu pulbere pentru soluția injectabilă.

Siringă din plastic de 10 ml preumplută cu 6 ml de apă pentru preparate injectabile pentru reconstituire.

Dispozitiv de transvazare aseptică.

Ac steril de unică folosință.

6.7 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Metalyse se va reconstitui prin adăugarea întregului volum de apă pentru soluții injectabile din siringa preumplută, în flaconul care conține pulberea pentru soluție injectabilă.

1. Asigurați-vă că s-a ales mărimea flaconului corespunzătoare greutății corporale a pacientului.

Greutatea corporală a pacientului (kg)	Volumul de soluție reconstituită (ml)	Tenecteplază (U)	Tenecteplază (mg)
< 60	6	6000	30
≥ 60 la < 70	7	7000	35
≥ 70 la < 80	8	8000	40
≥ 80 la < 90	9	9000	45
≥ 90	10	10000	50

2. Se verifică integritatea capacului flaconului.
3. Se îndepărtează capsă flip-off a flaconului.
4. Se îndepărtează capacul de protecție al seringii. Se înșurubează imediat siringa preumplută la adaptorul flaconului și se perforază dopul la mijloc cu ajutorul vârfului adaptorului.
5. Se adaugă apă pentru preparate injectabile în flacon prin apăsarea încet în jos a pistonului seringii pentru a evita formarea spumei.
6. Se reconstituie prin rotire ușoară.
7. Preparatul reconstituit este o soluție limpede, incoloră până la galben deschis. Se va utiliza numai soluția limpede, fără particule.
8. Imediat înaintea administrării soluției, se întoarce flaconul cu siringa încă atașată, astfel încât siringa să fie sub flacon.
9. Se transferă în siringă volumul corespunzător de soluție reconstituită, calculată în funcție de greutatea pacientului.
10. Se deconectează siringa de la adaptorul flaconului.
11. Metalyse se va administra intravenos pacientului, în circa 10 secunde. Nu se va administra într-o linie de perfuzie conținând glucoză.
12. Soluția neutilizată trebuie aruncată.

Alternativ, reconstituirea soluției se poate face cu ajutorul acului inclus.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/169/005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 Februarie 2001

Data reînnoirii autorizației: 23 Februarie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metalyse 10000 U (unități). Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Metalyse 10000 unități

1 flacon conține tenecteplază 10000 unități (50 mg).

1 seringă preumplută conține apă pentru preparate injectabile 10 ml.

Soluția reconstituită conține tenecteplază 1000 unități (5 mg) pe mililitru.

Potența tenecteplazei este exprimată în unități (U) utilizând un standard de referință care este specific tenecteplazei și nu este comparabil cu unitățile utilizate pentru alte medicamente trombolitice.

Tenecteplaza este un activator recombinant al plasminogenului, specific pentru fibrină, produs prin tehnica ADN-ului recombinant, folosind linii celulare ovariene de hamster chinezesc.

Pentru excipienți, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulberea este de culoare albă până la aproape albă. Soluția reconstituită este limpede și incoloră până la ușor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Metalyse este indicat adulților pentru tratamentul trombolitic al infarctului miocardic suspectat, cu supradenivelare persistentă a ST sau bloc recent de ramură stângă (Bundle Branch Block) în interval de 6 ore de la debutul simptomelor de infarct miocardic acut (IMA).

4.2 Doze și mod de administrare

Metalyse trebuie prescris de către medici cu experiență în utilizarea tratamentului trombolitic și cu posibilități de a monitoriza utilizarea acestuia.

Tratamentul cu Metalyse trebuie început cât mai curând posibil după apariția simptomelor.

Metalyse trebuie administrat în funcție de greutatea corporală, cu o doză maximă de 10000 unități (50 mg tenecteplază). Volumul necesar pentru administrarea dozei corecte poate fi calculat conform următoarei scheme:

Greutatea corporală a pacientului (kg)	Tenecteplază (U)	Tenecteplază (mg)	Volumul de soluție reconstituită (ml)
< 60	6000	30	6
≥ 60 la < 70	7000	35	7
≥ 70 la < 80	8000	40	8
≥ 80 la < 90	9000	45	9
≥ 90	10000	50	10

Pentru detalii vezi pct.6.6: Precauții speciale pentru eliminare și alte instrucțiuni de manipulare

Doza necesară trebuie administrată în bolus intravenos unic în decurs de aproximativ 10 secunde.

O linie intravenoasă pre-existentă, poate fi utilizată pentru administrarea de Metalyse numai în soluție de clorură de sodiu 0,9%. Soluția injectabilă Metalyse este incompatibilă cu soluția de glucoză.

Nu trebuie să se adăuge nici un alt medicament la soluția injectabilă.

Copii și adolescenți

Metalyse nu este recomandat pentru utilizarea la copii (sub 18 ani) datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Terapie adjuvantă

Terapia adjuvantă antitrombotică cu antiagregante plachetare și anticoagulante trebuie administrată conform cu ghidurile terapeutice curente relevante pentru tratarea pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelarea segmentului ST.

În studiile clinice cu Metalyse, s-a utilizat ca terapie adjuvantă antitrombotică heparină nefracționată și enoxaparină.

Administrarea de acid acetilsalicilic trebuie începută cât mai repede după apariția simptomelor și se va continua ca tratament pe durata întregii vieți, atâta timp cât nu este contraindicat.

4.3 Contraindicații

Metalyse nu trebuie administrat pacienților cu antecedente de reacții anafilactice (care pun viața în pericol) la oricare dintre substanțele componente (tenecteplază sau oricare alt excipient) sau la gentamicină (urme reziduale din procesul de fabricație). Dacă, cu toate acestea, este considerat necesar tratamentul cu Metalyse, trebuie să fie disponibile imediat facilitățile de resuscitare în cazul în care acest lucru devine necesar.

Mai mult, deoarece tratamentul trombolitic este asociat cu un risc crescut de sângerare, administrarea Metalyse este contraindicată în următoarele situații:

- tulburări hemoragice semnificative actuale sau în ultimele 6 luni;
- pacienți cărora li se administrează concomitent terapie curentă cu anticoagulant oral (INR > 1,3);
- antecedente de leziuni ale sistemului nervos central (de exemplu neoplasm, anevrism, intervenții chirurgicale intracraniene sau la nivelul coloanei vertebrale);
- diateză hemoragică cunoscută;
- hipertensiune arterială severă necontrolată;
- intervenții chirurgicale majore, biopsie a unui organ parenchimos sau leziuni semnificative în ultimele 2 luni (inclusiv orice leziuni asociate cu IMA curent);
- leziuni recente la cap sau craniu;
- resuscitare cardiopulmonară prelungită (>2 minute) în ultimele 2 săptămâni;

- pericardită acută și/sau endocardită bacteriană subacută;
- pancreatită acută;
- disfuncții hepatice severe, inclusiv insuficiență hepatică, ciroză hepatică, hipertensiune portală (varice esofagiene) și hepatită activă;
- ulcer peptic activ;
- anevrism arterial și malformații arteriale/venoase cunoscute;
- neoplasm cu risc hemoragic crescut;
- orice antecedente cunoscute de accident vascular cerebral hemoragic sau de origine necunoscută;
- antecedente cunoscute de accident vascular cerebral ischemic sau de atac ischemic tranzitoriu în ultimele 6 luni;
- demență;

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sângerare

Cea mai frecventă complicație apărută în timpul tratamentului cu Metalyse este sângerarea. Utilizarea concomitentă de tratament cu anticoagulant cu heparină, poate crește riscul de sângerare. Deoarece fibrina este lizată în timpul tratamentului cu Metalyse, poate să apară sângerare la locul recent puncționat. Ca urmare, tratamentul trombolitic necesită supravegherea atentă a tuturor locurile posibile de sângerare (inclusiv cele care rezultă în urma inserției cateterului, puncției arteriale și venoase, veneseției sau puncției cu ac). Pe durata tratamentului cu Metalyse trebuie evitată utilizarea cateterelor rigide, injecțiilor intramusculare și a măsurilor medicale care nu sunt absolut necesare.

Cele mai frecvente hemoragii au fost observate la locul de injectare și, ocazional, la nivel genito-urinar și gingival.

În cazul apariției sângerărilor grave, în special a hemoragiei cerebrale, se recomandă întreruperea imediată a administrării concomitente de heparină. Se recomandă luarea în considerare a administrării de protamină dacă heparina a fost administrată în decurs de 4 ore înaintea apariției hemoragiei. La unii pacienți care nu răspund la aceste măsuri conservatoare, poate fi indicată utilizarea judicioasă a produselor de transfuzie. Se va avea în vedere transfuzia de crioprecipitat, plasmă proaspătă congelată și trombocite cu reevaluarea clinică și de laborator după fiecare administrare. În cazul perfuziei de crioprecipitat este de dorit o concentrație țintă de fibrinogen de 1 g/l. De asemenea, trebuie avute în vedere medicamentele antifibrinolitice ca o ultimă alternativă. Utilizarea terapiei cu Metalyse trebuie atent evaluată pentru a echilibra riscul potențial de sângerare cu beneficiile urmărite, în următoarele condiții:

- tensiune arterială sistolică > 160 mmHg;
- afecțiune cerebrovasculară;
- sângerare gastro-intestinală sau genito-urinară recentă (în ultimele 10 zile);
- probabilitate crescută de trombus cardiac stâng, de exemplu stenoză mitrală cu fibrilație atrială
- orice injecție intramusculară recentă (în ultimele 2 zile) cunoscută;
- vârstă avansată, adică peste 75 ani;
- greutate corporală mică < 60 kg;

Aritmii

Tromboliza coronariană poate determina aritmii asociate cu reperfuzia. Când se administrează Metalyse se recomandă să fie disponibilă terapia antiaritmică pentru bradicardie și/sau tahiaritmii ventriculare (stimulator cardiac, defibrilator).

Antagoniști ai glicoproteinei IIb/IIIa

Utilizarea concomitentă a substanțelor antagoniste ale glicoproteinei IIb/IIIa crește riscul de sângerare.

Hipersensibilitate/Re-administrare

După tratament, nu a fost observată formarea de anticorpi față de molecula de tenecteplază. Cu toate acestea nu există experiență în privința readministrării medicamentului Metalyse. Se recomandă administrarea cu prudență la persoanele cu hipersensibilitate cunoscută (alte reacții decât cele

anafilactice) la substanța activă , la oricare dintre excipienți. Reacții anafilactoide asociate administrării de Metalyse sunt rare și pot fi cauzate de hipersensibilitatea la substanța activă tenecteplază, la oricare dintre excipienți sau la gentamicină (urme reziduale din procesul de fabricație).. Dacă apare o reacție anafilactoidă, injectarea trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiată terapia corespunzătoare. În orice caz, tenecteplaza nu va fi readministrată înainte de evaluarea factorilor hemostatici precum fibrinogenul, plasminogenul și antiplasmina alfa2.

Intervenție coronariană percutană primară (ICP).

Dacă ICP primară este programată conform ghidurilor terapeutice relevante curente, Metalyse așa cum este utilizat în studiul clinic ASSENT-4 (vezi pct. 5.1) nu trebuie administrat.

Copii și adolescenți

Metalyse nu este recomandat la copiii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani), din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii specifice de interacțiune cu Metalyse și medicamentele administrate uzual pacienților cu IMA. Cu toate acestea, analiza datelor provenite de la mai mult de 12.000 pacienți tratați în faza I, II și III nu a relevat nici o interacțiune clinică semnificativă cu medicamentele administrate uzual pacienților cu IMA și utilizate concomitent cu Metalyse.

Medicamentele care afectează coagularea sau cele care alterează funcția plachetară (de exemplu ticlopidină, clopidogrel, LMWH) pot crește riscul de sângerare înainte de, în timpul sau după tratamentul cu Metalyse.

Utilizarea concomitentă a substanțelor antagoniste ale glicoproteinei IIb/IIIa crește riscul de sângerare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea tenecteplazei la femeile gravide. Deoarece studiile la animale (vezi și pct. 5.3) au arătat un risc crescut al sângerării vaginale probabil din placentă și al pierderii sarcinii, beneficiul tratamentului trebuie evaluat comparativ cu riscurile potențiale care pot agrava o situație acută care pune viața în pericol.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tenecteplaza se excretă în laptele matern. Alăptarea la sân trebuie întreruptă în primele 24 de ore după terapia trombolitică.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii de fertilitate cu tenecteplază. În studiile de toxicitate după doze repetate efectuate cu tenecteplază, datele histopatologice nu au evidențiat niciun rezultat privind organele de reproducere bărbătești.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Hemoragia este o reacție adversă asociată cu utilizarea tenecteplazei. Tipul predominant de hemoragie este sângerarea superficială la locul de injectare. Se observă frecvent echimoze, dar de obicei nu necesită nicio acțiune specifică. La pacienții care au suferit un accident vascular cerebral (inclusiv sângerări intracraniene) sau alte episoade grave de sângerare s-au raportat cazuri de deces sau de invaliditate permanentă.

Reacțiile adverse enumerate mai jos sunt clasificate în funcție de frecvență și de baza de date pe aparate, sisteme și organe. Grupele de frecvență sunt definite utilizând următoarea convenție: Foarte frecvente (>1/10), frecvente (>1/100, <1/10), mai puțin frecvente (>1/1000, <1/100), rare (>1/10000, <1/1000), foarte rare (<1/10000), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1 prezintă frecvența reacțiilor adverse:

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare	reacții anafilactoide (incluzând erupții cutanate, urticarie, bronhospasm, edem laringean)
Tulburări ale sistemului nervos	
Mai puțin frecvente	hemoragii intracraniene (cum ar fi hemoragie cerebrală, hematom cerebral, accident vascular cerebral hemoragic, trecerea accidentului vascular cerebral ischemic în accident vascular cerebral hemoragic, hematom intracranian, hemoragie subarahnoidiană) incluzând simptome asociate cum ar fi somnolență, afazie, hemipareză, convulsii
Tulburări oculare	
Mai puțin frecvente	hemoragie oculară
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	aritmii de reperfuzie (cum ar fi asistolie, aritmie idioventriculară accelerată, aritmie, extrasistole, fibrilație atrială, bloc atrioventricular grad I până la total, bradicardie, tahicardie, aritmie ventriculară, fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară) care se produc într-o strânsă relație temporală cu tratamentul cu tenecteplază. Aritmiile de reperfuzie pot duce la stop cardiac, pot pune viața în pericol și pot necesita inițierea de terapii antiaritmice convenționale.
Rare	Hemoragie pericardică
Tulburări vasculare	
Foarte frecvente	hemoragii
Rare	embolism (tromboembolism)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente	epistaxis
Rare	hemoragii pulmonare
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	hemoragii gastro-intestinale (cum ar fi hemoragie gastrică, ulcer gastric hemoragic, hemoragie rectală, hematemă, melenă, hemoragie bucală)
Mai puțin frecvente	hemoragie retroperitoneală (cum ar fi hematom retroperitoneal)
Cu frecvență necunoscută	greață, vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	echimoze
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente	hemoragie uro-genitală (cum ar fi hematurie, hemoragie la nivelul tractului urinar)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	hemoragii la locul de injectare, la locul de puncție
Investigații diagnostice	
Rare	tensiune arterială scăzută
Cu frecvență necunoscută	Creșterea temperaturii corporale
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Cu frecvență necunoscută	embolie grăsoasă care poate duce la afectarea organelor implicate

Ca și în cazul altor trombolitice, s-au raportat următoarele evenimente ca o consecință a infarctului miocardic și/sau a administrării de trombolitice:

- foarte frecvente ($>1/10$): hipotensiune arterială, tulburări de frecvență și ritm cardiac, angină pectorală
- frecvente ($>1/100$, $<1/10$): ischemie recurentă, insuficiență cardiacă, infarct miocardic, șoc cardiogen, pericardită, edem pulmonar
- mai puțin frecvente ($>1/1000$, $<1/100$): stop cardiac, insuficiență de valvă mitrală, efuziune pericardică, tromboză venoasă, tamponadă cardiacă, ruptură de miocard
- rare ($>1/10000$, $<1/1000$): embolie pulmonară.

Aceste evenimente cardiovasculare pot pune viața în pericol și pot duce la deces.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj poate crește riscul de sângerare. În caz de hemoragie severă prelungită se va avea în vedere instituirea tratamentului de substituție (plasmă, trombocite), vezi și pct.4.4.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice, Cod ATC: B01A D11.

Mecanismul de acțiune

Tenecteplaza este un activator recombinant al plasminogenului, specific pentru fibrină, derivat din t-PA nativ prin modificarea în trei locuri a structurii proteinei. Se leagă la componenta de fibrină a trombusului (cheag de sânge) și transformă selectiv plasminogenul din trombus în plasmină, care degradează matricea fibrinei din trombus. Tenecteplaza are o înaltă specificitate pentru fibrină și o rezistență mai mare la inactivarea de către inhibitorul său endogen (PAI-1) în raport cu t-PA nativ.

Efecte farmacodinamice

După administrarea de tenecteplază s-a observat un consum de antiplasmină- α_2 (inhibitorul în faza fluidă al plasminei) dependent de doză, cu creșterea consecutivă a concentrației sistemice de plasmină. Această observație este în concordanță cu efectul dorit de activare a plasminogenului. În studii comparative s-a observat o scădere a valorii fibrinogenului mai mică de 15% și o scădere a valorii plasminogenului mai mică de 25% la subiecții tratați cu doza maximă de tenecteplază (10000 U echivalent cu 50 mg), în timp ce alteplaza a produs o scădere a valorilor fibrinogenului și plasminogenului de aproximativ 50%. Nu s-a detectat formarea de anticorpi, semnificativă din punct de vedere clinic, la 30 zile.

Efecte clinice

Date rezultate din studiile angiografice de fază I și II sugerează că tenecteplaza, administrată în bolus intravenos unic, este eficientă în liza trombilor din artera afectată de infarct la subiecții cu IMA, efectul fiind dependent de doză.

Un studiu amplu, comparativ de mortalitate (ASSENT II), efectuat la aproximativ 17000 pacienți a arătat că tenecteplaza este echivalentă din punct de vedere terapeutic cu alteplaza în ceea ce privește reducerea mortalității (6,2% pentru ambele tratamente la 30 zile, limita superioară a ÎI 95% pentru raportul de risc relativ de 1,124) și că utilizarea tenecteplazei este asociată cu o incidență semnificativ mai mică a hemoragiilor non-intracraniene (26,4 % față de 28,9%, $p = 0,0003$). Aceasta înseamnă un necesar de transfuzie semnificativ mai mic (4,3% față de 5,5%, $p = 0,0002$). Hemoragia intracraniană a apărut cu o frecvență de 0,93% pentru tenecteplază față de 0,94% pentru alteplază.

Testele coronariene și datele clinice limitate au arătat că pacienții cu IMA au fost tratați cu succes și după 6 ore de la apariția simptomelor.

Studiul ASSENT_4 a fost conceput pentru a arăta dacă la 4000 pacienți cu infarct miocardic extins, pretratatul cu o doză completă de tenecteplază și concomitent cu un bolus unic de până la 4.000 UI heparină nefracționată administrată înainte de intervenția coronariană percutană primară (ICP) care a fost făcută între 60 și 180 minute conduce la rezultate mai bune decât atunci când se instituie doar ICP primară. Studiul a fost încheiat prematur, cu un număr de 1667 pacienți randomizați, datorită mortalității crescute în grupul la care s-a administrat tenecteplază pentru a facilita ICP. Atingerea obiectivului primar, un obiectiv compus din deces sau șoc cardiogenic sau insuficiență cardiacă congestivă în interval de 90 zile, a fost în mod semnificativ mai mare la grupul la care s-a administrat tratamentul de cercetat cu tenecteplază, urmat de intervenția de rutină ICP: 18,6%, (151/810) prin comparare cu 13,4% la grupul la care s-a instituit numai ICP, $p=0,0045$. Această diferență semnificativă între grupuri în ceea ce privește obiectivul principal la 90 zile s-a observat deja în spital și la 30 zile.

Din punct de vedere numeric, toate componentele obiectivului clinic compus au fost în favoarea schemei de tratament numai prin ICP: deces: 6,7% vs. 4,9% $p=0,14$; șoc cardiogenic: 6,3% vs. 4,8% $p=0,19$; insuficiență cardiacă congestivă: 12,0% vs. 9,2% respectiv $p=0,06$. Componentele obiectivului secundar constând în reinfarctizare și revascularizare vasculară repetată țintită au fost în mod semnificativ mai mari la grupul tratat inițial cu tenecteplază: reinfarctizare: 6,1% vs. 3,7% $p=0,0279$; revascularizare vasculară repetată țintită: 6,6% vs. 3,4% $p=0,0041$. Următoarele evenimente adverse au apărut mai frecvent în cazul administrării de tenecteplază înainte de ICP: hemoragie intracraniană: 1% vs. 0% $p=0,037$; accident vascular cerebral: 1,8% vs. 0% $p<0,0001$; sângerări majore: 5,6% vs. 4,4% $p=0,3118$; sângerări minore: 25,3% vs. 19,0% $p=0,021$; transfuzii sanguine: 6,2% vs. 4,2% $p=0,0873$; ocluzie vasculară acută: 1,9% vs. 0,1% $p=0,0001$.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Tenecteplaza este o proteină recombinantă, administrată intravenos, care activează plasminogenul. Tenecteplaza este eliminată din circulație prin legarea de receptorii specifici din ficat, urmată de metabolizarea în peptide mici. Cu toate acestea, legarea de receptorii hepatici este mai mică în comparație cu t-PA nativ, ceea ce determină un timp de înjumătățire plasmatică prelungit. În cadrul studiilor la șobolan cu tenecteplază marcată radioactiv s-au obținut date privind distribuția în țesuturi și eliminarea. Organul principal către care s-a distribuit tenecteplaza a fost ficatul. La om, nu se cunoaște dacă și în ce măsură tenecteplaza se leagă de proteinele plasmatică.

După injectarea intravenoasă în bolus unic de tenecteplază la pacienții cu infarct miocardic acut, antigenul tenecteplază prezintă eliminare plasmatică bifazică. La dozele terapeutice nu există o dependență de doză a eliminării tenecteplazei. Timpul de înjumătățire plasmatică prin distribuție este de $24 \pm 5,5$ minute (media \pm DS), de 5 ori mai mare decât al t-PA nativ. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 129 ± 87 minute, iar clearance-ul plasmatic este de 119 ± 49 ml/min.

Creșterea greutateii corporale a determinat o creștere moderată a clearance-ului tenecteplazei, iar creșterea vârstei a condus la o ușoară scădere a clearance-ului tenecteplazei. În general, femeile prezintă un clearance mai mic decât bărbații, dar aceasta se poate explica prin greutatea corporală, în general, mai mică la femei.

Efectul disfuncției renale și hepatice asupra farmacocineticii tenecteplazei la om nu este cunoscută. Nu există o experiență specifică care să ghideze ajustarea dozei de tenecteplază la pacienții cu insuficiență hepatică și renală severă. Cu toate acestea, pe baza datelor obținute la animale nu este de așteptat ca disfuncția renală să afecteze farmacocinetica.

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea intravenoasă a unei doze unice la șobolan, iepure și câine a determinat numai modificarea reversibilă, dependentă de doză, a parametrilor coagulării cu hemoragie locală, la locul de punționare, ceea ce a fost interpretat ca o consecință a efectului farmacodinamic al tenecteplazei. Studii de toxicitate după administrări repetate la șobolan și câine au confirmat observațiile menționate mai sus, dar durata studiilor a fost limitată la două săptămâni prin formarea de anticorpi la tenecteplaza umană, cu apariția reacției anafilactice.

Datele de siguranță farmacologică la maimuțele cynomolgus au relevat reducerea presiunii sanguine, urmată de modificări tranzitorii ale electrocardiografei (ECG), dar acestea au apărut la expuneri mult mai mari decât expunerea clinică.

Cu privire la indicațiile și administrarea dozei unice la om, testarea toxicității asupra funcției de reproducere s-a limitat la un studiu de embriotoxicitate la iepure, ca specie sensibilă. Tenecteplaza a indus moartea intrauterină în timpul perioadei embrionare medii. Atunci când tenecteplaza s-a administrat în timpul perioadei embrionare medii sau avansate, s-au observat sângerări vaginale la animale în ziua de după administrarea primei doze. După 1 –2 zile, s-a observat mortalitate secundară. Nu sunt disponibile date privind perioada fetală.

Mutagenitatea și carcinogenitatea nu sunt de așteptat la această clasă de proteine recombinante și nu a fost necesară testarea genotoxicității și carcinogenității.

Nu s-a observat iritarea locală a vasului sanguin după administrarea intravenoasă, intra-arterială sau paravenoasă a tenecteplazei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere:

L-arginină
Acid fosforic
Polisorbat 20.

Solvent:

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Metalyse este incompatibilă cu soluția de glucoză perfuzabilă.

6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate ambalat pentru vânzare

2 ani

Soluția reconstituită

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată pentru 24 de ore la temperaturi de 2 – 8°C și pentru 8 ore la temperaturi de 30°C.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat după reconstituire. Dacă nu este utilizat imediat, depozitarea în vederea administrării și condițiile anterioare utilizării constituie responsabilitatea utilizatorului și acestea în mod normal, n-ar trebui să depășească 24 de ore la 2-8°C sau 8 ore la 30°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se ține flaconul în cutie.
Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit, vezi punctul 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă tip I de 20 ml, cu dop acoperit cu cauciuc gri (B2-42) și capsă flip-off cu pulbere pentru soluția injectabilă.

Seringă de plastic din 10 ml preumplută cu 6 ml de apă pentru reconstituirea soluțiilor injectabile.

Dispozitiv de transvazare aseptică.

Ac steril de unică folosință.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Metalyse se va reconstitui prin adăugarea întregului volum de apă pentru soluții injectabile din seringă preumplută, în flaconul care conține pulberea pentru soluție injectabilă.

1. Asigurați-vă că s-a ales mărimea flaconului corespunzătoare greutății corporale a pacientului.

Greutatea corporală a pacientului (kg)	Volumul de soluție reconstituită (ml)	Tenecteplază (U)	Tenecteplază (mg)
< 60	6	6000	30
≥ 60 la < 70	7	7000	35
≥ 70 la < 80	8	8000	40
≥ 80 la < 90	9	9000	45
≥ 90	10	10000	50

2. Se verifică integritatea capacului flaconului.
3. Se îndepărtează capsă flip-off a flaconului.
4. Se îndepărtează capacul de protecție al seringii. Se înșurubează imediat seringă preumplută la adaptorul flaconului și se perforază dopul la mijloc cu ajutorul vârfului adaptorului.
5. Se adaugă apă pentru preparate injectabile în flacon prin apăsarea încet în jos a pistonului seringii pentru a evita formarea spumei.
6. Se reconstituie prin rotire ușoară.
7. Preparatul reconstituit este o soluție limpede, incoloră până la galben deschis. Se va utiliza numai soluția limpede, fără particule.
8. Imediat înaintea administrării soluției, se întoarce flaconul cu seringă încă atașată, astfel încât seringă să fie sub flacon.
9. Se transferă în seringă volumul corespunzător de soluție reconstituită, calculată în funcție de greutatea pacientului.
10. Se deconectează seringă de la adaptorul flaconului.
11. Metalyse se va administra intravenos pacientului, în circa 10 secunde. Nu se va administra într-o linie de perfuzie conținând glucoză.
12. Soluția neutilizată trebuie aruncată.

Alternativ, reconstituirea soluției se poate face cu ajutorul acului inclus.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/169/006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 Februarie 2001

Data reînnoirii autorizației: 23 Februarie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

ANEXA II

- A. PRODUCĂTORUL(II) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

A. PRODUCĂTORUL(II) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului (lor) substanței(lor) biologice active

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

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA CUTIEI (CICLOOLEFINĂ-COPOLIMER) SERINGA/AMBALAJ SECUNDAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metalyse 6000 U
Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Tenecteplază

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Tenecteplază 6000 U pe flacon
Când se reconstituie cu 6 ml apă pentru preparate injectabile fiecare ml conține tenecteplază 1000 U

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-Arginină, acid fosforic, polisorbit 20
Urme reziduale din procesul de fabricație: Gentamicină

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă
1 seringă preumplută cu solvent pentru administrare parenterală

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare intravenoasă după reconstituire cu 6 ml solvent
A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Vă rugăm să respectați cu exactitate instrucțiunile de utilizare. Nerespectarea acestei cerințe poate conduce la administrarea unei doze mai mari de Metalyse decât cea necesară.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C
A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/169/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE PARTEA INTERIOARĂ A AMBALAJULUI SUB FORMA UNEI PICTOGRAME

Instrucțiuni de utilizare

Deschideți cutia care conține adaptorul flaconului

Adăugați apa pentru preparate injectabile prin apăsarea încet în jos a pistonului seringii pentru a evita formarea spumei.

Îndepărtați capacul de protecție al seringii. Îndepărtați capsă "flip-off" a flaconului

Reconstituiți prin rotire ușoară.

Înșurubați/adaptați strâns seringă preumplută la adaptorul flaconului

Întoarceți flaconul/seringă și transferați în seringă volumul corespunzător de soluție, conform recomandărilor de dozaj.

Perforați dopul flaconului la mijloc cu ajutorul vârfului adaptorului.

Deconectați seringă de la adaptorul flaconului. Acum soluția este pregătită pentru administrare în bolus intravenos.

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI PENTRU PULBEREA PENTRU SOLUȚIE INJECTABILĂ/AMBALAJ PRIMAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metalyse 6000 U
Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Tenecteplază

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Tenecteplază 6000 U pe flacon

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare intravenoasă după reconstituire cu 6 ml solvent
A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C
A se ține flaconul în cutie.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ SERINGĂ PENTRU SOLVENT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Solvent pentru Metalyse 6000 U
Solvent pentru administrare parenterală.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Soluție reconstituită, pentru pacienți cu greutatea corporală (kg):

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6 ml apă pentru preparate injectabile

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA CUTIEI (CICLOOLEFINĂ-COPOLIMER) SERINGA/AMBALAJ SECUNDAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metalyse 8000 U
Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Tenecteplază

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Tenecteplază 8000 U pe flacon
Când se reconstituie cu 8 ml apă pentru preparate injectabile fiecare ml conține tenecteplază 1.000 U

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-Arginină, acid fosforic, polisorbit 20
Urme reziduale din procesul de fabricație: Gentamicină

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă
1 seringă preumplută cu solvent pentru administrare parenterală

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare intravenoasă după reconstituire cu 8 ml solvent
A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Vă rugăm să respectați cu exactitate instrucțiunile de utilizare. Nerespectarea acestei cerințe poate conduce la administrarea unei doze mai mari de Metalyse decât cea necesară.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C
A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/169/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

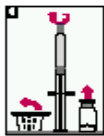

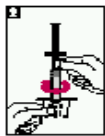
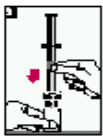
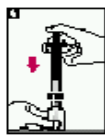

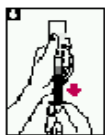

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE PARTEA INTERIOARĂ A AMBALAJULUI SUB FORMA UNEI PICTOGRAME

Instrucțiuni de utilizare	 <p>Deschideți cutia care conține adaptorul flaconului</p>	 <p>Îndepărtați capacul de protecție al seringii. Îndepărtați capsă "flip-off" a flaconului</p>	 <p>Înșurubați/adaptați strâns seringă preumplută la adaptorul flaconului</p>	 <p>Perforați dopul flaconului la mijloc cu ajutorul vârfului adaptorului.</p>
	 <p>Adăugați apa pentru preparate injectabile prin apăsarea încet în jos a pistonului seringii pentru a evita formarea spumei.</p>	 <p>Reconstituiți prin rotire ușoară.</p>	 <p>Întoarceți flaconul/seringă și transferați în seringă volumul corespunzător de soluție, conform recomandărilor de dozaj.</p>	 <p>Deconectați seringă de la adaptorul flaconului. Acum soluția este pregătită pentru administrare în bolus intravenos.</p>

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI PENTRU PULBEREA PENTRU SOLUȚIE INJECTABILĂ/AMBALAJ PRIMAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metalyse 8000 U
Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Tenecteplază

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Tenecteplază 8000 U pe flacon

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare intravenoasă după reconstituire cu 8 ml solvent
A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C
A se ține flaconul în cutie.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ SERINGĂ PENTRU SOLVENT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Solvent pentru Metalyse 8000 U
Solvent pentru administrare parenterală.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Soluție reconstituită, pentru pacienți cu greutatea corporală (kg):

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

8 ml apă pentru preparate injectabile

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA CUTIEI (CICLOOLEFINĂ-COPOLIMER) SERINGA/AMBALAJ SECUNDAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metalyse 10000 U
Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Tenecteplază

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Tenecteplază 10000 U pe flacon
Când se reconstituie cu 10 ml apă pentru preparate injectabile fiecare ml conține tenecteplază 1000 U

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-Arginină, acid fosforic, polisorbit 20
Urme reziduale din procesul de fabricație: Gentamicină

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă
1 seringă preumplută cu solvent pentru administrare parenterală

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare intravenoasă după reconstituire cu 10 ml solvent
A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Vă rugăm să respectați cu exactitate instrucțiunile de utilizare. Nerespectarea acestei cerințe poate conduce la administrarea unei doze mai mari de Metalyse decât cea necesară.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C
A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/169/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

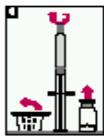

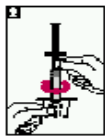
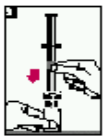
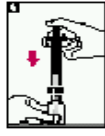

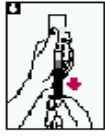

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE PARTEA INTERIOARĂ A AMBALAJULUI SUB FORMA UNEI PICTOGRAME

Instrucțiuni de utilizare	 <p>Deschideți cutia care conține adaptorul flaconului</p>	 <p>Îndepărtați capacul de protecție al seringii. Îndepărtați capsă "flip-off" a flaconului</p>	 <p>Înșurubați/adaptați strâns seringă preumplută la adaptorul flaconului</p>	 <p>Perforați dopul flaconului la mijloc cu ajutorul vârfului adaptorului.</p>
	 <p>Adăugați apa pentru preparate injectabile prin apăsarea încet în jos a pistonului seringii pentru a evita formarea spumei.</p>	 <p>Reconstituiți prin rotire ușoară.</p>	 <p>Întoarceți flaconul/seringă și transferați în seringă volumul corespunzător de soluție, conform recomandărilor de dozaj.</p>	 <p>Deconectați seringă de la adaptorul flaconului. Acum soluția este pregătită pentru administrare în bolus intravenos.</p>

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI PENTRU PULBEREA PENTRU SOLUȚIE INJECTABILĂ/AMBALAJ PRIMAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metalyse 10000 U
Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Tenecteplază

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Tenecteplază 10000 U pe flacon

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare intravenoasă după reconstituire cu 10 ml solvent
A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C
A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ SERINGĂ PENTRU SOLVENT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Solvent pentru Metalyse 10000 U
Solvent pentru administrare parenterală.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Soluție reconstituită, pentru pacienți cu greutatea corporală (kg):

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 ml apă pentru preparate injectabile

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

METALYSE 6000 unități pulbere și solvent pentru soluție injectabilă Tenecteplază

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă vreuna din reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este METALYSE și pentru ce se utilizează
2. Înainte de a vi se administra METALYSE
3. Cum să utilizați METALYSE
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează METALYSE
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE METALYSE ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

METALYSE este o pulbere și solvent pentru soluție injectabilă. Aceasta înseamnă că fiecare ambalaj conține:

- un flacon cu METALYSE pulbere 6000 unități și o seringă preumplută conținând apă pentru preparate injectabile 6 ml.

Înainte de utilizare, solventul (apa pentru preparate injectabile) se adaugă pulberii pentru a forma o soluție care este administrată prin injecție.

METALYSE aparține unui grup de medicamente denumite antitrombotice. Aceste medicamente ajută la dizolvarea cheagurilor de sânge. Tenecteplaza este un activator recombinant al plasminogenului, specific pentru fibrină.

METALYSE se utilizează pentru tratarea infarctului miocardic (atac cardiac) în decurs de 6 ore de la apariția simptomelor și ajută la dizolvarea cheagurilor de sânge care s-au format în vasele de sânge ale inimii. Aceasta ajută la prevenirea vătămarilor produse de atacurile cardiace și s-a arătat că a salvat vieți.

2. ÎNAINTE DE A VI SE ADMINISTRA METALYSE

METALYSE nu vă va fi prescris și nu vi se va administra de către medicul dumneavoastră

- dacă ați mai suferit o reacție alergică instantanee care v-a pus viața în pericol (hipersensibilitate gravă) la substanța activă (tenecteplază), gentamicină (urme reziduale din procesul de fabricație) sau la oricare dintre celelalte componente ale METALYSE. Dacă, cu toate acestea, este considerat necesar tratamentul cu Metalyse, trebuie să fie disponibile imediat facilitățile de resuscitare în cazul în care acest lucru devine necesar.
- dacă suferiți sau ați suferit recent de o boală care crește riscul de sângerare (hemoragie), inclusiv:
 - tulburări de sângerare sau tendință la sângerare (hemoragie)
 - accident vascular cerebral (eveniment cerebro-vascular)
 - tensiune arterială foarte ridicată (hipertensiune), necontrolată
 - o leziune (un traumatism) la cap
 - afecțiune hepatică severă
 - ulcer la stomac (ulcer peptic)
 - vene varicoase în esofag (varice esofagiene)

- anomalia vaselor de sânge (de ex. un anevrism)
- anumite tumori
- inflamație a invelișului din jurul inimii (pericardită); inflamație sau infecție a valvelor inimii (endocardită)
- dacă luați comprimate/capsule utilizate pentru „subțierea” sângelui, precum warfarină sau cumarină (anticoagulante)
- dacă aveți un pancreas inflammat (pancreatită)
- dacă ați fost supus recent unei intervenții chirurgicale (operație) majore, inclusiv pe creier sau șira spinării
- dacă ați fost supus unei resuscitări cardio-pulmonare (compresia pieptului) cu o durată mai mare de 2 minute, în ultimele 2 săptămâni.

Medicul dumneavoastră va avea grijă deosebită când vă administrează METALYSE:

- Dacă, cu toate acestea, este considerat necesar tratamentul cu Metalyse, trebuie să fie disponibile imediat facilitățile de resuscitare în cazul în care acest lucru devine necesar.
- dacă aveți hipertensiune arterială
- dacă aveți probleme cu circulația sângelui în creier (boală cerebro-vasculară)
- dacă ați avut sângerare gastro-intestinală (la intestine) sau genito-urinară în ultimele zece zile (aceasta poate produce apariția sângelui în materiile fecale sau în urină)
- dacă aveți o anomalie a valvei cardiace (de ex. stenoză mitrală) cu un ritm cardiac anormal (de ex. fibrilație atrială)
- dacă vi s-a făcut o injecție intramusculară în ultimele două zile
- dacă sunteți în vârstă de peste 75 de ani
- dacă aveți o greutate sub 60 kg.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a utiliza METALYSE.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI METALYSE

Medicul vă calculează doza de METALYSE în funcție de greutatea dumneavoastră corporală, pe baza următoarei scheme:

Greutatea corporala (kg)	sub 60	60 la 70	70 la 80	80 la 90	peste 90
Metalyse (U)	6000	7000	8000	9000	10000

În completare la METALYSE, medicul dumneavoastră vă va administra medicamente pentru a preveni coagularea sângelui, cât mai curând posibil după apariția durerilor de piept.

METALYSE se administrează printr-o singură injecție în venă de către un medic cu experiență în utilizarea acestui tip de medicament.

Medicul dumneavoastră vă va administra METALYSE într-o doză unică cât mai curând posibil după apariția durerilor de piept.

Repetarea nu este recomandată.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, METALYSE poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse au fost clasificate, în ceea ce privește frecvența, utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente:	afectează mai mult decât 1 utilizator din 10 pacienți tratați
Frecvente:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 100
Mai puțin frecvente:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 1.000
Rare:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 10.000
Foarte rare:	afectează mai puțin de 1 utilizator din 10.000
Cu frecvență necunoscută:	frecvența nu poate estimată din datele disponibile

Reacțiile adverse descrise mai jos au fost observate la pacienți tratați cu Metalyse:

Foarte frecvente:

- sângerare

Frecvente:

- sângerare la locul de injectare
- sângerare la nivelul nasului
- sângerarea genito-urinară (puteți observa sânge în urină)
- vânătăi/contuzii
- sângerare gastro-intestinală (de exemplu sângerare din stomac sau intestine)

Mai puțin frecvente:

- bătăi cardiace neregulate (aritmii de reperfuzie), ce pot conduce la șoc cardiac
- sângerare internă în abdomen (sângerare retroperitoneală)
- sângerare în creier (hemoragie cerebrală). Ca urmare a sângerării în creier sau a altor evenimente grave cu sângerare poate surveni decesul sau invaliditate permanentă

Rare:

- presiune sanguină scăzută (hipotensiune arterială)
- sângerare în plămâni (hemoragie pulmonară)
- hipersensibilitate (reacții anafilactoide) de exemplu erupție cutanată tranzitorie, erupție (urticarie), umflare la nivelul gâtului
- sângerare în zona din jurul inimii (hemopericard)
- cheag de sânge în plămâni (embolie pulmonară) și în vasele altor sisteme de organe (embolie trombotică)

Foarte rare:

- embolie grasă (cheaguri de grăsime)
- greață
- vărsături
- temperatură corporală crescută (febră)
- transfuzii de sânge care devin necesare în urma hemoragiilor

Ca și în cazul altor medicamente trombolitice, următoarele reacții adverse au fost raportate ca sechele ale infarctului miocardic și/sau administrării de medicamente trombolitice:

Foarte frecvente:

- presiune sanguină scăzută (hipotensiune arterială)
- bătăi neregulate ale inimii
- Durere în piept (angină pectorală)

Frecvente:

- Atac de cord recurent (ischemie recurentă)
- Insuficiență cardiacă
- Șoc datorat insuficienței cardiace
- Inflamații ale țesuturilor din jurul inimii
- Lichid în plămâni (edem pulmonar)

Mai puțin frecvente:

- Șoc cardiac
- Afecțiuni ale valvelor inimii sau ale țesuturilor care înconjură inima (insuficiență de valvă mitrală, eflux pericardial)
- Prezență de lichid între țesuturilor care înconjură inima și inimă (**cardiac tamponade**).
- Ruptura muschiului inimii (ruptură de miocard).

Rare

- prezența cheagurilor de sânge în plămâni (embolie pulmonară)

Aceste evenimente cardiovasculare pot pune viața în pericol și pot produce moartea.

În caz de sângerare la nivelul creierului, s-au raportat evenimente în legătură cu sistemul nervos, de exemplu somnolență, tulburări de vorbire, paralizia unor părți ale corpului (hemipareză) și convulsii.

Dacă observați oricare dintre aceste reacții adverse, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ METALYSE

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Odată ce soluția de METALYSE a fost reconstituită, se poate păstra timp de 24 de ore la 2-8°C și 8 ore la 30°C. Cu toate acestea, din motive microbiologice, în mod normal, medicul dumneavoastră va utiliza imediat soluția injectabilă reconstituită.

Nu utilizați METALYSE după data de expirare menționată pe etichetă/cutie.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține METALYSE

- Substanța activă este tenecteplaza. Un flacon conține tenecteplază 6000 unități. O seringă preumplută conține apă pentru preparate injectabile 6 ml.
- Celelalte componente sunt L-arginină, acid fosforic și polisorbit 20.
- Solventul pentru METALYSE este apa pentru preparate injectabile.
- Gentamicina se regăsește sub formă de urme reziduale din procesul de fabricație

Cum arată METALYSE și conținutul ambalajului

Cutia conține un flacon cu pulbere liofilizată, o seringă preumplută cu solvent, un adaptor pentru flacon și un ac.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Бьорингер Ингелхайм Фарма ГМБХ

Тел: +359 2 958 79 98

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe

Tel.: +36 1 299 8900

Česká republika

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39158849

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Eesti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Eesti Filiaal
Tel: +372 60 80 940

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 58 00

Portugal

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

France

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 330 99 63

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
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

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67 240 068

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Lietuva

Boehringer Ingelheim Pharma Ges mbH
Atstovybė Lietuvoje
Tel.: +370 37 473922

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

METALYSE 8000 unități pulbere și solvent pentru soluție injectabilă Tenecteplază

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă vreuna din reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este METALYSE și pentru ce se utilizează
2. Înainte de a vi se administra METALYSE
3. Cum să utilizați METALYSE
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează METALYSE
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE METALYSE ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

METALYSE este o pulbere și solvent pentru soluție injectabilă. Aceasta înseamnă că fiecare ambalaj conține:

- un flacon cu METALYSE pulbere 8.000 unități și o seringă preumplută conținând apă pentru preparate injectabile 6 ml.

Înainte de utilizare, solventul (apa pentru preparate injectabile) se adaugă pulberii pentru a forma o soluție care este administrată prin injecție.

METALYSE aparține unui grup de medicamente denumite antitrombotice. Aceste medicamente ajută la dizolvarea cheagurilor de sânge. Tenecteplaza este un activator recombinant al plasminogenului, specific pentru fibrină.

METALYSE se utilizează pentru tratarea infarctului miocardic (atac cardiac) în decurs de 6 ore de la apariția simptomelor și ajută la dizolvarea cheagurilor de sânge care s-au format în vasele de sânge ale inimii. Aceasta ajută la prevenirea vătămarilor produse de atacurile cardiace și s-a arătat că a salvat vieți.

2. ÎNAINTE DE A VI SE ADMINISTRA METALYSE

METALYSE nu vă va fi prescris și un vi se va administra de către medicul dumneavoastră

- dacă ați mai suferit o reacție alergică instantanee care v-a pus viața în pericol (hipersensibilitate gravă) la substanța activă (tenecteplază), gentamicină (urme reziduale din procesul de fabricație) sau la oricare dintre celelalte componente ale METALYSE. Dacă, cu toate acestea, este considerat necesar tratamentul cu Metalyse, trebuie să fie disponibile imediat facilitățile de resuscitare în cazul în care acest lucru devine necesar.
- dacă suferiți sau ați suferit recent de o boală care crește riscul de sângerare (hemoragie), inclusiv:
 - tulburări de sângerare sau tendință la sângerare (hemoragie)
 - accident vascular cerebral (eveniment cerebro-vascular)
 - tensiune arterială foarte ridicată (hipertensiune), necontrolată
 - o leziune (un traumatism) la cap
 - afecțiune hepatică severă
 - ulcer la stomac (ulcer peptic)
 - vene varicoase în esofag (varice esofagiene)

- anomalia vaselor de sânge (de ex. un anevrism)
- anumite tumori
- inflamație a invelișului din jurul inimii (pericardită); inflamație sau infecție a valvelor inimii (endocardită)
- dacă luați comprimate/capsule utilizate pentru „subțierea” sângelui, precum warfarină sau cumarină (anticoagulante)
- dacă aveți un pancreas inflammat (pancreatită)
- dacă ați fost supus recent unei intervenții chirurgicale (operație) majore, inclusiv pe creier sau șira spinării
- dacă ați fost supus unei resuscitări cardio-pulmonare (compresia pieptului) cu o durată mai mare de 2 minute, în ultimele 2 săptămâni.

Medicul dumneavoastră va avea grijă deosebită când vă administrează METALYSE:

- Dacă, cu toate acestea, este considerat necesar tratamentul cu Metalyse, trebuie să fie disponibile imediat facilitățile de resuscitare în cazul în care acest lucru devine necesar.
- dacă aveți hipertensiune arterială
- dacă aveți probleme cu circulația sângelui în creier (boală cerebro-vasculară)
- dacă ați avut sângerare gastro-intestinală (la intestine) sau genito-urinară în ultimele zece zile (aceasta poate produce apariția sângelui în materiile fecale sau în urină)
- dacă aveți o anomalie a valvei cardiace (de ex. stenoză mitrală) cu un ritm cardiac anormal (de ex. fibrilație atrială)
- dacă vi s-a făcut o injecție intramusculară în ultimele două zile
- dacă sunteți în vârstă de peste 75 de ani
- dacă aveți o greutate sub 60 kg.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a utiliza METALYSE.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI METALYSE

Medicul vă calculează doza de METALYSE în funcție de greutatea dumneavoastră corporală, pe baza următoarei scheme:

Greutatea corporala (kg)	sub 60	60 la 70	70 la 80	80 la 90	peste 90
Metalyse (U)	6000	7000	8000	9000	10000

În completare la METALYSE, medicul dumneavoastră vă va administra medicamente pentru a preveni coagularea sângelui, cât mai curând posibil după apariția durerilor de piept.

METALYSE se administrează printr-o singură injecție în venă de către un medic cu experiență în utilizarea acestui tip de medicament.

Medicul dumneavoastră vă va administra METALYSE într-o doză unică cât mai curând posibil după apariția durerilor de piept.

Repetarea nu este recomandată.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, METALYSE poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse au fost clasificate, în ceea ce privește frecvența, utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente:	afectează mai mult decât 1 utilizator din 10 pacienți tratați
Frecvente:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 100
Mai puțin frecvente:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 1.000
Rare:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 10.000
Foarte rare:	afectează mai puțin de 1 utilizator din 10.000
Cu frecvență necunoscută:	frecvența nu poate estimată din datele disponibile

Reacțiile adverse descrise mai jos au fost observate la pacienți tratați cu Metalyse:

Foarte frecvente:

-sângerare

Frecvente:

- sângerare la locul de injectare
- febră
- sângerarea la nivelul nasului
- sângerarea genito-urinară (puteți observa sânge în urină)
- vânătăi/contuzii
- sângerare gastro-intestinală (de exemplu sângerare din stomac sau intestine)

- Mai puțin frecvente:

- bătăi cardiace neregulate(aritmii de reperfuzie), ce pot conduce la șoc cardiac
- sângerare internă în abdomen (sângerare retroperitoneală)
- sângerare în creier (hemoragie cerebrală). Ca urmare a sângerării în creier sau a altor evenimente grave cu sângerare poate surveni decesul sau invaliditate permanentă

Rare:

- presiune sanguină scăzută (hipotensiune arterială)
- sângerare în plămâni (hemoragie pulmonară)
- hipersensibilitate (reacții anafilactoide) de exemplu erupție cutanată tranzitorie, erupție (urticarie), umflare la nivelul gâtului
- sângerare în zona din jurul inimii (hemopericard)
- cheag de sânge în plămâni (embolie pulmonară) și în vasele altor sisteme de organe (embolie trombotică)

Foarte rare:

- embolie grasă (cheaguri de grăsime)
- greață
- vărsături
- temperatură corporală crescută (febră)
- transfuzii de sânge care devin necesare în urma hemoragiilor

Ca și în cazul altor medicamente trombolitice, următoarele reacții adverse au fost raportate ca sechele ale infarctului miocardic și/sau administrării de medicamente trombolitice:

Foarte frecvente:

- presiune sanguină scăzută (hipotensiune arterială)
- bătăi neregulate ale inimii

- Durere în piept (angină pectorală)

Frecvente:

- Atac de cord recurent (ischemie recurentă)
- Insuficiență cardiacă
- Șoc datorat insuficienței cardiace
- Inflamații ale țesuturilor din jurul inimii
- Lichid în plămâni (edem pulmonar)

Mai puțin frecvente:

- Șoc cardiac
- Afecțiuni ale valvelor inimii sau ale țesuturilor care înconjură inima (insuficiență de valvă mitrală, eflux pericardial)
- Prezență de lichid între țesuturilor care înconjură inima și inimă (cardiac tamponade).
- Ruptura muschiului inimii (ruptură de miocard).

Rare

- prezența cheagurilor de sânge în plămâni (embolie pulmonară)

Aceste evenimente cardiovasculare pot pune viața în pericol și pot produce moartea.

În caz de sângerare la nivelul creierului, s-au raportat evenimente în legătură cu sistemul nervos, de exemplu somnolență, tulburări de vorbire, paralizia unor părți ale corpului (hemipareză) și convulsii.

Dacă observați oricare dintre aceste reacții adverse, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ METALYSE

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Odată ce soluția de METALYSE a fost reconstituită, se poate păstra timp de 24 de ore la 2-8°C și 8 ore la 30°C. Cu toate acestea, din motive microbiologice, în mod normal, medicul dumneavoastră va utiliza imediat soluția injectabilă reconstituită.

Nu utilizați METALYSE după data de expirare menționată pe etichetă/cutie.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține METALYSE

- Substanța activă este tenecteplaza. Un flacon conține tenecteplază 8000 unități. O seringă preumplută conține apă pentru preparate injectabile 8 ml.
- Celelalte componente sunt L-arginină, acid fosforic și polisorbat 20.
- Solventul pentru METALYSE este apa pentru preparate injectabile.
- Gentamicina se regăsește sub formă de urme reziduale din procesul de fabricație

Cum arată METALYSE și conținutul ambalajului

Cutia conține un flacon cu pulbere liofilizată, o seringă preumplută cu solvent, un adaptor pentru flacon și un ac.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

Бьорингер Ингелхайм Фарма ГМБХ

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 39158849

Deutschland

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

Eesti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Eesti Filiaal
Tel: +372 60 80 940

Ελλάδα

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

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 58 00

France

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 224 7120

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, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 330 99 63

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67 240 068

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Lietuva

Boehringer Ingelheim Pharma Ges mbH
Atstovybė Lietuvoje
Tel.: +370 37 473922

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

METALYSE 10000 unități pulbere și solvent pentru soluție injectabilă Tenecteplază

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă vreuna din reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este METALYSE și pentru ce se utilizează
2. Înainte de a vi se administra METALYSE
3. Cum să utilizați METALYSE
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează METALYSE
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE METALYSE ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

METALYSE este o pulbere și solvent pentru soluție injectabilă. Aceasta înseamnă că fiecare ambalaj conține:

- un flacon cu METALYSE pulbere 10000 unități și o seringă preumplută conținând apă pentru preparate injectabile 10 ml.

Înainte de utilizare, solventul (apa pentru preparate injectabile) se adaugă pulberii pentru a forma o soluție care este administrată prin injecție.

METALYSE aparține unui grup de medicamente denumite antitrombotice. Aceste medicamente ajută la dizolvarea cheagurilor de sânge. Tenecteplaza este un activator recombinant al plasminogenului, specific pentru fibrină.

METALYSE se utilizează pentru tratarea infarctului miocardic (atac cardiac) în decurs de 6 ore de la apariția simptomelor și ajută la dizolvarea cheagurilor de sânge care s-au format în vasele de sânge ale inimii. Aceasta ajută la prevenirea vătămarilor produse de atacurile cardiace și s-a arătat că a salvat vieți.

2. ÎNAINTE DE A VI SĂ ADMINISTRA METALYSE

METALYSE nu vă va fi prescris și nu vi se va administra de către medicul dumneavoastră

- dacă ați mai suferit o reacție alergică instantanee care v-a pus viața în pericol (hipersensibilitate gravă) la substanța activă (tenecteplază), gentamicină (urme reziduale din procesul de fabricație) sau la oricare dintre celelalte componente ale METALYSE. Dacă, cu toate acestea, este considerat necesar tratamentul cu Metalyse, trebuie să fie disponibile imediat facilitățile de resuscitare în cazul în care acest lucru devine necesar.
- dacă suferiți sau ați suferit recent de o boală care crește riscul de sângerare (hemoragie), inclusiv:
 - tulburări de sângerare sau tendință la sângerare (hemoragie)
 - accident vascular cerebral (eveniment cerebro-vascular)
 - tensiune arterială foarte ridicată (hipertensiune), necontrolată
 - o leziune (un traumatism) la cap
 - afecțiune hepatică severă
 - ulcer la stomac (ulcer peptic)
 - vene varicoase în esofag (varice esofagiene)

- anomalia vaselor de sânge (de ex. un anevrism)
- anumite tumori
- inflamație a invelișului din jurul inimii (pericardită); inflamație sau infecție a valvelor inimii (endocardită)
- dacă luați comprimate/capsule utilizate pentru „subțierea” sângelui, precum warfarină sau cumarină (anticoagulante)
- dacă aveți un pancreas inflammat (pancreatită)
- dacă ați fost supus recent unei intervenții chirurgicale (operație) majore, inclusiv pe creier sau șira spinării
- dacă ați fost supus unei resuscitări cardio-pulmonare (compresia pieptului) cu o durată mai mare de 2 minute, în ultimele 2 săptămâni.

Medicul dumneavoastră va avea grijă deosebită când vă administrează METALYSE:

- Dacă, cu toate acestea, este considerat necesar tratamentul cu Metalyse, trebuie să fie disponibile imediat facilitățile de resuscitare în cazul în care acest lucru devine necesar.
- dacă aveți hipertensiune arterială
- dacă aveți probleme cu circulația sângelui în creier (boală cerebro-vasculară)
- dacă ați avut sângerare gastro-intestinală (la intestine) sau genito-urinară în ultimele zece zile (aceasta poate produce apariția sângelui în materiile fecale sau în urină)
- dacă aveți o anomalie a valvei cardiace (de ex. stenoză mitrală) cu un ritm cardiac anormal (de ex. fibrilație atrială)
- dacă vi s-a făcut o injecție intramusculară în ultimele două zile
- dacă sunteți în vârstă de peste 75 de ani
- dacă aveți o greutate sub 60 kg.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a utiliza METALYSE.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI METALYSE

Medicul vă calculează doza de METALYSE în funcție de greutatea dumneavoastră corporală, pe baza următoarei scheme:

Greutatea corporala (kg)	sub 60	60 la 70	70 la 80	80 la 90	peste 90
Metalyse (U)	6000	7000	8000	9000	10000

În completare la METALYSE, medicul dumneavoastră vă va administra medicamente pentru a preveni coagularea sângelui, cât mai curând posibil după apariția durerilor de piept.

METALYSE se administrează printr-o singură injecție în venă de către un medic cu experiență în utilizarea acestui tip de medicament.

Medicul dumneavoastră vă va administra METALYSE într-o doză unică cât mai curând posibil după apariția durerilor de piept.

Repetarea nu este recomandată.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, METALYSE poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse au fost clasificate, în ceea ce privește frecvența, utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente:	afectează mai mult decât 1 utilizator din 10 pacienți tratați
Frecvente:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 100
Mai puțin frecvente:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 1.000
Rare:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 10.000
Foarte rare:	afectează mai puțin de 1 utilizator din 10.000
Cu frecvență necunoscută:	frecvența nu poate estimată din datele disponibile

Reacțiile adverse descrise mai jos au fost observate la pacienți tratați cu Metalyse:

Foarte frecvente:

-sângerare

Frecvente:

- sângerare la locul de injectare
- sângerarea la nivelul nasului
- sângerarea genito-urinară (puteți observa sânge în urină)
- vânătăi/contuzii
- sângerare gastro-intestinală (de exemplu sângerare din stomac sau intestine)

Mai puțin frecvente:

- bătăi cardiace neregulate (aritmii de reperfuzie), ce pot conduce la șoc cardiac
- sângerare internă în abdomen (sângerare retroperitoneală)
- sângerare în creier (hemoragie cerebrală). Ca urmare a sângerării în creier sau a altor evenimente grave cu sângerare poate surveni decesul sau invaliditate permanentă

Rare:

- presiune sanguină scăzută (hipotensiune arterială)
- sângerare în plămâni (hemoragie pulmonară)
- hipersensibilitate (reacții anafilactoide) de exemplu erupție cutanată tranzitorie, erupție (urticarie), umflare la nivelul gâtului
- sângerare în zona din jurul inimii (hemopericard)
- cheag de sânge în plămâni (embolie pulmonară) și în vasele altor sisteme de organe (embolie trombotică)

Foarte rare:

- embolie grasă (cheaguri de grăsime)
- greață
- vărsături
- temperatură corporală crescută (febră)
- transfuzii de sânge care devin necesare în urma hemoragiilor

Ca și în cazul altor medicamente trombolitice, următoarele reacții adverse au fost raportate ca sechele ale infarctului miocardic și/sau administrării de medicamente trombolitice:

Foarte frecvente:

- presiune sanguină scăzută (hipotensiune arterială)
- bătăi neregulate ale inimii
- Durere în piept (angină pectorală)

Frecvente:

- Atac de cord recurent (ischemie recurentă)
- Insuficiență cardiacă
- Șoc datorat insuficienței cardiace
- Inflamații ale țesuturilor din jurul inimii
- Lichid în plămâni (edem pulmonar)

Mai puțin frecvente:

- Șoc cardiac
- Afecțiuni ale valvelor inimii sau ale țesuturilor care înconjură inima (insuficiență de valvă mitrală, eflux pericardial)
- Prezență de lichid între țesuturilor care înconjură inima și inimă (**cardiac tamponade**).
- Ruptura muschiului inimii (ruptură de miocard).

Rare

- prezența cheagurilor de sânge în plămâni (embolie pulmonară)

Aceste evenimente cardiovasculare pot pune viața în pericol și pot produce moartea.

În caz de sângerare la nivelul creierului, s-au raportat evenimente în legătură cu sistemul nervos, de exemplu somnolență, tulburări de vorbire, paralizia unor părți ale corpului (hemipareză) și convulsii.

În caz de sângerare la nivelul creierului, s-au raportat evenimente în legătură cu sistemul nervos, de exemplu somnolență, tulburări de vorbire, paralizia unor părți ale corpului (hemipareză) și convulsii.

Dacă observați oricare dintre aceste reacții adverse, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ METALYSE

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Odată ce soluția de METALYSE a fost reconstituită, se poate păstra timp de 24 de ore la 2-8°C și 8 ore la 30°C. Cu toate acestea, din motive microbiologice, în mod normal, medicul dumneavoastră va utiliza imediat soluția injectabilă reconstituită.

Nu utilizați METALYSE după data de expirare menționată pe etichetă/cutie.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține METALYSE

- Substanța activă este tenecteplaza. Un flacon conține tenecteplază 10000 unități. O seringă preumplută conține apă pentru preparate injectabile 10 ml de.
- Celelalte componente sunt L-arginină, acidul fosforic și polisorbat 20.
- Solventul pentru METALYSE este apa pentru preparate injectabile.
- Gentamicina se regăsește sub formă de urme reziduale din procesul de fabricație

Cum arată METALYSE și conținutul ambalajului

Cutia conține un flacon cu pulbere liofilizată, o seringă preumplută cu solvent, un adaptor pentru flacon și un ac.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

Бьорингер Ингелхайм Фарма ГМБХ

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 39158849

Deutschland

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

Eesti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Eesti Filiaal
Tel: +372 60 80 940

Ελλάδα

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

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 58 00

France

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
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, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 330 99 63

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67 240 068

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Lietuva

Boehringer Ingelheim Pharma Ges mbH
Atstovybė Lietuvoje
Tel.: +370 37 473922

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.