

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Metalyse 8 000 unités (40 mg), poudre et solvant pour solution injectable  
Metalyse 10 000 unités (50 mg), poudre et solvant pour solution injectable

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Metalyse 8 000 unités (40 mg), poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient 8 000 unités (40 mg) de ténecteplase.

Chaque seringue préremplie contient 8 mL de solvant.

Metalyse 10 000 unités (50 mg), poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient 10 000 unités (50 mg) de ténecteplase.

Chaque seringue préremplie contient 10 mL de solvant.

1 mL de solution reconstituée contient 1 000 unités (5 mg) de ténecteplase.

L'activité du ténecteplase est exprimée en unités (U) par rapport à une substance de référence spécifique du ténecteplase. Ces unités ne sont pas comparables aux unités utilisées pour les autres thrombolytiques.

Le ténecteplase est un activateur fibrino-spécifique du plasminogène produit par la technique de l'ADN recombinant dans une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre et solvant pour solution injectable.

La poudre est blanche à blanchâtre.

Le solvant est limpide et incolore.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Metalyse est un traitement thrombolytique indiqué chez les adultes en cas de suspicion d'infarctus du myocarde avec soit persistance d'un sus-décalage du segment ST, soit un bloc de branche gauche récent, dans les 6 heures suivant l'apparition des symptômes d'infarctus aigu du myocarde.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

Metalyse doit être utilisé par des médecins familiarisés avec l'utilisation des traitements thrombolytiques et ayant à leur disposition les moyens de surveillance adéquats.

Le traitement par Metalyse doit être instauré le plus tôt possible après le début des symptômes.

Il convient de sélectionner avec soin la présentation de ténecteplase adaptée à l'indication. Les présentations de 40 mg et 50 mg sont destinées uniquement au traitement de l'infarctus aigu du myocarde.

La dose de Metalyse est à ajuster en fonction du poids corporel et ne peut excéder 10 000 unités (50 mg de ténecteplase). Le volume nécessaire à l'administration de la dose correcte peut être calculé au moyen du tableau ci-dessous :

Poids corporel du patient en kg (P)	Ténecteplase (U)	Ténecteplase (mg)	Volume de la solution reconstituée (mL)
P < 60	6 000	30	6
60 ≤ P < 70	7 000	35	7
70 ≤ P < 80	8 000	40	8
80 ≤ P < 90	9 000	45	9
P ≥ 90	10 000	50	10
Pour une explication détaillée, voir la rubrique 6.6 : Précautions particulières d'élimination et manipulation			

#### *Sujets âgés (≥ 75 ans)*

Metalyse doit être administré avec précaution chez les sujets âgés (≥ 75 ans) en raison d'un risque hémorragique plus élevé (voir l'information sur les hémorragies en rubrique 4.4 et sur l'étude STREAM en rubrique 5.1).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Metalyse chez les enfants (âgés de moins de 18 ans) n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Traitements associés

En association aux antiagrégants plaquettaires et aux anticoagulants, le traitement antithrombotique doit être administré conformément aux recommandations thérapeutiques en vigueur pour la prise en charge des patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST. Pour l'intervention coronarienne, voir rubrique 4.4.

L'héparine non fractionnée et l'énoxaparine ont été utilisées comme traitement antithrombotique en association à Metalyse dans des études cliniques.

L'administration d'acide acétylsalicylique doit être instaurée dès que possible après l'apparition des symptômes et poursuivie à vie, sauf contre-indication.

#### Mode d'administration

La solution reconstituée doit être administrée immédiatement, par voie intraveineuse. La solution reconstituée est une solution limpide, allant de l'incolore au jaune pâle.

La dose requise doit être administrée sous forme d'un bolus intraveineux unique, en 10 secondes environ.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou à la gentamicine (résidu du processus de fabrication présent à l'état de traces). Si le traitement par Metalyse est néanmoins considéré comme nécessaire, l'équipement médical de réanimation doit être immédiatement disponible en cas de besoin.

En outre, le traitement thrombolytique étant associé à un risque accru de saignement, Metalyse est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Troubles hémorragiques significatifs, actuels ou au cours des 6 derniers mois
- Traitement par des anticoagulants oraux à dose efficace, par exemple warfarine sodique (INR > 1,3) (voir rubrique 4.4, paragraphe « Hémorragies »)
- Tout antécédent de lésion du système nerveux central (par exemple : néoplasie, anévrisme ou intervention chirurgicale intracérébrale ou intrarachidienne)
- Diathèse hémorragique connue
- Hypertension artérielle sévère non contrôlée
- Intervention chirurgicale majeure, biopsie d'un organe parenchymateux ou traumatisme significatif au cours des 2 derniers mois (y compris tout traumatisme associé à l'infarctus du myocarde en cours)
- Traumatisme crânien récent
- Réanimation cardio-pulmonaire prolongée (> 2 minutes) au cours des 15 derniers jours
- Péricardite aiguë ou endocardite bactérienne subaiguë
- Pancréatite aiguë
- Altération significative de la fonction hépatique, y compris insuffisance hépatique, cirrhose, hypertension portale (varices œsophagiennes) et hépatite évolutive
- Ulcère gastro-duodéal évolutif
- Anévrisme artériel ou malformation artérielle ou veineuse connue
- Néoplasie associée à une majoration du risque hémorragique
- Tout antécédent connu d'accident vasculaire cérébral hémorragique ou d'accident vasculaire cérébral d'origine inconnue
- Antécédent connu d'accident vasculaire cérébral ischémique ou d'accident ischémique transitoire au cours des 6 derniers mois
- Démence

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom commercial et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

##### Intervention coronarienne

Si une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire est planifiée conformément aux recommandations thérapeutiques en vigueur, le ténecteplase ne doit pas être administré (voir rubrique 5.1 : Étude ASSENT-4).

Les patients ne pouvant subir une ICP primaire dans un délai d'une heure conformément aux recommandations thérapeutiques et recevant du ténecteplase comme traitement de recanalisation coronaire primaire doivent être transférés sans délai dans un centre de cardiologie interventionnelle afin qu'une angiographie soit faite et que l'intervention coronarienne additionnelle soit réalisée dans les temps : dans les 6 à 24 heures, ou plus tôt si indiqué d'un point de vue médical (voir rubrique 5.1 : Étude STREAM).

## Hémorragies

Les hémorragies sont les complications les plus fréquentes associées à l'utilisation du ténecteplase. Une héparinothérapie concomitante peut contribuer à la survenue d'hémorragies. Le traitement par le ténecteplase entraîne une lyse de la fibrine et peut conduire à des saignements au niveau des sites de ponction récents. En conséquence, une surveillance étroite de tous les sites de saignement potentiels est nécessaire en cas de traitement thrombolytique (y compris au niveau des sites d'insertion de cathéters, sites de ponction veineuse ou artérielle, et sites d'incision ou d'insertion d'une aiguille). L'utilisation de cathéters rigides, les injections intramusculaires et toute manipulation du patient non essentielle doivent être évitées lors du traitement par le ténecteplase.

Des hémorragies ont été observées, le plus souvent au site d'injection et, de façon occasionnelle, des hémorragies génito-urinaires ou des gingivorragies.

En cas d'hémorragie sévère, en particulier cérébrale, l'héparinothérapie concomitante doit être immédiatement interrompue. Il y a lieu d'envisager l'administration de protamine si de l'héparine a été administrée dans les 4 heures précédant le début de l'hémorragie. Chez les quelques patients ne répondant pas à ces mesures conservatrices, une transfusion de produits sanguins peut être indiquée. La transfusion de cryoprécipités, de plasma frais congelé et de plaquettes doit être envisagée, en surveillant les paramètres cliniques et biologiques après chaque administration. Le taux de fibrinogène à atteindre en cas de perfusion de cryoprécipités est de 1 g/L. Les antifibrinolytiques constituent la dernière alternative thérapeutique. Les risques liés à l'utilisation du ténecteplase peuvent être accrus dans les situations suivantes et nécessitent une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque :

- Pression artérielle systolique > 160 mm Hg, voir rubrique 4.3
- Maladie cérébrovasculaire
- Hémorragie digestive ou génito-urinaire récente (au cours des 10 derniers jours)
- Forte suspicion de thrombus cardiaque gauche, par exemple sténose mitrale avec fibrillation auriculaire
- Toute injection intramusculaire récente connue (dans les 48 heures précédentes)
- Patients âgés de plus de 75 ans
- Poids corporel inférieur à 60 kg
- Patients recevant un anticoagulant par voie orale : l'utilisation de Metalyse peut être envisagée lorsque la dose ou le délai depuis la dernière prise du traitement anticoagulant rend peu probable un effet résiduel et si le(s) test(s) approprié(s) de l'activité anticoagulante du/des produit(s) concerné(s) ne montrent pas d'activité cliniquement significative sur le système de la coagulation (par exemple, un INR  $\leq$  1,3 pour les antagonistes de la vitamine K ou, pour les autres anticoagulants oraux, un résultat au[x] test[s] approprié[s] ne dépassant pas la limite supérieure à la normale).

## Arythmies

La thrombolyse peut entraîner des arythmies liées à la reperfusion coronaire. Les arythmies de reperfusion peuvent entraîner un arrêt cardiaque, menacer le pronostic vital et nécessiter l'utilisation de traitements antiarythmiques classiques. En cas de traitement par le ténecteplase, il est recommandé de disposer de moyens thérapeutiques antiarythmiques pour le traitement des bradycardies et/ou des tachyarythmies ventriculaires (pacemaker, défibrillateur).

### Antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa

L'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa augmente le risque hémorragique.

### Hypersensibilité/Réadministration

Aucune production durable d'anticorps dirigés contre le ténecteplase n'a été observée après traitement. Néanmoins, il n'existe pas de données systématiques sur la réadministration du ténecteplase. Il convient de faire preuve de prudence en cas d'administration de ténecteplase à des personnes présentant une hypersensibilité connue (autre qu'une réaction anaphylactique) à la substance active, à l'un des excipients ou à la gentamicine (résidu du processus de fabrication). En cas de réaction anaphylactoïde, l'injection doit être immédiatement interrompue et le traitement approprié doit être instauré. Dans tous les cas, le ténecteplase ne doit pas être réadministré avant d'avoir mesuré les facteurs hématologiques tels que le fibrinogène, le plasminogène ou l'alpha2-antiplasmine.

### Population pédiatrique

Metalyse n'est pas recommandé chez l'enfant (en dessous de 18 ans) compte tenu du manque de données concernant la sécurité et l'efficacité.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude formelle d'interaction entre le ténecteplase et les médicaments habituellement administrés chez les patients atteints d'infarctus aigu du myocarde n'a été réalisée. Toutefois, l'analyse des données recueillies chez plus de 12 000 patients traités au cours des phases I, II et III n'a révélé aucune interaction cliniquement significative lors de l'administration du ténecteplase avec les produits habituellement utilisés dans le traitement de l'infarctus aigu du myocarde.

### Médicaments agissant sur la coagulation ou les fonctions plaquettaires

Les produits agissant sur la coagulation ou ceux modifiant les fonctions plaquettaires (par exemple la ticlopidine, le clopidogrel ou les héparines de bas poids moléculaire) sont susceptibles d'accroître le risque hémorragique en cas d'administration avant, pendant ou après un traitement par le ténecteplase.

L'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa augmente le risque hémorragique.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de Metalyse chez la femme enceinte. Les résultats des études non cliniques menées avec le ténecteplase ont mis en évidence la survenue de saignement avec une mortalité maternelle secondaire en raison de l'activité pharmacologique connue de la substance active, et de quelques cas d'avortements et de résorptions fœtales (ces effets ont seulement été observés lors de l'administration de doses répétées). Le ténecteplase n'est pas considéré comme étant tératogène (voir rubrique 5.3).

En cas d'infarctus du myocarde survenant pendant la grossesse, les bénéfices du traitement doivent être évalués au regard des risques potentiels encourus.

## Allaitement

On ne sait pas si le ténectéplase est excrété dans le lait maternel.

La prudence est de rigueur lors de l'utilisation de Metalyse chez une femme qui allaite, et la décision d'interrompre ou non l'allaitement maternel doit être prise au cours des 24 premières heures suivant l'administration de Metalyse.

## Fertilité

Aucune donnée clinique ni étude non clinique sur la fertilité n'est disponible avec le ténectéplase (Metalyse).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Sans objet.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les hémorragies sont des effets indésirables très fréquemment associés à l'utilisation du ténectéplase. Elles sont principalement superficielles et situées au point d'injection. Des ecchymoses ont été fréquemment observées, mais ne nécessitent habituellement aucun traitement particulier. Des cas de décès et de handicap permanent ont été rapportés chez des patients ayant eu un accident vasculaire cérébral (notamment une hémorragie intracrânienne) et d'autres épisodes hémorragiques graves.

#### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables cités ci-dessous sont présentés par fréquence et par classe de systèmes d'organes. Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Le tableau 1 présente la fréquence des effets indésirables.

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	
Rare	Réaction anaphylactoïde (y compris éruption cutanée, urticaire, bronchospasme, œdème laryngé)
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Hémorragie intracrânienne (telle qu'hémorragie cérébrale, hématome cérébral, accident vasculaire cérébral hémorragique, transformation hémorragique d'un accident vasculaire cérébral, hématome intracrânien, hémorragie sous-arachnoïdienne) incluant les symptômes associés tels que somnolence, aphasie, hémiparésie, convulsions
Affections oculaires	
Peu fréquent	Hémorragie oculaire
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Arythmies de reperfusion (telles qu'asystole, rythme idioventriculaire accéléré, arythmie, extrasystoles, fibrillation auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire [du 1 <sup>er</sup> degré jusqu'au bloc complet], bradycardie, tachycardie, arythmie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire) se produisant selon une relation chronologique proche avec le traitement par ténectéplase.
Rare	Hémorragie péricardique
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hémorragie
Rare	Embolie (embolisation thrombotique)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Épistaxis
Rare	Hémorragie pulmonaire
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale (telle qu'hémorragie gastrique, ulcère gastrique hémorragique, hémorragie rectale, hématémèse, méléna, hémorragie buccale)
Peu fréquent	Hémorragie rétropéritonéale (telle qu'hématome rétropéritonéal)
Fréquence indéterminée	Nausées, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Ecchymoses
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Hémorragie génito-urinaire (telle qu'hématurie, hémorragie des voies urinaires)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Hémorragie au site d'injection, hémorragie aux points de ponction
Investigations	
Rare	Diminution de la pression artérielle
Fréquence indéterminée	Augmentation de la température corporelle
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquence indéterminée	Embolie graisseuse pouvant avoir des conséquences sur les organes concernés



Comme avec les autres agents thrombolytiques, les événements suivants ont été rapportés comme séquelles d'un infarctus du myocarde et/ou d'un traitement thrombolytique :

- très fréquent : hypotension, troubles de la fréquence cardiaque et du rythme cardiaque, angor
- fréquent : récurrence d'ischémie myocardique, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, choc cardiogénique, péricardite, œdème pulmonaire
- peu fréquent : arrêt cardiaque, insuffisance de la valve mitrale, épanchement péricardique, thrombose veineuse, tamponnade cardiaque, rupture myocardique
- rare : embolie pulmonaire

Ces effets cardiovasculaires peuvent mettre en jeu le pronostic vital et entraîner le décès.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes

En cas de surdosage, le risque d'hémorragie peut être accru.

### Traitement

En cas de survenue d'une hémorragie sévère et prolongée, un traitement substitutif (plasma, plaquettes) peut être envisagé, voir également la rubrique 4.4.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antithrombotiques, enzymes ; Code ATC : B01A D11

#### Mécanisme d'action

Le ténecteplase est une protéine recombinante fibrino-spécifique de l'activateur tissulaire du plasminogène. Il est obtenu à partir du t-PA endogène par des modifications intervenues au niveau de trois sites de sa structure protéique. Il se fixe sur le composant fibrineux du thrombus (caillot sanguin) et transforme sélectivement le plasminogène lié au thrombus en plasmine, laquelle dégrade la matrice fibrineuse du thrombus. Par rapport au t-PA endogène, le ténecteplase possède une plus grande spécificité pour la fibrine et une plus grande résistance à l'inactivation par son inhibiteur endogène (PAI-1).

#### Effets pharmacodynamiques

Après l'administration de ténecteplase, une consommation dose-dépendante d'alpha2-antiplasmine (inhibiteur soluble de la plasmine) a été observée, se traduisant par une augmentation du taux de synthèse systémique de la plasmine. Cette manifestation est cohérente avec l'effet escompté de l'activation du plasminogène. Au cours des études comparatives, des diminutions de moins de 15 % du taux de fibrinogène et de moins de 25 % du taux de plasminogène ont été observées chez les sujets traités à la dose maximale de ténecteplase (10 000 U correspondant à 50 mg), alors que les sujets traités par l'altéplase présentaient des baisses de près de 50 % des taux de fibrinogène et de plasminogène. Aucune production cliniquement significative d'anticorps n'a été détectée à 30 jours.

## Efficacité et sécurité cliniques

Les données relatives aux taux de perméabilité, collectées au cours des essais angiographiques de phase I et II, suggèrent que l'efficacité du ténecteplase administré sous la forme d'un bolus intraveineux unique pour dissoudre les thrombi artériels liés à l'infarctus aigu du myocarde est dose-dépendante.

### Étude ASSENT-2

Au cours d'une étude de mortalité à large échelle sur environ 17 000 patients (ASSENT-2), le ténecteplase a montré une efficacité thérapeutique équivalente à l'altéplase en termes de réduction de la mortalité (6,2 % pour les deux traitements à 30 jours, limite supérieure de l'IC 95 % pour le risque relatif : 1,124). L'incidence des saignements autres que d'origine intracrânienne a été significativement plus faible dans le groupe ténecteplase (26,4 % contre 28,9 %,  $p = 0,0003$ ). Cette différence s'est traduite par une baisse significative du nombre de patients transfusés (4,3 % contre 5,5 %,  $p = 0,0002$ ). L'incidence des hémorragies intracrâniennes a été de 0,93 % pour le groupe ténecteplase et de 0,94 % pour le groupe altéplase.

Les données de perméabilité coronaire et des données cliniques restreintes ont montré que des patients présentant un infarctus aigu du myocarde ont été traités avec succès plus de 6 heures après le début des symptômes.

### Étude ASSENT-4

L'étude ASSENT-4 PCI, effectuée chez 4 000 patients présentant un infarctus du myocarde massif, avait pour objectif de montrer si un prétraitement par ténecteplase à la dose complète associé à un bolus unique d'héparine non fractionnée pouvant atteindre 4 000 UI, administré avant la réalisation d'une ICP primaire programmée dans un délai de 60 à 180 minutes, permettait d'obtenir de meilleurs résultats que l'ICP primaire seule. L'essai a été arrêté prématurément, après la randomisation de 1 667 patients, en raison d'un taux de mortalité numériquement plus élevé dans le groupe ICP plus ténecteplase. L'incidence des événements constitutifs du critère principal d'évaluation, un critère composite comprenant le décès ou un choc cardiogénique ou une insuffisance cardiaque congestive dans un délai de 90 jours, a été significativement plus élevée dans le groupe recevant le traitement exploratoire, à savoir ténecteplase suivi immédiatement d'une ICP classique : 18,6 % (151/810) contre 13,4 % (110/819) dans le groupe ICP seule,  $p = 0,0045$ . Cette différence significative entre les groupes, pour le critère principal d'évaluation à 90 jours, était déjà présente en intra-hospitalier et à 30 jours.

Tous les événements constitutifs du critère d'évaluation clinique composite étaient numériquement en faveur du protocole ICP seul : décès : 6,7 % *versus* 4,9 %,  $p = 0,14$  ; choc cardiogénique : 6,3 % *versus* 4,8 %,  $p = 0,19$  ; insuffisance cardiaque congestive : 12,0 % *versus* 9,2 %,  $p = 0,06$ . Les critères secondaires (récidive d'infarctus et nouvelle revascularisation du vaisseau cible) étaient significativement augmentés dans le groupe prétraité par ténecteplase : récurrence d'infarctus : 6,1 % *versus* 3,7 %,  $p = 0,0279$  ; nouvelle revascularisation du vaisseau cible : 6,6 % *versus* 3,4 %,  $p = 0,0041$ .

Les événements indésirables suivants étaient plus fréquents en cas d'administration de ténecteplase avant l'ICP : hémorragie intracrânienne : 1 % *versus* 0 %,  $p = 0,0037$  ; accident vasculaire cérébral : 1,8 % *versus* 0 %,  $p < 0,0001$  ; saignements majeurs : 5,6 % *versus* 4,4 %,  $p = 0,3118$  ; saignements mineurs : 25,3 % *versus* 19,0 %,  $p = 0,0021$  ; transfusions sanguines : 6,2 % *versus* 4,2 %,  $p = 0,0873$  ; occlusion aiguë d'un vaisseau : 1,9 % *versus* 0,1 %,  $p = 0,0001$ .

### Étude STREAM

L'étude STREAM a été conçue pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'une stratégie pharmaco-invasive *versus* une stratégie d'ICP primaire standard dans les 3 heures suivant la survenue des symptômes chez des patients présentant un infarctus aigu du myocarde avec sus-décalage du segment ST et ne pouvant subir une ICP primaire dans l'heure suivant le premier contact médical. La stratégie pharmaco-invasive consistait en un traitement fibrinolytique précoce avec ténecteplase en bolus associé à un traitement antiagrégant plaquettaire et un traitement anticoagulant suivi par une angiographie dans les 6 à 24 heures ou une intervention coronarienne de sauvetage.

La population de l'étude comprenait 1 892 patients randomisés par IVRS (*Interactive voice response system*). Le critère d'évaluation principal, un critère composite comprenant le décès ou un choc cardiogénique ou une insuffisance cardiaque congestive ou un réinfarctus survenant dans les 30 jours, a été atteint chez 12,4 % (116/939) des patients du bras pharmaco-invasif *versus* 14,3 % (135/943) des patients du bras ICP primaire (risque relatif de 0,86 [0,68 à 1,09]).

Chaque composant du critère d'évaluation principal composite de la stratégie pharmaco-invasive par rapport à l'ICP primaire a été observé respectivement avec les fréquences suivantes :

	<b>Stratégie pharmaco-invasive (n = 944)</b>	<b>ICP primaire (n = 948)</b>	<b>p</b>
Critère composite : décès, choc cardiogénique, insuffisance cardiaque congestive, réinfarctus	116/939 (12,4 %)	135/943 (14,3 %)	0,21
Mortalité toutes causes confondues	43/939 (4,6 %)	42/946 (4,4 %)	0,88
Choc cardiogénique	41/939 (4,4 %)	56/944 (5,9 %)	0,13
Insuffisance cardiaque congestive	57/939 (6,1 %)	72/943 (7,6 %)	0,18
Réinfarctus	23/938 (2,5 %)	21/944 (2,2 %)	0,74
Mortalité cardiaque	31/939 (3,3 %)	32/946 (3,4 %)	0,92

L'incidence observée des saignements majeurs et mineurs autres qu'intracrâniens a été similaire dans les deux groupes :

	<b>Stratégie pharmaco-invasive (n = 944)</b>	<b>ICP primaire (n = 948)</b>	<b>p</b>
Saignement majeur non intracrânien	61/939 (6,5 %)	45/944 (4,8 %)	0,11
Saignement mineur non intracrânien	205/939 (21,8 %)	191/944 (20,2 %)	0,40

Incidence des accidents vasculaires cérébraux totaux et hémorragies intracrâniennes :

	<b>Stratégie pharmaco-invasive (n = 944)</b>	<b>ICP primaire (n = 948)</b>	<b>p</b>
Accident vasculaire cérébral total (tout type)	15/939 (1,6 %)	5/946 (0,5 %)	0,03*
Hémorragie intracrânienne	9/939 (0,96 %)	2/946 (0,21 %)	0,04**
Hémorragie intracrânienne après l'amendement au protocole diminuant la dose de moitié chez les patients $\geq 75$ ans	4/747 (0,5 %)	2/758 (0,3 %)	0,45

\* Les incidences dans les deux groupes sont celles attendues chez les patients présentant un infarctus aigu du myocarde avec élévation du segment ST traités par fibrinolytiques ou ICP primaire (comme observé dans les études antérieures).

\*\* L'incidence dans le groupe pharmaco-invasif est telle qu'attendue pour la fibrinolyse avec le ténecteplase (comme observé dans des études antérieures).

Après une réduction de dose de ténecteplase de moitié chez les patients  $\geq 75$  ans, aucune hémorragie intracrânienne n'a été observée (0 sur 97 patients) (IC à 95 % : 0,0 à 3,7) *versus* 8,1 % (3 sur 37 patients) (IC à 95 % : 1,7 à 21,9) avant la réduction de dose. Les limites de l'intervalle de confiance des incidences observées avant et après la réduction de dose se chevauchent.

Chez les patients  $\geq 75$  ans, l'incidence observée du critère principal d'efficacité composite pour la stratégie pharmaco-invasive et l'ICP primaire a été la suivante : avant la réduction de dose 11/37 (29,7 %) (IC à 95 % : 15,9 à 47,0) *versus* 10/32 (31,3 %) (IC à 95 % : 16,1 à 50,0) ; après réduction de dose : 25/97 (25,8 %) (IC à 95 % : 17,4 à 35,7) *versus* 25/88 (24,8 %) (IC à 95 % : 19,3 à 39,0). Dans les deux groupes, les limites de l'intervalle de confiance des incidences observées avant et après la réduction de dose se chevauchent.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption et distribution

Le ténecteplase est une protéine recombinante, administrée par voie intraveineuse, qui active le plasminogène.

Après l'administration d'un bolus intraveineux de 30 mg de ténecteplase chez les patients atteints d'un infarctus aigu du myocarde, la concentration plasmatique estimée de ténecteplase était initialement de  $6,45 \pm 3,60$   $\mu\text{g/mL}$  (moyenne  $\pm$  écart-type). La phase de distribution représentait 31 %  $\pm$  22 % à 69 %  $\pm$  15 % (moyenne  $\pm$  écart-type) de l'aire sous la courbe totale après administration de doses allant de 5 à 50 mg.

Des études menées chez le rat avec le ténecteplase radiomarqué ont permis d'obtenir des données sur sa distribution tissulaire. Le foie est l'organe principal de distribution du ténecteplase. On ignore si et dans quelle mesure le ténecteplase se lie aux protéines plasmatiques chez l'être humain. Le temps de présence moyen dans l'organisme était d'environ 1 h et le volume de distribution moyen ( $\pm$  écart-type) à l'état d'équilibre variait de  $6,3 \pm 2$  L à  $15 \pm 7$  L.

### Biotransformation

Le ténecteplase est éliminé de la circulation après liaison à des récepteurs hépatiques spécifiques, et catabolisé en peptides de petite taille. Sa liaison aux récepteurs hépatiques est toutefois plus faible que celle du t-PA endogène, ce qui entraîne une demi-vie plus longue.

### Élimination

Après un bolus intraveineux unique de ténecteplase chez des patients présentant un infarctus aigu du myocarde, la clairance plasmatique de l'antigène du ténecteplase suit un profil biphasique. Dans la fourchette des doses thérapeutiques, la clairance du ténecteplase n'est pas dose-dépendante. La demi-vie initiale, dominante, est de  $24 \pm 5,5$  min (moyenne  $\pm$  écart-type), ce qui correspond à 5 fois la valeur de la demi-vie du t-PA endogène. La demi-vie terminale est de  $129 \pm 87$  min et la clairance plasmatique de  $119 \pm 49$  mL/min.

La clairance du ténecteplase augmente de façon modérée avec l'accroissement pondéral et diminue légèrement avec l'âge. Elle est en général plus faible chez la femme que chez l'homme, mais cette différence peut s'expliquer par un poids corporel généralement plus faible chez la femme.

### Linéarité/non-linéarité

L'analyse de la linéarité de la dose en fonction de l'aire sous la courbe a suggéré que le ténecteplase présentait une pharmacocinétique non linéaire dans l'intervalle de doses étudié, soit 5 à 50 mg.

### Insuffisance rénale et hépatique

Étant donné que le ténecteplase est éliminé par voie hépatique, il n'est pas attendu qu'une atteinte rénale ait une incidence sur sa pharmacocinétique. Ceci est également appuyé par les données chez l'animal. Cependant, l'effet d'une atteinte rénale et hépatique sur la pharmacocinétique du ténecteplase chez l'homme n'a pas été spécifiquement étudié. En conséquence, il n'existe pas de recommandation particulière pour l'adaptation de la dose de ténecteplase chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et d'insuffisance rénale sévère.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

L'administration intraveineuse de doses uniques chez le rat, le lapin et le chien n'a entraîné que des altérations dose-dépendantes et réversibles des paramètres de la coagulation, avec hémorragies locales au site d'injection. Celles-ci ont été considérées comme des conséquences des effets pharmacodynamiques du ténecteplase. Les études de toxicité à doses répétées chez le rat et le chien ont confirmé ces résultats, mais la formation d'anticorps dirigés contre le ténecteplase, protéine modifiée d'origine humaine, responsables de réactions anaphylactiques, a limité la durée de ces études à deux semaines.

Les données de pharmaco-toxicologie chez le singe cynomolgus ont mis en évidence des réductions de la pression artérielle suivies de modifications des tracés ECG, mais ces effets ont été observés après des doses considérablement supérieures à celles utilisées en clinique.

Compte tenu de l'indication et de l'administration unique de ténecteplase prévues chez l'homme, les études de toxicité sur la reproduction se sont limitées à une étude d'embryotoxicité menée chez une espèce sensible, le lapin. Le ténecteplase a induit le décès de portées entières au cours de la période embryonnaire intermédiaire. Lorsque le ténecteplase était administré au cours de la période embryonnaire intermédiaire ou tardive, des saignements vaginaux ont été observés chez les mères le jour suivant la première administration. Une mortalité secondaire a été observée un à deux jours plus tard. Aucune donnée sur la période fœtale n'est disponible.

Il n'y a pas lieu de s'attendre à un quelconque potentiel mutagène ou carcinogène avec cette classe de protéines recombinantes, aussi les études de génotoxicité et de carcinogénicité ne sont pas nécessaires.

L'administration intraveineuse, intra-artérielle ou paraveineuse de la formulation finale de ténecteplase n'a été associée à aucune irritation locale vasculaire.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Poudre

Arginine

Acide phosphorique concentré

Polysorbate 20

Résidu du procédé de fabrication présent sous forme de traces : gentamicine

#### Solvant

Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Metalyse est incompatible avec les solutions de glucose pour perfusion.

### **6.3 Durée de conservation**

#### Durée de conservation dans le conditionnement commercialisé

3 ans

## Solution reconstituée

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, et pendant 8 heures à 30 °C.

D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, le délai effectif avant utilisation et les conditions de conservation sont sous la responsabilité de l'utilisateur, ils ne doivent normalement pas excéder 24 heures à 2-8 °C.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

#### Metalyse 8 000 unités (40 mg), poudre et solvant pour solution injectable

Flacon de 20 mL (verre type I), muni d'un bouchon (caoutchouc gris enduit [B2-42]) et d'un opercule de type flip-off, contenant la poudre pour solution injectable. Chaque flacon contient 40 mg de ténectéplase.

Seringue préremplie (plastique) de 10 mL contenant 8 mL de solvant.

Adaptateur stérile.

#### Metalyse 10 000 unités (50 mg), poudre et solvant pour solution injectable

Flacon de 20 mL (verre type I), muni d'un bouchon (caoutchouc gris enduit [B2-42]) et d'un opercule de type flip-off, contenant la poudre pour solution injectable. Chaque flacon contient 50 mg de ténectéplase.

Seringue préremplie (plastique) de 10 mL contenant 10 mL de solvant.

Adaptateur stérile.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Metalyse doit être reconstitué en ajoutant le volume total de solvant de la seringue préremplie à la poudre pour solution injectable contenue dans le flacon.

1. Choisir le conditionnement de Metalyse adapté au poids du patient à traiter.

Poids corporel du patient en kg (P)	Volume de la solution reconstituée (mL)	Ténectéplase (U)	Ténectéplase (mg)
P < 60	6	6 000	30
60 ≤ P < 70	7	7 000	35
70 ≤ P < 80	8	8 000	40
80 ≤ P < 90	9	9 000	45
P ≥ 90	10	10 000	50

2. Vérifier que l'opercule du flacon est intact.
3. Enlever l'opercule de type flip-off du flacon.
4. Ouvrir le bouchon de l'adaptateur. Enlever le capuchon de la seringue préremplie de solvant, puis visser celle-ci immédiatement et solidement sur l'adaptateur. Enfoncer la pointe de l'adaptateur après l'avoir positionnée au centre du bouchon du flacon.
5. Injecter le solvant de la seringue dans le flacon en appuyant doucement sur le piston pour éviter la formation de mousse.
6. En maintenant la seringue fixée à l'adaptateur, reconstituer la solution en agitant doucement

- avec un mouvement circulaire.
7. La solution injectable reconstituée est incolore à jaune pâle et limpide. Seule une solution limpide exempte de particules doit être utilisée avant d'injecter la solution.
  8. Juste avant l'administration, retourner le flacon en laissant la seringue en place ; la seringue se trouve maintenant sous le flacon.
  9. Prélever dans la seringue le volume approprié de Metalyse solution reconstituée, en fonction du poids du patient.
  10. Dévisser la seringue de l'adaptateur.
  11. Metalyse peut être administré dans une tubulure par voie veineuse préexistante, avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) uniquement. Aucun autre médicament ne doit être mélangé à la solution injectable.
  12. Administrer Metalyse par voie intraveineuse en 10 secondes environ. Ne pas administrer à l'aide d'une tubulure contenant du glucose car Metalyse est incompatible avec les solutions de glucose.
  13. Afin de garantir la bonne administration de Metalyse, rincer la tubulure après l'injection.
  14. Détruire toute solution reconstituée non utilisée.

La solution peut également être reconstituée au moyen d'une aiguille à la place de l'adaptateur fourni.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Metalyse 8 000 unités (40 mg), poudre et solvant pour solution injectable

EU/1/00/169/005

Metalyse 10 000 unités (50 mg), poudre et solvant pour solution injectable

EU/1/00/169/006

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 23 février 2001

Date du dernier renouvellement : 23 février 2006

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Metalyse 5 000 unités (25 mg), poudre pour solution injectable

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Metalyse 5 000 unités (25 mg), poudre pour solution injectable

Chaque flacon contient 5 000 unités (25 mg) de ténecteplase.

1 mL de solution reconstituée contient 1 000 unités (5 mg) de ténecteplase.

L'activité du ténecteplase est exprimée en unités (U) par rapport à une substance de référence spécifique du ténecteplase. Ces unités ne sont pas comparables aux unités utilisées pour les autres thrombolytiques.

Le ténecteplase est un activateur fibrino-spécifique du plasminogène produit par la technique de l'ADN recombinant dans une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre pour solution injectable.

La poudre est blanche à blanchâtre.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Metalyse est un traitement thrombolytique indiqué chez les adultes en cas d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique aigu, dans les 4 heures 30 suivant le dernier moment où le patient a été vu en bonne santé, et après exclusion d'une hémorragie intracrânienne.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

Metalyse doit être utilisé par des médecins expérimentés dans les interventions neurovasculaires et dans l'utilisation des traitements thrombolytiques, et ayant à leur disposition les moyens de surveillance adéquats (voir rubrique 4.4).

Le traitement par Metalyse doit être instauré le plus tôt possible, au plus tard 4 heures 30 après le dernier moment où le patient a été vu en bonne santé, et après avoir exclu une hémorragie intracrânienne par des techniques d'imagerie adaptées (voir rubrique 4.4). L'effet du traitement étant temps-dépendant, l'instauration précoce du traitement augmente les chances d'évolution favorable.

Il convient de sélectionner avec soin la présentation de ténecteplase adaptée à l'indication. La présentation de 25 mg de ténecteplase doit être utilisée exclusivement pour le traitement de l'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë.

La dose de Metalyse est à ajuster en fonction du poids corporel et ne peut excéder 5 000 unités (25 mg de ténecteplase) en une dose unique dans l'indication d'AVC ischémique aigu.

Chez les patients pesant 50 kg ou moins, le rapport bénéfice/risque du traitement par le ténecteplase



doit être soigneusement évalué car les données disponibles sont limitées.

Le volume nécessaire à l'administration de la dose totale correcte peut être calculé au moyen du tableau ci-dessous :

Poids corporel du patient en kg (P)	Ténectéplase (U)	Ténectéplase (mg)	Volume de la solution reconstituée (mL)
P < 60	3 000	15,0	3,0
60 ≤ P < 70	3 500	17,5	3,5
70 ≤ P < 80	4 000	20,0	4,0
80 ≤ P < 90	4 500	22,5	4,5
P ≥ 90	5 000	25,0	5,0

Pour une explication détaillée, voir la rubrique 6.6 : Précautions particulières d'élimination et manipulation

#### *Sujets âgés (> 80 ans)*

Metalyse doit être administré avec précaution chez les sujets âgés (> 80 ans) en raison d'un risque hémorragique plus élevé (voir l'information sur les hémorragies en rubrique 4.4).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Metalyse chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Traitements associés

La sécurité et l'efficacité du ténectéplase en cas d'administration concomitante d'héparine ou d'antiagrégants plaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique dans les 24 heures suivant l'utilisation de Metalyse n'ont pas été suffisamment étudiées. L'administration d'héparine par voie intraveineuse ou d'antiagrégants plaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique doit donc être évitée dans les 24 heures suivant l'utilisation de Metalyse en raison de l'augmentation du risque hémorragique. Si l'administration d'héparine est nécessaire pour traiter d'autres affections, la dose ne doit pas dépasser 10 000 UI par jour, en administration sous-cutanée.

#### Mode d'administration

La solution reconstituée doit être administrée immédiatement, par voie intraveineuse. La solution reconstituée est une solution limpide, allant de l'incolore au jaune pâle.

La dose requise doit être administrée sous forme d'un bolus intraveineux unique, en 5 à 10 secondes environ.

Les flacons de 40 mg et de 50 mg de ténectéplase ne sont pas destinés au traitement de l'AVC ischémique aigu. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou à la gentamicine (résidu du processus de fabrication présent à l'état de traces).

En outre, le traitement thrombolytique étant associé à un risque accru de saignement, Metalyse est contreindiqué dans les cas suivants :

- Troubles hémorragiques significatifs, actuels ou au cours des 6 derniers mois
- Anticoagulation à dose efficace (par exemple INR > 1,3) (voir rubrique 4.4, paragraphe « Hémorragies »)
- Antécédents connus ou suspicion d'hémorragie intracrânienne
- Symptômes suggérant une hémorragie sous-arachnoïdienne, même si la tomodensitométrie est

- normale
- AVC sévère d'après l'examen clinique (score NIHSS > 25) et/ou l'examen d'imagerie réalisé à l'aide d'une technique adaptée
  - AVC ischémique aigu sans déficit neurologique invalidant, ou symptômes s'améliorant rapidement avant le début de l'injection
  - Tout antécédent de lésion du système nerveux central (par exemple : néoplasie, anévrisme ou intervention chirurgicale intracérébrale ou intrarachidienne)
  - Diathèse hémorragique connue
  - Hypertension artérielle sévère non contrôlée
  - Intervention chirurgicale majeure, biopsie d'un organe parenchymateux ou traumatisme significatif au cours des 2 derniers mois
  - Traumatisme crânien récent
  - Réanimation cardio-pulmonaire prolongée (> 2 minutes) au cours des 15 derniers jours
  - Péricardite aiguë ou endocardite bactérienne subaiguë
  - Pancréatite aiguë
  - Altération significative de la fonction hépatique, y compris insuffisance hépatique, cirrhose, hypertension portale (varices œsophagiennes) et hépatite évolutive
  - Ulcère gastro-duodéal évolutif
  - Anévrisme artériel ou malformation artérielle ou veineuse connue
  - Néoplasie associée à une majoration du risque hémorragique
  - Symptômes d'AVC ischémique apparus plus de 4 heures 30 avant l'injection, ou dont l'heure d'apparition est inconnue et pourrait remonter à plus de 4 heures 30
  - Convulsions lors de la survenue de l'AVC
  - Administration d'héparine dans les 48 heures précédentes et temps de thromboplastine supérieur à la limite supérieure de la normale
  - Antécédents d'AVC et de diabète concomitant
  - Antécédents d'AVC dans les 3 derniers mois
  - Numération plaquettaire inférieure à 100 000/mm<sup>3</sup>
  - Pression artérielle (PA) systolique > 185 mm Hg ou PA diastolique > 110 mm Hg, ou traitement agressif (pharmacothérapie intraveineuse) nécessaire pour réduire la PA à ces valeurs limites
  - Glycémie < 50 mg/dL ou > 400 mg/dL (< 2,8 mmol/L ou > 22,2 mmol/L)

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom commercial et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Le traitement thrombolytique requiert une surveillance appropriée. Metalyse doit être utilisé exclusivement sous la supervision et le suivi de médecins qualifiés et expérimentés dans les interventions neurovasculaires et l'utilisation de traitements thrombolytiques, et le matériel nécessaire pour surveiller cette utilisation doit être disponible. Le cas échéant, le recours à des mesures de télédiagnostic peut être envisagé pour confirmer l'indication du traitement (voir rubriques 4.1 et 4.2).

##### Hémorragies

Les hémorragies sont les complications les plus fréquentes associées à l'utilisation du ténecteplase. L'utilisation concomitante d'autres substances actives agissant sur la coagulation et la fonction plaquettaire (par exemple l'héparine) peut contribuer à la survenue d'hémorragies (voir rubriques 4.2 et 4.3). Le traitement par le ténecteplase entraîne une lyse de la fibrine et peut conduire à des saignements au niveau des sites de ponction récents. En conséquence, une surveillance étroite de tous les sites de saignement potentiels est nécessaire en cas de traitement thrombolytique (y compris au niveau des sites d'insertion de cathéters, sites de ponction veineuse ou artérielle, et sites d'incision ou d'insertion d'une aiguille). L'utilisation de cathéters rigides, les injections intramusculaires et toute manipulation du patient non essentielle doivent être évitées lors du traitement par le ténecteplase.

En cas d'hémorragie sévère, en particulier cérébrale, l'héparinothérapie concomitante doit être immédiatement interrompue. Il y a lieu d'envisager l'administration de protamine si de l'héparine a été administrée dans les 4 heures précédant le début de l'hémorragie. Chez les quelques patients ne répondant pas à ces mesures conservatrices, une transfusion de produits sanguins peut être indiquée. La transfusion de cryoprécipités, de plasma frais congelé et de plaquettes doit être envisagée, en surveillant les paramètres cliniques et biologiques après chaque administration. Le taux de fibrinogène à atteindre en cas de perfusion de cryoprécipités est de 1 g/L. Les antifibrinolytiques constituent la dernière alternative thérapeutique.

Les risques liés à l'utilisation du ténecteplase peuvent être accrus dans les situations suivantes et nécessitent une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque :

- Antécédents récents d'injection intramusculaire ou de légers traumatismes, ponction d'un gros vaisseau, massage cardiaque pratiqué dans le cadre d'une réanimation
- Pathologies présentant un risque hémorragique accru, qui ne sont pas mentionnées dans la rubrique 4.3
- Poids corporel inférieur à 60 kg
- Patients recevant un anticoagulant par voie orale : l'utilisation de Metalyse peut être envisagée lorsque le(s) test(s) approprié(s) ne montrent pas d'activité cliniquement significative sur le système de la coagulation (par exemple, un INR  $\leq$  1,3 pour les antagonistes de la vitamine K ou, pour les autres anticoagulants oraux, un résultat au[x] test[s] approprié[s] ne dépassant pas la limite supérieure à la normale), voir rubrique 4.3.

L'hémorragie cérébrale constitue le principal effet indésirable du traitement de l'AVC ischémique aigu (jusqu'à 19 % des patients, sans augmentation de la morbidité ni de la mortalité globales).

L'utilisation de Metalyse peut majorer le risque d'hémorragie intracrânienne chez les patients présentant un AVC ischémique aigu.

Cela concerne particulièrement les cas suivants :

- Toute situation associée à un risque hémorragique élevé, notamment celles listées à la rubrique 4.3.
- Instauration tardive du traitement après le dernier moment où le patient a été vu en bonne santé. L'administration de Metalyse ne doit donc pas être retardée.
- Un prétraitement par acide acétylsalicylique peut majorer le risque d'hémorragie cérébrale, en particulier en cas d'administration tardive de Metalyse.
- En comparaison aux patients plus jeunes, l'évolution peut être moins favorable chez les patients âgés (de plus de 80 ans) indépendamment du traitement, et le risque d'hémorragie cérébrale peut être plus élevé lors de la thrombolyse dans cette population. Le rapport bénéfice/risque de la thrombolyse chez les patients âgés reste généralement positif. En cas d'AVC ischémique aigu, il convient d'évaluer le rapport bénéfice/risque de la thrombolyse au cas par cas.

Le traitement ne doit pas être instauré plus de 4 heures 30 après le dernier moment où le patient a été vu en bonne santé en raison du rapport bénéfice/risque défavorable, qui s'explique principalement par les facteurs suivants :

- Les effets positifs du traitement diminuent avec le temps.
- Les patients prétraités par acide acétylsalicylique ont un taux de mortalité accru.
- Le risque d'hémorragie symptomatique est plus élevé.

#### Surveillance de la pression artérielle

Une surveillance de la PA jusqu'à 24 heures après l'administration du ténecteplase est nécessaire. Un traitement antihypertenseur par voie intraveineuse est recommandé en cas de PA systolique supérieure à 180 mm Hg ou de PA diastolique supérieure à 105 mm Hg.

### Populations particulières associées à rapport bénéfice/risque plus faible

Bien qu'il reste positif, le rapport bénéfice/risque est jugé moins favorable chez les patients ayant des antécédents d'AVC ou présentant un diabète non contrôlé.

Chez les patients présentant un AVC, l'administration tardive du traitement thrombolytique après l'apparition des symptômes, l'âge avancé, un AVC sévère et une glycémie élevée à l'admission diminuent les probabilités d'une évolution favorable et augmentent le risque de handicap sévère, de décès ou de saignement intracrânien symptomatique, indépendamment du traitement.

### Œdème cérébral

La reperfusion de la zone de l'ischémie peut entraîner un œdème cérébral dans la zone de l'infarctus.

### Hypersensibilité/Réadministration

Les réactions d'hypersensibilité immunitaire associées à l'administration de Metalyse peuvent être dues au ténecteplase, à la gentamicine (résidu du processus de fabrication présent à l'état de traces) ou aux excipients, voir rubriques 4.3 et 6.1.

Aucune production durable d'anticorps dirigés contre le ténecteplase n'a été observée après traitement. Néanmoins, il n'existe pas de données systématiques sur la réadministration du ténecteplase. Il existe également un risque de réactions d'hypersensibilité médiées par un mécanisme non immunologique.

L'angio-œdème est la réaction d'hypersensibilité la plus fréquemment rapportée avec Metalyse. Le risque peut être majoré dans l'indication d'AVC ischémique aigu et/ou en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. La survenue d'un angio-œdème doit être surveillée pendant l'administration de Metalyse et jusqu'à 24 heures après. Si une réaction d'hypersensibilité sévère survient (angio-œdème par exemple), un traitement approprié doit être instauré rapidement. Cela peut inclure une intubation.

### Population pédiatrique

Aucune donnée relative à la sécurité et à l'efficacité de Metalyse n'est disponible chez les enfants âgés de moins de 18 ans. Metalyse n'est donc pas recommandé chez l'enfant âgé de moins de 18 ans.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude formelle d'interaction entre Metalyse et les médicaments habituellement administrés chez les patients présentant un AVC ischémique aigu n'a été réalisée.

### Médicaments agissant sur la coagulation ou les fonctions plaquettaires

Les produits agissant sur la coagulation ou ceux modifiant les fonctions plaquettaires sont susceptibles d'accroître le risque hémorragique en cas d'administration avant, pendant ou après un traitement par le ténecteplase. Leur utilisation doit donc être évitée dans les 24 heures suivant le traitement de l'AVC ischémique aigu, voir rubrique 4.3.

### Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)

L'administration concomitante d'IEC peut augmenter le risque de réaction d'hypersensibilité, voir rubrique 4.4.

Des essais cliniques randomisés, menés en milieu académique chez plus de 2 000 patients traités par ténecteplase, ont été publiés et ne mettent en évidence aucune interaction cliniquement significative avec les autres médicaments couramment utilisés chez les patients présentant un AVC ischémique aigu.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de Metalyse chez la femme enceinte. Les résultats des études non cliniques menées avec le ténecteplase ont mis en évidence la survenue de saignement avec une mortalité maternelle secondaire en raison de l'activité pharmacologique connue de la substance active, et de quelques cas d'avortements et de résorptions fœtales (ces effets ont seulement été observés lors de l'administration de doses répétées). Le ténecteplase n'est pas considéré comme étant tératogène (voir rubrique 5.3).

Pendant la grossesse, les bénéfices du traitement doivent être évalués au regard des risques potentiels encourus.

##### Allaitement

On ne sait pas si le ténecteplase est excrété dans le lait maternel. La prudence est de rigueur lors de l'utilisation de Metalyse chez une femme qui allaite, et la décision d'interrompre ou non l'allaitement maternel doit être prise au cours des 24 premières heures suivant l'administration de Metalyse.

##### Fertilité

Aucune donnée clinique ni étude non clinique sur la fertilité n'est disponible avec le ténecteplase (Metalyse).

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Sans objet.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Les hémorragies sont les effets indésirables les plus fréquemment associés à l'utilisation du ténecteplase. Il peut s'agir d'hémorragies superficielles situées au point d'injection, ou d'hémorragies internes pouvant toucher n'importe quelle région ou cavité corporelle. Des cas de décès et de handicap permanent ont été rapportés chez des patients ayant présenté des épisodes hémorragiques.

##### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables cités ci-dessous sont présentés par fréquence et par classe de systèmes d'organes. Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

À l'exception des arythmies de reperfusion observées dans l'indication d'infarctus aigu du myocarde et de la fréquence des hémorragies intracrâniennes observées dans l'indication d'AVC ischémique aigu, il n'y a aucune raison médicale de supposer que le profil de sécurité de Metalyse soit différent dans les indications d'AVC ischémique aigu et d'infarctus aigu du myocarde.

Le tableau 1 présente la fréquence des effets indésirables.

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	
Rare	Réaction anaphylactoïde (y compris éruption cutanée, urticaire, bronchospasme, œdème laryngé)
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Hémorragie intracrânienne (telle qu'hémorragie cérébrale, hématome cérébral, accident vasculaire cérébral hémorragique, transformation hémorragique d'un accident vasculaire cérébral, hématome intracrânien, hémorragie sous-arachnoïdienne) incluant les symptômes associés tels que somnolence, aphasie, hémiparésie, convulsions
Affections oculaires	
Peu fréquent	Hémorragie oculaire
Affections cardiaques	
Rare	Hémorragie péricardique
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hémorragie
Rare	Embolie (embolisation thrombotique)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Épistaxis
Rare	Hémorragie pulmonaire
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale (telle qu'hémorragie gastrique, ulcère gastrique hémorragique, hémorragie rectale, hématomérose, méléna, hémorragie buccale)
Peu fréquent	Hémorragie rétropéritonéale (telle qu'hématome rétropéritonéal)
Fréquence indéterminée	Nausées, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Ecchymoses
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Hémorragie génito-urinaire (telle qu'hématurie, hémorragie des voies urinaires)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Hémorragie au site d'injection, hémorragie au site de ponction
Investigations	
Rare	Diminution de la pression artérielle
Fréquence indéterminée	Augmentation de la température corporelle
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions	
Fréquence indéterminée	Embolie graisseuse pouvant avoir des conséquences sur les organes concernés
Actes médicaux et chirurgicaux	
Fréquence indéterminée	Transfusion

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## 4.9 Surdosage

### Symptômes

En cas de surdosage, le risque d'hémorragie peut être accru.

### Traitement

En cas de survenue d'une hémorragie sévère et prolongée, un traitement substitutif (plasma, plaquettes) peut être envisagé, voir également la rubrique 4.4.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antithrombotiques, enzymes ; Code ATC : B01A D11

#### Mécanisme d'action

Le ténecteplase est une protéine recombinante fibrino-spécifique de l'activateur tissulaire du plasminogène. Il est obtenu à partir du t-PA endogène par des modifications intervenues au niveau de trois sites de sa structure protéique. Il se fixe sur le composant fibrineux du thrombus (caillot sanguin) et transforme sélectivement le plasminogène lié au thrombus en plasmine, laquelle dégrade la matrice fibrineuse du thrombus. Par rapport au t-PA endogène, le ténecteplase possède une plus grande spécificité pour la fibrine et une plus grande résistance à l'inactivation par son inhibiteur endogène (PAI-1).

#### Effets pharmacodynamiques

Après l'administration de ténecteplase, une consommation dose-dépendante d'alpha2-antiplasmine (inhibiteur soluble de la plasmine) a été observée, se traduisant par une augmentation du taux de synthèse systémique de la plasmine. Cette manifestation est cohérente avec l'effet escompté de l'activation du plasminogène. Au cours des études comparatives, des diminutions de moins de 15 % du taux de fibrinogène et de moins de 25 % du taux de plasminogène ont été observées chez les sujets traités à la dose maximale de ténecteplase (10 000 U correspondant à 50 mg), alors que les sujets traités par l'altéplase présentaient des baisses de près de 50 % des taux de fibrinogène et de plasminogène. Aucune production cliniquement significative d'anticorps n'a été détectée à 30 jours.

#### Efficacité et sécurité cliniques

##### Étude AcT

L'essai Alteplase Compared to Tenecteplase (AcT) était un essai pragmatique prospectif, randomisé, contrôlé, en ouvert, basé sur des registres, avec évaluation en aveugle des critères d'évaluation, visant à comparer le ténecteplase intraveineux à l'altéplase intraveineux afin d'apporter des preuves de la non-infériorité du ténecteplase par rapport à l'altéplase chez des patients présentant un AVC ischémique aigu, traités dans les 4 heures 30 suivant le dernier moment où ils avaient été vus en bonne santé, et par ailleurs éligibles à une thrombolyse intraveineuse conformément aux directives en vigueur. Le critère principal de l'étude a été atteint, apportant ainsi la preuve d'une non-infériorité du ténecteplase 0,25 mg/kg (dose maximale de 25 mg) par rapport à l'altéplase 0,9 mg/kg (dose maximale de 90 mg) : 296 (36,9 %) des 802 patients du groupe ténecteplase et 266 (34,8 %) des 765 patients du groupe altéplase présentaient un score mRS de 0 ou 1 après 90 à 120 jours (différence de risque non ajustée : 2,1 % [IC à 95 % : -2,6 à 6,9]). Les résultats étaient similaires dans la population ITTm et PPM.

Les principaux critères de sécurité étaient les suivants : hémorragie cérébrale symptomatique, angio-œdème bucco-lingual et saignement extracrânien nécessitant une transfusion sanguine (avec, pour ces trois critères, un délai de survenue de 24 heures suivant la thrombolyse), et mortalité toutes causes confondues à 90 jours.

Aucune différence significative n'a été observée pour le taux d'hémorragie cérébrale symptomatique à 24 heures. Les taux d'hémorragie intracrânienne identifiée à l'imagerie (l'évaluateur étant soumis à l'aveugle concernant les symptômes du patient et son groupe de traitement) n'ont pas mis en évidence de différence entre les deux groupes, et les taux d'hématome parenchymateux de type 2 (c.-à-d. hématome occupant  $\geq 30$  % du territoire ischémié avec effet de masse visible) identifié à l'imagerie étaient similaires aux taux observés d'hémorragie cérébrale symptomatique dans l'essai. Quatre-vingt-dix jours après le traitement, aucune différence significative n'était observée pour la mortalité à 90 jours. Les cas d'angio-œdème bucco-lingual et de saignement périphérique nécessitant une transfusion sanguine étaient rares et leur fréquence était similaire dans les deux groupes (voir le tableau 2).

Tableau 2 : Incidence des principaux critères d'évaluation de la sécurité dans les groupes ténecteplase et altéplase

	Groupe ténecteplase	Groupe altéplase	Différence de risque (IC à 95 %)
Hémorragie cérébrale symptomatique à 24 heures	27/800 (3,4 %)	24/763 (3,2 %)	0,2 (-1,5 à 2,0)
Hémorragie intracrânienne identifiée à l'imagerie	154/800 (19,3 %)	157/763 (20,6 %)	-1,3 (-5,3 à 2,6)
Saignement extracrânien nécessitant une transfusion sanguine	6/800 (0,8 %)	6/763 (0,8 %)	0,0 (-0,9 à 0,8)
Décès dans les 90 jours suivant la randomisation (n = 1 554)	122/796 (15,3 %)	117/758 (15,4 %)	-0,1 (-3,7 à 3,5)
Angio-œdème bucco-lingual	9/800 (1,1 %)	9/763 (1,2 %)	-0,1 (-1,1 à 1,0)
Hématome parenchymateux de type 2 (hématome occupant $\geq 30$ % du territoire ischémié avec effet de masse visible)	21/800 (2,6 %)	18/763 (2,4 %)	0,3 (-1,3 à 1,8)

#### Étude EXTEND-IA TNK

L'objectif de l'étude EXTEND-IA TNK était d'évaluer la non-infériorité du ténecteplase, par rapport à l'altéplase, en termes d'obtention d'une reperfusion à l'angiographie initiale, après administration dans les 4 heures 30 suivant la survenue d'un AVC ischémique chez des patients devant recevoir un traitement endovasculaire.

Des patients présentant un AVC ischémique avec occlusion de la carotide interne, de l'artère basilaire ou de l'artère cérébrale moyenne et éligibles à la thrombectomie ont été randomisés pour recevoir le ténecteplase 0,25 mg/kg ou l'altéplase 0,9 mg/kg dans les 4 heures 30 suivant la survenue des symptômes. Chaque groupe de traitement comptait 101 patients. Le critère principal était l'obtention d'une reperfusion supérieure à 50 % du territoire ischémié ou l'absence de thrombus visible au moment de l'évaluation angiographique initiale. La non-infériorité du ténecteplase a été évaluée dans un premier temps, puis sa supériorité.

Le critère principal a été observé chez 22 % des patients traités par ténecteplase, contre 10 % des patients traités par altéplase (différence d'incidence : 12 % ; IC à 95 % : 2 à 21 ; rapport d'incidence : 2,2 ; IC à 95 % : 1,1 à 4,4).

Les critères secondaires comprenaient le score mRS à 90 jours.

La proportion de scores mRS de 0 ou 1 à 90 jours était de 51 % dans le groupe ténecteplase et de 43 %



dans le groupe altéplase (rapport d'incidence ajusté : 1,2 ; IC à 95 % : 0,9 à 1,6).

Une hémorragie intracrânienne symptomatique est survenue chez 1 % des patients dans les deux groupes. Dix patients (10 %) sont décédés dans le groupe ténecteplase, contre 18 (18 %) dans le groupe altéplase ; ce résultat n'était pas significatif dans l'analyse de régression logistique prédéfinie. La plupart des décès étaient liés à une progression de l'AVC majeur (9 dans le groupe ténecteplase et 14 dans le groupe altéplase). Le ténecteplase 0,25 mg/kg a présenté un profil de sécurité similaire à celui de l'altéplase 0,9 mg/kg.

Plusieurs études non interventionnelles ont comparé le ténecteplase (0,25 mg/kg) à l'altéplase (0,9 mg/kg) chez des patients présentant un AVC ischémique aigu avec ou sans occlusion d'un gros vaisseau, traités dans les 4 heures 30 suivant l'apparition des symptômes. Ces études observationnelles ont permis d'obtenir des estimations ajustées (ou appariées sur le score de propension), ont inclus plus de 2 900 patients présentant un AVC ischémique aigu (provenant d'études qui comptaient plus de 100 patients traités par ténecteplase) et ont mis en évidence que le profil de sécurité et d'efficacité du ténecteplase était toujours similaire en comparaison à l'altéplase.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption et distribution

Le ténecteplase est une protéine recombinante, administrée par voie intraveineuse, qui active le plasminogène.

Après l'administration d'un bolus intraveineux de 30 mg de ténecteplase chez les patients atteints d'un infarctus aigu du myocarde, la concentration plasmatique estimée de ténecteplase était initialement de  $6,45 \pm 3,60$  µg/mL (moyenne  $\pm$  écart-type). La phase de distribution représentait 31 %  $\pm$  22 % à 69 %  $\pm$  15 % (moyenne  $\pm$  écart-type) de l'aire sous la courbe totale après administration de doses allant de 5 à 50 mg.

Des études menées chez le rat avec le ténecteplase radiomarqué ont permis d'obtenir des données sur sa distribution tissulaire. Le foie est l'organe principal de distribution du ténecteplase. On ignore si et dans quelle mesure le ténecteplase se lie aux protéines plasmatiques chez l'être humain. Le temps de présence moyen dans l'organisme était d'environ 1 h et le volume de distribution moyen ( $\pm$  écart-type) à l'état d'équilibre variait de  $6,3 \pm 2$  L à  $15 \pm 7$  L.

### Biotransformation

Le ténecteplase est éliminé de la circulation après liaison à des récepteurs hépatiques spécifiques, et catabolisé en peptides de petite taille. Sa liaison aux récepteurs hépatiques est toutefois plus faible que celle du t-PA endogène, ce qui entraîne une demi-vie plus longue.

### Élimination

Après un bolus intraveineux unique de ténecteplase chez des patients présentant un infarctus aigu du myocarde, la clairance plasmatique de l'antigène du ténecteplase suit un profil biphasique. Dans la fourchette des doses thérapeutiques, la clairance du ténecteplase n'est pas dose-dépendante. La demi-vie initiale, dominante, est de  $24 \pm 5,5$  min (moyenne  $\pm$  écart-type), ce qui correspond à 5 fois la valeur de la demi-vie du t-PA endogène. La demi-vie terminale est de  $129 \pm 87$  min et la clairance plasmatique de  $119 \pm 49$  mL/min.

La clairance du ténecteplase augmente de façon modérée avec l'accroissement pondéral et diminue légèrement avec l'âge. Elle est en général plus faible chez la femme que chez l'homme, mais cette différence peut s'expliquer par un poids corporel généralement plus faible chez la femme.

### Linéarité/non-linéarité

L'analyse de la linéarité de la dose en fonction de l'aire sous la courbe a suggéré que le ténecteplase

présentait une pharmacocinétique non linéaire dans l'intervalle de doses étudié, soit 5 à 50 mg.

### Insuffisance rénale et hépatique

Étant donné que le ténectéplase est éliminé par voie hépatique, il n'est pas attendu qu'une atteinte rénale ait une incidence sur sa pharmacocinétique. Ceci est également appuyé par les données chez l'animal. Cependant, l'effet d'une atteinte rénale et hépatique sur la pharmacocinétique du ténectéplase chez l'homme n'a pas été spécifiquement étudié. En conséquence, il n'existe pas de recommandation particulière pour l'adaptation de la dose de ténectéplase chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et d'insuffisance rénale sévère.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

L'administration intraveineuse de doses uniques chez le rat, le lapin et le chien n'a entraîné que des altérations dose-dépendantes et réversibles des paramètres de la coagulation, avec hémorragies locales au site d'injection. Celles-ci ont été considérées comme des conséquences des effets pharmacodynamiques du ténectéplase. Les études de toxicité à doses répétées chez le rat et le chien ont confirmé ces résultats, mais la formation d'anticorps dirigés contre le ténectéplase, protéine modifiée d'origine humaine, responsables de réactions anaphylactiques, a limité la durée de ces études à deux semaines.

Les données de pharmaco-toxicologie chez le singe cynomolgus ont mis en évidence des réductions de la pression artérielle suivies de modifications des tracés ECG, mais ces effets ont été observés après des doses considérablement supérieures à celles utilisées en clinique.

Compte tenu de l'indication et de l'administration unique de ténectéplase prévues chez l'homme, les études de toxicité sur la reproduction se sont limitées à une étude d'embryotoxicité menée chez une espèce sensible, le lapin. Le ténectéplase a induit le décès de portées entières au cours de la période embryonnaire intermédiaire. Lorsque le ténectéplase était administré au cours de la période embryonnaire intermédiaire ou tardive, des saignements vaginaux ont été observés chez les mères le jour suivant la première administration. Une mortalité secondaire a été observée un à deux jours plus tard. Aucune donnée sur la période fœtale n'est disponible.

Il n'y a pas lieu de s'attendre à un quelconque potentiel mutagène ou carcinogène avec cette classe de protéines recombinantes, aussi les études de génotoxicité et de carcinogénicité ne sont pas nécessaires.

L'administration intraveineuse, intra-artérielle ou paraveineuse de la formulation finale de ténectéplase n'a été associée à aucune irritation locale vasculaire.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Arginine

Acide phosphorique concentré

Polysorbate 20

Résidu du procédé de fabrication présent sous forme de traces : gentamicine

### **6.2 Incompatibilités**

Metalyse est incompatible avec les solutions de glucose pour perfusion.

### 6.3 Durée de conservation

#### Durée de conservation dans le conditionnement commercialisé

3 ans

#### Solution reconstituée

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, et pendant 8 heures à 30 °C.

D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, le délai effectif avant utilisation et les conditions de conservation sont sous la responsabilité de l'utilisateur, ils ne doivent normalement pas excéder 24 heures à 2-8 °C.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

#### Metalyse 5 000 unités (25 mg), poudre pour solution injectable

Flacon de 10 mL en verre transparent, muni d'un bouchon (caoutchouc gris enduit [B2-44]) serti par une capsule, contenant la poudre pour solution injectable. Chaque flacon contient 25 mg de ténectéplase.

### 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Metalyse doit être reconstitué en ajoutant 5 mL d'eau stérile pour préparations injectables à la poudre pour solution injectable contenue dans le flacon à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille (non fournie dans la boîte).

1. Enlever la capsule de sertissage du flacon.
2. Aspirer 5 mL d'eau stérile pour préparations injectables dans une seringue, et enfoncer l'aiguille après l'avoir positionnée au centre du bouchon du flacon.
3. Injecter les 5 mL d'eau stérile pour préparations injectables dans le flacon en appuyant doucement sur le piston de la seringue pour éviter la formation de mousse.
4. En maintenant la seringue fixée au flacon, reconstituer la solution en agitant doucement avec un mouvement circulaire.
5. La solution injectable reconstituée est incolore à jaune pâle et limpide. Seule une solution limpide exempte de particules doit être utilisée avant d'injecter la solution.
6. Juste avant l'administration, retourner le flacon en laissant la seringue en place ; la seringue se trouve maintenant sous le flacon.
7. Prélever dans la seringue le volume approprié de Metalyse solution reconstituée, en fonction du poids du patient.

Poids corporel du patient en kg (P)	Volume de la solution reconstituée (mL)	Ténectéplase (U)	Ténectéplase (mg)
P < 60	3,0	3 000	15,0
60 ≤ P < 70	3,5	3 500	17,5
70 ≤ P < 80	4,0	4 000	20,0
80 ≤ P < 90	4,5	4 500	22,5
P ≥ 90	5,0	5 000	25,0

8. Metalyse peut être administré dans une tubulure par voie veineuse préexistante, avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) uniquement. Aucun autre médicament ne doit être mélangé à la solution injectable.
9. Administrer Metalyse par voie intraveineuse en 5 à 10 secondes environ. Ne pas administrer à l'aide d'une tubulure contenant du glucose car Metalyse est incompatible avec les solutions de glucose.
10. Afin de garantir la bonne administration de Metalyse, rincer la tubulure après l'injection.
11. Détruire toute solution reconstituée non utilisée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/00/169/007

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 23 février 2001  
Date du dernier renouvellement : 23 février 2006

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE  
ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

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

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Paris  
France

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

Sans objet.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**



## **MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI CARTON**

### **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Metalyse 8 000 U (40 mg)  
poudre et solvant pour solution injectable  
ténectéplase

### **2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 8 000 unités (40 mg) de ténectéplase.  
Chaque seringue préremplie contient 8 mL de solvant.  
1 mL de solution reconstituée contient 1 000 unités (5 mg) de ténectéplase.

### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Poudre : arginine, acide phosphorique concentré, polysorbate 20.  
Résidu du procédé de fabrication présent sous forme de traces : gentamicine  
Solvant : eau pour préparations injectables

### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

**Poudre et solvant pour solution injectable**

1 flacon de poudre pour solution injectable  
1 seringue préremplie de solvant  
1 adaptateur stérile

### **5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse après reconstitution avec 8 mL de solvant.

### **6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

### **7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Suivre rigoureusement les instructions d'utilisation. Leur non-respect pourrait entraîner l'administration au patient d'une dose de Metalyse supérieure à la dose requise.

## 8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

## 9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

## 10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

## 11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

## 12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/00/169/005

## 13. NUMÉRO DU LOT

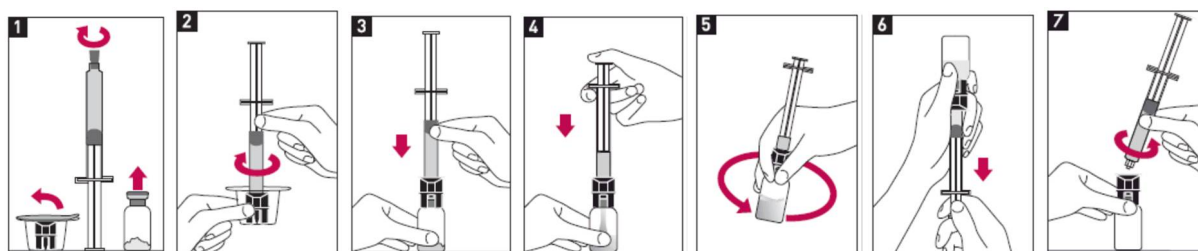
Lot

## 14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

## 15. INDICATIONS D'UTILISATION

Mentions devant figurer sur la face interne du couvercle de l'étui sous la forme de pictogrammes

### Instructions d'utilisation



- 1** Ouvrir l'emballage de l'adaptateur. Enlever le capuchon de la seringue. Enlever l'opercule de type flip-off du flacon.
- 2** Visser solidement la seringue préremplie sur l'adaptateur.

- 3 Enfoncer la pointe de l'adaptateur après l'avoir positionnée au centre du bouchon du flacon.
- 4 Injecter l'eau pour préparations injectables de la seringue dans le flacon en appuyant doucement sur le piston pour éviter la formation de mousse.
- 5 En maintenant la seringue fixée au flacon, reconstituer la solution en agitant doucement avec un mouvement circulaire.
- 6 Retourner le dispositif et prélever dans la seringue le volume de solution correspondant à la dose requise pour le patient.
- 7 Dévisser la seringue de l'adaptateur. La solution est prête pour l'injection en bolus intraveineux.

## 16. INFORMATIONS EN BRAILLE

## 17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

## 18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Metalyse 8 000 U (40 mg)  
poudre pour solution injectable.  
ténectéplase

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 8 000 unités (40 mg) de ténectéplase.  
1 mL de solution reconstituée contient 1 000 unités (5 mg) de ténectéplase.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Arginine, acide phosphorique concentré, polysorbate 20  
Résidu du procédé de fabrication présent sous forme de traces : gentamicine

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution injectable

1 flacon de poudre pour solution injectable

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

IV après reconstitution avec 8 mL de solvant.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/00/169/005

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

Sans objet.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE DE SOLVANT**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Solvant pour Metalyse 8 000 U (40 mg) voie intraveineuse après reconstitution

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

8 mL d'eau pour préparations injectables

**6. AUTRE**

Après reconstitution, pour des patients d'un poids corporel (kg) de :

## **MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI CARTON**

### **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Metalyse 10 000 U (50 mg)  
poudre et solvant pour solution injectable  
ténectéplase

### **2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 10 000 unités (50 mg) de ténectéplase.  
Chaque seringue préremplie contient 10 mL de solvant.  
1 mL de solution reconstituée contient 1 000 unités (5 mg) de ténectéplase.

### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Poudre : arginine, acide phosphorique concentré, polysorbate 20.  
Résidu du procédé de fabrication présent sous forme de traces : gentamicine  
Solvant : eau pour préparations injectables

### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

**Poudre et solvant pour solution injectable**

1 flacon de poudre pour solution injectable  
1 seringue préremplie de solvant  
1 adaptateur stérile

### **5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse après reconstitution avec 10 mL de solvant.

### **6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

### **7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Suivre rigoureusement les instructions d'utilisation. Leur non-respect pourrait entraîner l'administration au patient d'une dose de Metalyse supérieure à la dose requise.

## 8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

## 9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

## 10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

## 11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

## 12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/00/169/006

## 13. NUMÉRO DU LOT

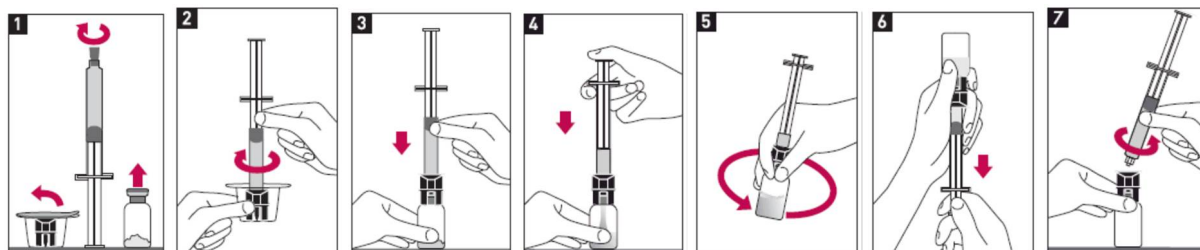
Lot

## 14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

## 15. INDICATIONS D'UTILISATION

Mentions devant figurer sur la face interne du couvercle de l'étui sous la forme de pictogrammes

### Instructions d'utilisation



- 1** Ouvrir l'emballage de l'adaptateur. Enlever le capuchon de la seringue. Enlever l'opercule de type flip-off du flacon.
- 2** Visser solidement la seringue préremplie sur l'adaptateur.



- 3 Enfoncer la pointe de l'adaptateur après l'avoir positionnée au centre du bouchon du flacon.
- 4 Injecter l'eau pour préparations injectables de la seringue dans le flacon en appuyant doucement sur le piston pour éviter la formation de mousse.
- 5 En maintenant la seringue fixée au flacon, reconstituer la solution en agitant doucement avec un mouvement circulaire.
- 6 Retourner le dispositif et prélever dans la seringue le volume de solution correspondant à la dose requise pour le patient.
- 7 Dévisser la seringue de l'adaptateur. La solution est prête pour l'injection en bolus intraveineux.

## 16. INFORMATIONS EN BRAILLE

## 17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

## 18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Metalyse 10 000 U (50 mg)  
poudre pour solution injectable.  
ténectéplase

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 10 000 unités (50 mg) de ténectéplase.  
1 mL de solution reconstituée contient 1 000 unités (5 mg) de ténectéplase.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Arginine, acide phosphorique concentré, polysorbate 20  
Résidu du procédé de fabrication présent sous forme de traces : gentamicine

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution injectable

1 flacon de poudre pour solution injectable

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

IV après reconstitution avec 10 mL de solvant.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/00/169/006

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

Sans objet.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE DE SOLVANT**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Solvant pour Metalyse 10 000 U (50 mg) voie intraveineuse après reconstitution

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

10 mL d'eau pour préparations injectables

**6. AUTRE**

Après reconstitution, pour des patients d'un poids corporel (kg) de :

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CARTON

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Metalyse 5 000 U (25 mg)  
poudre pour solution injectable  
ténectéplase

### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 5 000 unités (25 mg) de ténectéplase ainsi que de l'arginine, de l'acide phosphorique concentré et du polysorbate 20.  
1 mL de solution reconstituée contient 1 000 unités (5 mg) de ténectéplase.

### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Résidu du procédé de fabrication présent sous forme de traces : gentamicine

### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable

1 flacon de poudre pour solution injectable

### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.  
IV après reconstitution avec 5 mL d'eau stérile pour préparations injectables.

### 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

### 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Suivre rigoureusement les instructions d'utilisation. Leur non-respect pourrait entraîner l'administration au patient d'une dose de Metalyse supérieure à la dose requise.

### 8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/00/169/007

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE****17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Metalyse 5 000 U (25 mg)  
poudre pour solution injectable  
ténecteplase

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

IV après reconstitution avec 5 mL d'eau pour préparations injectables

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

1 flacon de poudre pour solution injectable

**6. AUTRE**

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

**B. NOTICE**



## Notice : Information de l'utilisateur

### **Metalyse 8 000 unités (40 mg) poudre et solvant pour solution injectable** **Metalyse 10 000 unités (50 mg) poudre et solvant pour solution injectable** ténecteplase

**Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ? :**

1. Qu'est-ce que Metalyse et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration de Metalyse
3. Comment Metalyse est administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Metalyse
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Metalyse et dans quels cas est-il utilisé**

Metalyse se présente sous la forme d'une poudre et d'un solvant pour solution injectable.

Metalyse appartient à une famille de médicaments appelés fibrinolytiques. Ces médicaments favorisent la dissolution des caillots sanguins. Le ténecteplase est un activateur fibrino-spécifique recombinant du plasminogène.

Metalyse est utilisé dans le traitement de l'infarctus du myocarde (crise cardiaque) dans les 6 heures suivant l'apparition des symptômes et favorise la dissolution des caillots sanguins qui se sont formés dans les artères coronaires. Le traitement par Metalyse permet de prévenir les conséquences de l'infarctus du myocarde (crise cardiaque) et de diminuer le taux de mortalité.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration de Metalyse**

**Metalyse ne vous sera ni prescrit ni administré par votre médecin**

- si vous avez par le passé présenté une réaction allergique soudaine ayant engagé votre pronostic vital (hypersensibilité sévère) au ténecteplase, à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ou à la gentamicine (résidu du procédé de fabrication présent sous forme de traces). Si le traitement par Metalyse est néanmoins considéré comme nécessaire, l'équipement médical de réanimation doit être immédiatement disponible en cas de besoin ;
- si vous souffrez actuellement, ou avez souffert récemment, d'une affection susceptible d'augmenter les risques d'hémorragies (saignements), par exemple :
  - ❖ trouble hémorragique ou tendance aux saignements (hémorragies)
  - ❖ accident vasculaire cérébral
  - ❖ hypertension artérielle sévère non contrôlée
  - ❖ traumatisme crânien
  - ❖ maladie grave du foie

- ❖ ulcère gastro-duodéal
  - ❖ varices œsophagiennes
  - ❖ anomalies des vaisseaux sanguins (anévrisme par exemple)
  - ❖ certaines tumeurs
  - ❖ inflammation de l'enveloppe du cœur (péricardite), inflammation ou infection des valves cardiaques (endocardite)
  - ❖ démence
- si vous prenez des médicaments destinés à fluidifier le sang, tels que des dérivés de la coumarine comme la warfarine (anticoagulants) ;
  - si vous avez une maladie inflammatoire du pancréas (pancréatite) ;
  - si vous avez récemment subi une intervention chirurgicale importante, en particulier au niveau du cerveau ou de la colonne vertébrale ;
  - si vous avez subi une réanimation cardio-pulmonaire (massage cardiaque externe) d'une durée de plus de 2 minutes au cours des deux dernières semaines.

### **Avertissements et précautions**

#### **Votre médecin prendra des précautions particulières pour votre traitement par Metalyse dans les cas suivants**

- vous avez par le passé présenté une réaction allergique autre qu'une réaction allergique soudaine ayant engagé votre pronostic vital (hypersensibilité sévère) au ténecteplase, à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ou à la gentamicine (résidu du processus de fabrication présent à l'état de traces) ;
- vous êtes hypertendu(e) ;
- vous souffrez de troubles de la circulation sanguine au niveau du cerveau (troubles vasculaires cérébraux) ;
- vous avez souffert de saignements gastro-intestinaux (digestifs) ou génito-urinaires au cours des dix derniers jours (ces saignements peuvent entraîner la présence de sang dans les selles ou les urines) ;
- vous présentez une anomalie des valves cardiaques (sténose mitrale par exemple) ou du rythme cardiaque (fibrillation atriale par exemple) ;
- vous avez reçu une injection intramusculaire au cours des deux derniers jours ;
- vous êtes âgé(e) de plus de 75 ans ;
- vous pesez moins de 60 kg ;
- vous avez déjà reçu Metalyse auparavant.

#### **Enfants et adolescents**

L'utilisation de Metalyse chez les enfants et adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans n'est pas recommandée.

#### **Autres médicaments et Metalyse**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

#### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant l'administration de ce médicament.

### 3. Comment Metalyse est administré

Votre médecin calculera la dose de Metalyse à vous administrer en fonction de votre poids, selon le schéma suivant :

Poids corporel (kg)	moins de 60	de 60 à 70	de 70 à 80	de 80 à 90	plus de 90
Metalyse (U)	6 000	7 000	8 000	9 000	10 000

En complément de votre traitement par Metalyse, votre médecin vous prescrira un traitement pour prévenir la coagulation sanguine aussi rapidement que possible après l'apparition des douleurs thoraciques.

Metalyse est administré en une injection unique dans une veine, pratiquée par un médecin expérimenté pour l'utilisation de ce type de médicaments.

Votre médecin vous administrera Metalyse en une seule fois, aussi rapidement que possible après l'apparition des douleurs thoraciques.

### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables décrits ci-dessous ont été observés chez des personnes ayant reçu Metalyse :

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10) :

- Saignements

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Saignement au point d'injection ou de ponction
- Saignements du nez
- Saignement génito-urinaire (présence de sang dans les urines)
- Bleus
- Saignement gastro-intestinal (saignements de l'estomac ou de l'intestin)

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Battements irréguliers du cœur (arythmies de reperfusion), pouvant entraîner quelquefois un arrêt cardiaque. Un arrêt cardiaque peut mettre votre vie en danger.
- Saignement interne dans l'abdomen (saignement rétro-péritonéal)
- Saignement dans le cerveau (hémorragie cérébrale). Un saignement dans le cerveau ou d'autres saignements graves peuvent entraîner le décès ou un handicap permanent.
- Saignement dans les yeux (hémorragie oculaire)

Rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- Pression artérielle basse (hypotension)
- Saignement dans les poumons (hémorragie pulmonaire)
- Hypersensibilité (réactions anaphylactoïdes) telles qu'éruptions cutanées, urticaire, difficultés à respirer (bronchospasme)
- Saignement dans la région entourant le cœur (hémopéricarde)
- Caillot de sang dans les poumons (embolie pulmonaire) et dans les vaisseaux d'autres systèmes d'organes (embolie thrombotique)

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Embolie graisseuse (caillot de graisse)
- Nausées
- Vomissements
- Élévation de la température du corps (fièvre)
- Saignements nécessitant une transfusion sanguine

Comme avec les autres agents thrombolytiques, les événements suivants ont été rapportés comme séquelles d'un infarctus du myocarde (crise cardiaque) et/ou du traitement thrombolytique :

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10) :

- Pression artérielle basse (hypotension)
- Battements irréguliers du cœur
- Douleur à la poitrine (angine de poitrine)

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Nouvelle douleur thoracique / angine de poitrine (récidive d'ischémie myocardique)
- Crise cardiaque
- Insuffisance cardiaque
- Choc dû à l'insuffisance cardiaque
- Inflammation de l'enveloppe autour du cœur
- Fluide dans les poumons (œdème pulmonaire)

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Arrêt cardiaque
- Problème au niveau des valves du cœur ou de l'enveloppe cardiaque (insuffisance de la valve mitrale ou épanchement péricardique)
- Caillot de sang dans les veines (thrombose veineuse)
- Fluide entre le cœur et son enveloppe (tamponnade)
- Rupture du muscle cardiaque (rupture myocardique)

Rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- Caillot sanguin dans les poumons (embolie pulmonaire)

Ces événements cardiovasculaires peuvent mettre en jeu le pronostic vital et entraîner le décès.

En cas de saignement dans le cerveau, des effets indésirables liés au système nerveux, tels que somnolence, troubles du langage, paralysie de certaines parties du corps (hémiparésie) et convulsions, ont été rapportés.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Metalyse**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Après reconstitution, Metalyse peut être conservé pendant 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, et pendant 8 heures à 30 °C. Cependant, pour des raisons microbiologiques, votre médecin vous administrera normalement la solution immédiatement après sa reconstitution.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Metalyse**

- La substance active est le ténectéplase.
  - Chaque flacon contient 8 000 unités (40 mg) de ténectéplase. Chaque seringue préremplie contient 8 mL de solvant. Après reconstitution avec 8 mL de solvant, chaque mL contient 1 000 U de ténectéplase.
- ou
- Chaque flacon contient 10 000 unités (50 mg) de ténectéplase. Chaque seringue préremplie contient 10 mL de solvant. Après reconstitution avec 10 mL de solvant, chaque mL contient 1 000 U de ténectéplase.
- Les autres composants sont : arginine, acide phosphorique concentré, polysorbate 20.
- Le solvant est l'eau pour préparations injectables.
- La gentamicine est un résidu du procédé de fabrication présent sous forme de traces.

### **Comment se présente Metalyse et contenu de l'emballage extérieur**

L'emballage contient :

- un flacon de 40 mg de ténectéplase sous forme de poudre lyophilisée, une seringue préremplie prête à l'emploi contenant 8 mL de solvant et un adaptateur.
- ou
- un flacon de 50 mg de ténectéplase sous forme de poudre lyophilisée, une seringue préremplie prête à l'emploi contenant 10 mL de solvant et un adaptateur.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Paris  
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel : +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -  
клон България  
Тел : +359 2 958 79 98

**Česká republika**

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

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf : +45 39 15 88 88

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη  
Α.Ε.  
Τηλ : +30 2 10 89 06 300

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími : +354 535 7000

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel : +370 5 2595942

**Luxembourg/Luxemburg**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel : +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel : +36 1 299 89 00

**Malte**

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

**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 80 105-7870

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**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

**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 Ελλάς Μονοπρόσωπη  
Α.Ε.  
Τηλ : +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel : +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

## Notice : Information de l'utilisateur

### Metalyse 5 000 unités (25 mg) poudre pour solution injectable ténecteplase

**Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ? :**

1. Qu'est-ce que Metalyse et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration de Metalyse
3. Comment Metalyse est administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Metalyse
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Metalyse et dans quels cas est-il utilisé**

Metalyse se présente sous la forme d'une poudre pour solution injectable.

Metalyse appartient à une famille de médicaments appelés fibrinolytiques. Ces médicaments favorisent la dissolution des caillots sanguins. Le ténecteplase est un activateur fibrino-spécifique recombinant du plasminogène.

Metalyse est utilisé chez l'adulte pour le traitement de l'accident vasculaire cérébral (AVC) provoqué par la présence d'un caillot sanguin dans une artère du cerveau (AVC ischémique aigu), s'il s'est écoulé moins de 4 heures 30 depuis la dernière fois où vous avez été vu sans symptômes de l'AVC en cours.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration de Metalyse**

**Metalyse ne vous sera ni prescrit ni administré par votre médecin**

- si vous avez par le passé présenté une réaction allergique soudaine ayant engagé votre pronostic vital (hypersensibilité sévère) au ténecteplase, à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ou à la gentamicine (résidu du procédé de fabrication présent sous forme de traces). Si le traitement par Metalyse est néanmoins considéré comme nécessaire, l'équipement médical de réanimation doit être immédiatement disponible en cas de besoin ;
- si vous souffrez actuellement, ou avez souffert récemment, d'une affection susceptible d'augmenter les risques d'hémorragies (saignements), par exemple :
  - ❖ trouble hémorragique ou tendance aux saignements (hémorragies) ;
  - ❖ hypertension artérielle sévère non contrôlée ;
  - ❖ traumatisme crânien ;
  - ❖ inflammation de l'enveloppe du cœur (péricardite), inflammation ou infection des valves cardiaques (endocardite) ;
  - ❖ maladie grave du foie ;



- ❖ varices œsophagiennes ;
  - ❖ ulcère gastro-duodéal ;
  - ❖ anomalies des vaisseaux sanguins (anévrisme par exemple) ;
  - ❖ certaines tumeurs ;
  - ❖ saignement à l'intérieur du cerveau ou du crâne.
- si vous prenez des médicaments destinés à fluidifier le sang (anticoagulants), sauf si un test adapté confirme que ce médicament n'a aucune activité cliniquement significative ;
  - si votre AVC est très sévère ;
  - si votre AVC ne provoque que des symptômes légers ;
  - si les symptômes s'améliorent rapidement avant l'administration de Metalyse ;
  - si les symptômes de votre AVC sont apparus il y a plus de 4 heures 30, ou si le moment de leur apparition est inconnu et pourrait remonter à plus de 4 heures 30 ;
  - si vous avez eu des convulsions au moment où votre AVC est survenu ;
  - si vous avez obtenu un résultat anormal à la mesure du temps de thromboplastine (analyse évaluant la coagulation). Les résultats pourraient être anormaux si vous avez reçu de l'héparine (un médicament utilisé pour fluidifier le sang) dans les 48 heures précédentes ;
  - si vous êtes diabétique et vous avez déjà eu un AVC ;
  - si vous avez eu un AVC au cours des 3 derniers mois ;
  - si votre nombre de plaquettes sanguines (thrombocytes) est très bas ;
  - si votre pression artérielle est très élevée (supérieure à 185/110) et ne peut être réduite qu'avec des médicaments injectables ;
  - si votre glycémie (taux de sucre dans le sang) est très faible (inférieure à 50 mg/dL) ou très élevée (supérieure à 400 mg/dL) ;
  - si vous avez récemment subi une intervention chirurgicale lourde, notamment une intervention chirurgicale au niveau du cerveau ou de la colonne vertébrale ;
  - si vous avez récemment subi une biopsie (prélèvement d'un échantillon de tissu) ;
  - si vous avez subi une réanimation cardio-pulmonaire (massage cardiaque externe) d'une durée de plus de 2 minutes au cours des deux dernières semaines ;
  - si vous avez une maladie inflammatoire du pancréas (pancréatite).

## **Avvertissements et précautions**

### **Votre médecin prendra des précautions particulières pour votre traitement par Metalyse dans les cas suivants**

- vous avez par le passé présenté une réaction allergique autre qu'une réaction allergique soudaine ayant engagé votre pronostic vital (hypersensibilité sévère) au ténecteplase, à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ou à la gentamicine (résidu du processus de fabrication présent à l'état de traces) ;
- vous êtes ou avez récemment été dans une situation qui augmente le risque de saignement, telle que :
  - vous avez reçu une injection intramusculaire ;
  - vous avez subi de légers traumatismes, par exemple ponction d'un gros vaisseau ou massage cardiaque externe ;
  - vous pesez moins de 60 kg ;
- vous êtes âgé(e) de plus de 80 ans ; votre état pourrait s'aggraver malgré le traitement par Metalyse.  
Toutefois, d'une manière générale, le rapport bénéfice/risque de Metalyse est positif chez les patients de plus de 80 ans et l'âge en lui-même n'est pas un obstacle au traitement par Metalyse.
- vous avez déjà reçu Metalyse auparavant.

### **Enfants et adolescents**

L'utilisation de Metalyse chez les enfants et adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans n'est pas recommandée.

### Autres médicaments et Metalyse

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Si vous prenez ou avez récemment pris les médicaments suivants, il est très important que vous en informiez votre médecin :

- tout médicament destiné à fluidifier le sang ;
- certains médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ou IEC).

### Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant l'administration de ce médicament.

### 3. Comment Metalyse est administré

Votre médecin calculera la dose de Metalyse à vous administrer en fonction de votre poids, selon le schéma suivant :

Poids corporel (kg)	moins de 60	de 60 à 70	de 70 à 80	de 80 à 90	plus de 90
Metalyse (U)	3 000	3 500	4 000	4 500	5 000

Metalyse est administré en une injection unique dans une veine, pratiquée par un médecin expérimenté pour l'utilisation de ce type de médicaments.

Votre médecin vous administrera Metalyse en une seule fois, aussi rapidement que possible après l'apparition de votre AVC.

### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables décrits ci-dessous ont été observés chez des personnes ayant reçu Metalyse :

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10) :

- Saignement
- Saignement dans le cerveau (hémorragie cérébrale). Un saignement dans le cerveau ou d'autres saignements graves peuvent entraîner le décès ou un handicap permanent.

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Saignement au site d'injection ou de ponction
- Saignements du nez
- Saignement génito-urinaire (présence de sang dans les urines)
- Bleus
- Saignement gastro-intestinal (saignement de l'estomac ou de l'intestin)

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Saignement interne dans l'abdomen (saignement rétro-péritonéal)
- Saignement dans les yeux (hémorragie oculaire)

Rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- Pression artérielle basse (hypotension)
- Saignement dans les poumons (hémorragie pulmonaire)
- Hypersensibilité (réactions anaphylactoïdes) telles qu'éruptions cutanées, urticaire, difficultés à respirer (bronchospasme)

- Saignement dans la région entourant le cœur (hémopéricarde)
- Caillot de sang dans les poumons (embolie pulmonaire) et dans les vaisseaux d'autres systèmes d'organes (embolie thrombotique)

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Embolie graisseuse (caillot de graisse)
- Nausées
- Vomissements
- Élévation de la température du corps (fièvre)
- Saignements nécessitant une transfusion sanguine

En cas de saignement dans le cerveau, des effets indésirables liés au système nerveux, tels que somnolence, troubles du langage, paralysie de certaines parties du corps (hémiparésie) et convulsions, ont été rapportés.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Metalyse**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Après reconstitution, Metalyse peut être conservé pendant 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, et pendant 8 heures à 30 °C. Cependant, pour des raisons microbiologiques, votre médecin vous administrera normalement la solution immédiatement après sa reconstitution.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Metalyse**

- La substance active est le ténecteplase.
  - Chaque flacon contient 5 000 unités (25 mg) de ténecteplase. Après reconstitution avec 5 mL d'eau pour préparations injectables, chaque mL contient 1 000 U de ténecteplase.
- Les autres composants sont : arginine, acide phosphorique concentré, polysorbate 20.
- La gentamicine est un résidu du procédé de fabrication présent sous forme de traces.

### **Comment se présente Metalyse et contenu de l'emballage extérieur**

L'emballage contient un flacon de 25 mg de ténecteplase sous forme de poudre lyophilisée.

**Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Paris  
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel : +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -  
клон България  
Тел : +359 2 958 79 98

**Česká republika**

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

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf : +45 39 15 88 88

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη  
Α.Ε.  
Τηλ : +30 2 10 89 06 300

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími : +354 535 7000

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel : +370 5 2595942

**Luxembourg/Luxemburg**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel : +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel : +36 1 299 89 00

**Malte**

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

**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 80 105-7870

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**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

**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 Ελλάς Μονοπρόσωπη  
Α.Ε.  
Τηλ : +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel : +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.