

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metalyse 8 000 unități (40 mg) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Metalyse 10 000 unități (50 mg) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Metalyse 8 000 unități (40 mg) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține tenecteplază 8 000 unități (40 mg).

Fiecare seringă preumplută conține solvent 8 ml.

Metalyse 10 000 unități (50 mg) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține tenecteplază 10 000 unități (50 mg).

Fiecare seringă preumplută conține solvent 10 ml.

Soluția reconstituită conține tenecteplază 1 000 unități (5 mg) pe ml.

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

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

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare flacon de 40 mg conține 3,2 mg polisorbitat 20 (E 432).

Fiecare flacon de 50 mg conține 4,0 mg polisorbitat 20 (E 432).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulberea este de culoare albă până la aproape albă.

Solventul este limpede și incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

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

Forma de prezentare adecvată a medicamentului care conține tenecteplază trebuie aleasă cu atenție și în concordanță cu indicația. Formele de prezentare de 40 mg și 50 mg sunt destinate utilizării numai în infarctul miocardic acut.

Metalyse trebuie administrat în funcție de greutatea corporală, cu o doză maximă de 10 000 unități (50 mg tenecteplază). Volumul necesar pentru administrarea dozei corecte poate fi calculat conform următoarei scheme:

Greutatea corporală a pacientului (kg)	Tenecteplază (U)	Tenecteplază (mg)	Volumul de soluție reconstituită (ml)
< 60	6 000	30	6
≥ 60 până la < 70	7 000	35	7
≥ 70 până la < 80	8 000	40	8
≥ 80 până la < 90	9 000	45	9
≥ 90	10 000	50	10
Pentru detalii vezi pct. 6.6: Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare			

Vârstnici (≥ 75 ani)

Metalyse trebuie administrat cu precauție vârstnicilor (≥ 75 ani) din cauza unui risc crescut de sângerare (vezi informațiile privind sângerarea la pct. 4.4 și privind studiul STREAM la pct. 5.1).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Metalyse la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Terapie adjuvantă

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

Pentru intervenție coronariană, vezi pct. 4.4.

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

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

Mod de administrare

Soluția reconstituită trebuie administrată intravenos și este destinată utilizării imediate. Soluția reconstituită este o soluție limpede și incoloră până la ușor gălbuie.

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

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la gentamicină (urme reziduale din procesul de fabricație). Dacă, cu toate acestea, este considerat necesar tratamentul cu Metalyse, trebuie să fie disponibile imediat facilitățile de resuscitare în cazul în care acest lucru devine necesar.

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

- tulburări hemoragice semnificative actuale sau în ultimele 6 luni;

- pacienți care sunt tratați eficient cu terapie cu anticoagulant oral (de exemplu antagoniști de vitamina K cu INR > 1,3) (vezi pct. 4.4, subpunctul „Sângerare”);
- antecedente de leziuni ale sistemului nervos central (de exemplu neoplasm, anevrism, intervenții chirurgicale intracraniene sau la nivelul coloanei vertebrale);
- diateză hemoragică cunoscută;
- hipertensiune arterială severă necontrolată (vezi pct. 4.4);
- intervenții chirurgicale majore, biopsie a unui organ parenchimos sau leziuni semnificative în ultimele 2 luni (inclusiv orice leziuni asociate cu IMA curent);
- leziuni recente la cap sau craniu;
- endocardită bacteriană, pericardită;
- pancreatită acută;
- disfuncții hepatice severe, inclusiv insuficiență hepatică, ciroză hepatică, hipertensiune portală (varice esofagiene) și hepatită activă;
- boală gastrointestinală ulcerativă activă;
- anevrism arterial cunoscut și/sau malformații arteriale/venoase;
- neoplasm cu risc hemoragic crescut;
- orice antecedente cunoscute de accident vascular cerebral hemoragic sau de origine necunoscută;
- antecedente cunoscute de accident vascular cerebral ischemic sau de atac ischemic tranzitoriu în ultimele 6 luni;
- demență.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, denumirea comercială și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Intervenție coronariană

Dacă intervenția coronariană percutanată (ICP) primară este programată conform ghidurilor terapeutice relevante curente, tenecteplaza (vezi pct. 5.1 studiu ASSENT-4) nu trebuie administrată.

Pacienții la care nu se poate efectua ICP primară într-o oră, așa cum recomandă ghidurile terapeutice și cărora li se administrează tenecteplază ca tratament de recanalizare coronariană primară trebuie transferați fără întârziere către o unitate adecvată de intervenție coronariană pentru angiografie și intervenție coronariană complementară în decurs de 6-24 de ore sau mai devreme, la recomandarea medicală (vezi pct. 5.1 studiul STREAM).

Sângerare

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

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

În cazul apariției sângerărilor grave, în special a hemoragiei cerebrale, se recomandă întreruperea imediată a administrării concomitente de heparină. Se recomandă luarea în considerare a administrării de protamină dacă heparina a fost administrată în decurs de 4 ore înaintea apariției hemoragiei. La unii pacienți care nu răspund la aceste măsuri conservatoare, poate fi indicată utilizarea judicioasă a produselor de transfuzie. Se va avea în vedere transfuzia de crioprecipitat, plasmă proaspătă congelată și

trombocite cu reevaluarea clinică și de laborator după fiecare administrare. În cazul perfuziei de crio-precipitat este de dorit o concentrație țintă de fibrinogen de 1 g/l. De asemenea, trebuie avute în vedere medicamentele antifibrinolitice ca o ultimă alternativă. Utilizarea terapiei cu tenecteplază trebuie atent evaluată pentru a echilibra riscul potențial de sângerare cu beneficiile urmărite, în următoarele condiții:

- tensiune arterială sistolică > 160 mmHg, vezi pct. 4.3;
- sângerare gastro-intestinală sau genito-urinară recentă (în ultimele 10 zile);
- injecție intramusculară recentă sau microtraumatisme recente, punționare a unor vase mari de sânge;
- vârstă avansată, adică pacienți de 75 ani sau peste;
- greutate corporală < 50 kg;
- Pacienții tratați cu un anticoagulant oral: utilizarea Metalyse poate fi luată în considerare atunci când doza sau timpul de la ultima administrare de anticoagulant oral face puțin probabilă eficacitatea reziduală sau dacă testul corespunzător al activității anticoagulante al medicamentului (medicamentelor) utilizate nu dovedește o activitate clinică relevantă asupra sistemului de coagulare (de exemplu $INR \leq 1,3$ pentru antagoniștii vitaminei K sau dacă valorile altui(altor) test(teste) relevant (relevante) pentru activitatea anticoagulantă se încadrează în limita superioară a valorilor normale pentru acel test (teste));
- resuscitare cardiopulmonară prelungită (> 2 minute) sau traumatică sau masaj cardiac.

Aritmii

Tromboliza coronariană poate determina aritmii asociate cu reperfuzia. Aritmiile de reperfuzare pot duce la stop cardiac, pot pune viața în pericol și pot necesita începerea de terapii antiaritmice convenționale. Când se administrează tenecteplază se recomandă să fie disponibilă terapia antiaritmică pentru bradicardie și/sau tahiaritmii ventriculare (stimulator cardiac, defibrilator).

Antagoniști ai glicoproteinei IIb/IIIa

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

Tromboembolie

Utilizarea Metalyse poate crește riscul de evenimente tromboembolice la pacienți cu trombi preexistenți, de exemplu tromb cardiac stâng (stenoză mitrală sau fibrilație atrială etc.).

Hipersensibilitate/Readministrare

După tratament, nu a fost observată formarea de anticorpi față de molecula de tenecteplază. Cu toate acestea nu există experiență în privința readministrării medicamentului tenecteplază. Se recomandă administrarea cu prudență la persoanele cu hipersensibilitate cunoscută (alte reacții decât cele anafilactice) la substanța activă, la oricare dintre excipienți sau la gentamicină (urme reziduale din procesul de fabricație). Dacă apare o reacție anafilactoidă, injecția trebuie întreruptă imediat și trebuie începută terapia corespunzătoare. În orice caz, tenecteplaza nu va fi readministrată înainte de evaluarea factorilor hemostatici precum fibrinogenul, plasminogenul și antiplasmina alfa2.

Copii și adolescenți

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

Metalyse conține polisorbata 20

Acest medicament conține 3,2 mg sau 4,0 mg de polisorbata 20 per fiecare flacon de 40 mg, respectiv 50 mg. Polisorbataii pot determina reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile cu tenecteplază și medicamentele administrate uzual pacienților cu IMA. Cu toate acestea, analiza datelor provenite de la mai mult de 12 000 pacienți tratați în faza I, II și III nu a relevat nicio interacțiune clinică semnificativă cu medicamentele administrate uzual pacienților cu IMA și utilizate concomitent cu tenecteplază.

Medicamente care afectează coagularea/funcția plachetară

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

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Metalyse la femeile gravide sunt limitate.

Datele provenite din studii preclinice efectuate cu tenecteplază au arătat sângerarea drept criteriu de mortalitate secundară din cauza activității farmacologice cunoscute a substanței active și, în câteva cazuri, au fost semnalate avort și resorbție a fătului (efecte observate numai la administrarea de doze repetate). Tenecteplaza nu este considerată a avea proprietăți teratogene (vezi pct. 5.3).

Beneficiul tratamentului trebuie evaluat comparativ cu riscurile potențiale în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tenecteplaza se excretă în laptele uman. Trebuie manifestată prudență atunci când Metalyse se administrează unei femei care alăptează și trebuie luată decizia dacă alăptarea la sân trebuie întreruptă în primele 24 de ore după administrarea Metalyse.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice și nici studii preclinice privind fertilitatea pentru tenecteplază (Metalyse).

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

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

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

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse enumerate mai jos sunt clasificate în funcție de frecvență și de baza de date pe aparate, sisteme și organe. Grupele de frecvență sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele

disponibile).

Tabelul 1 prezintă frecvența reacțiilor adverse.

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

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

- foarte frecvente: hipotensiune arterială, tulburări de frecvență și ritm cardiac, angină pectorală

- frecvente: ischemie recurentă, insuficiență cardiacă, infarct miocardic, șoc cardiogen, pericardită, edem pulmonar
- mai puțin frecvente: stop cardiac, insuficiență de valvă mitrală, efuziune pericardică, tromboză venoasă, tamponadă cardiacă, ruptură de miocard
- rare: embolie pulmonară.

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

În caz de supradozaj poate crește riscul de sângerare.

Tratament

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice, enzime; codul ATC: B01A D11.

Mecanism de acțiune

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

Efecte farmacodinamice

După administrarea de tenecteplază s-a observat un consum de antiplasmină- $\alpha 2$ (inhibitorul în faza fluidă al plasminei) dependent de doză, cu creșterea consecutivă a concentrației sistemice de plasmină. Această observație este în concordanță cu efectul dorit de activare a plasminogenului. În studii comparative s-a observat o scădere a valorii fibrinogenului mai mică de 15% și o scădere a valorii plasminogenului mai mică de 25% la subiecții tratați cu doză maximă de tenecteplază (10 000 U echivalent cu 50 mg), în timp ce alteplaza a produs o scădere a valorilor fibrinogenului și plasminogenului de aproximativ 50%. Nu s-a detectat formarea de anticorpi, semnificativă din punct de vedere clinic, la 30 zile.

Eficacitate și siguranță clinică

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

ASSENT-2

Un studiu amplu, comparativ de mortalitate (ASSENT-2), efectuat la aproximativ 17 000 pacienți a arătat că tenecteplaza este echivalentă din punct de vedere terapeutic cu alteplaza în ceea ce privește reducerea mortalității (6,2% pentru ambele tratamente la 30 zile, limita superioară a ÎI 95% pentru raportul de risc relativ de 1,124) și că utilizarea tenecteplazei este asociată cu o incidență semnificativ mai mică a hemoragiilor non-intracraniene (26,4 % față de 28,9%, $p = 0,0003$). Aceasta înseamnă un necesar de transfuzie semnificativ mai mic (4,3% față de 5,5%, $p = 0,0002$). Hemoragia intracraniană a apărut cu o frecvență de 0,93% pentru tenecteplază față de 0,94% pentru alteplază.

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

ASSENT-4

Studiul ASSENT-4 a fost conceput pentru a arăta dacă la 4 000 pacienți cu infarct miocardic extins, pretratamentul cu o doză completă de tenecteplază și concomitent cu un bolus unic de până la 4 000 UI heparină nefracționată administrată înainte de ICP primară care a fost făcută între 60 și 180 minute conduce la rezultate mai bune decât atunci când se instituie doar ICP primară. Studiul a fost încheiat prematur, cu un număr de 1 667 pacienți randomizați, din cauza mortalității crescute în grupul la care s-a administrat tenecteplază pentru a facilita ICP. Atingerea criteriului final de evaluare primar, un criteriu final de evaluare compus din deces sau șoc cardiogen sau insuficiență cardiacă congestivă în interval de 90 zile, a fost în mod semnificativ mai mare la grupul la care s-a administrat tratamentul de cercetat cu tenecteplază, urmat de intervenția de rutină ICP: 18,6%, (151/810) prin comparare cu 13,4% (110/819) la grupul la care s-a instituit numai ICP, $p = 0,0045$. Această diferență semnificativă între grupuri în ceea ce privește criteriul final de evaluare primar la 90 zile s-a observat deja în spital și la 30 zile.

Din punct de vedere numeric, toate componentele obiectivului clinic compus au fost în favoarea schemei de tratament numai prin ICP: deces: 6,7% față de 4,9% $p = 0,14$; șoc cardiogen: 6,3% față de 4,8% $p = 0,19$; insuficiență cardiacă congestivă: 12,0% față de 9,2% respectiv $p = 0,06$. Componentele obiectivului secundar constând în reinfarctizare și revascularizare vasculară repetată ținută au fost în mod semnificativ mai mari la grupul tratat inițial cu tenecteplază: reinfarctizare: 6,1% față de 3,7% $p = 0,0279$; revascularizare vasculară repetată ținută: 6,6% față de 3,4% $p = 0,0041$.

Următoarele evenimente adverse au apărut mai frecvent în cazul administrării de tenecteplază înainte de ICP: hemoragie intracraniană: 1% față de 0% $p = 0,0037$; accident vascular cerebral: 1,8% față de 0% $p < 0,0001$; sângerări majore: 5,6% față de 4,4% $p = 0,3118$; sângerări minore: 25,3% față de 19,0% $p = 0,0021$; transfuzii sanguine: 6,2% față de 4,2% $p = 0,0873$; ocluzie vasculară acută: 1,9% față de 0,1% $p = 0,0001$.

Studiul STREAM

Studiul STREAM a fost conceput pentru a evalua eficacitatea și siguranța unei strategii farmaco-invazive, comparativ cu o strategie a unei ICP primare standard la pacienții cu infarct miocardic acut care prezintă supradenivelare ST în decurs de 3 ore de la debutul simptomelor, la care nu se poate efectua o ICP primară în decurs de o oră de la primul consult medical. Strategia farmaco-invazivă constă într-un tratament fibrinolitico inițial cu tenecteplază administrată în bolus și cu tratament suplimentar antiplachetar și anticoagulant, urmat de efectuarea unei angiografii în decurs de 6-24 de ore sau a unei intervenții coronariene de urgență.

Populația din studiu a constat din 1 892 pacienți randomizați prin intermediul unui sistem de răspuns vocal interactiv. Criteriul principal de evaluare, compus din deces sau șoc cardiogen sau insuficiență cardiacă congestivă în decurs de 30 de zile, a fost observat la 12,4% (116/939) dintre pacienții din grupul de tratament farmaco-invaziv, comparativ cu 14,3% (135/943) dintre pacienții din grupul la care s-a efectuat o ICP primară (risc relativ 0,86 (0,68-1,09)).

Componentele individuale ale criteriului final de evaluare primar compus pentru strategia de tratament

farmaco-invaziv comparativ cu ICP primară au fost observate cu următoarele frecvențe:

	Tratament farmaco-invaziv (n = 944)	ICP primară (n = 948)	p
Criteriu compus din deces, șoc, insuficiență cardiacă congestivă, reinfarctizare	116/939 (12,4%)	135/943 (14,3%)	0,21
Deces de orice cauză	43/939 (4,6%)	42/946 (4,4%)	0,88
Șoc cardiogen	41/939 (4,4%)	56/944 (5,9%)	0,13
Insuficiență cardiacă congestivă	57/939 (6,1%)	72/943 (7,6%)	0,18
Reinfarctizare	23/938 (2,5%)	21/944 (2,2%)	0,74
Mortalitate cardiacă	31/939 (3,3%)	32/946 (3,4%)	0,92

Incidențele observate ale sângerărilor majore și minore non-HIC au fost similare în ambele grupe:

	Tratament farmaco-invaziv (n = 944)	ICP primară (n = 948)	p
Sângerare majoră non-HIC	61/939 (6,5%)	45/944 (4,8%)	0,11
Sângerare minoră non-HIC	205/939 (21,8%)	191/944 (20,2%)	0,40

Incidența totală a accidentelor vasculare cerebrale și a hemoragiilor intracraniene

	Tratament farmaco-invaziv (n = 944)	ICP primară (n = 948)	p
Accidente vasculare cerebrale totale (toate tipurile)	15/939 (1,6%)	5/946 (0,5%)	0,03*
Hemoragie intracraniană Hemoragie intracraniană după schimbarea protocolului prin administrarea unei jumătăți de doză la pacienți cu vârsta ≥ 75 de ani:	9/939 (0,96%) 4/747 (0,5%)	2/946 (0,21%) 2/758 (0,3%)	0,04** 0,45

* incidența la ambele grupe este cea așteptată la pacienții STEMI tratați cu fibrinolitice sau la care s-a efectuat ICP primară (așa cum s-a observat în studiile anterioare).

** incidența la grupul cu tratament farmaco-invaziv este cea așteptată după terapie fibrinolică cu tenecteplază (așa cum s-a observat în studiile anterioare).

După reducerea dozei de tenecteplază la jumătate la pacienți cu vârsta ≥ 75 de ani nu s-au mai raportat alte hemoragii intracraniene (0 din 97 pacienți) (Î 95%: 0,0-3,7), comparativ cu 8,1% (3 din 37 pacienți) (Î 95%: 1,7-21,9) înainte de reducerea dozei. Limitele intervalului de încredere a incidenței observate înainte și după reducerea dozei se suprapun.

La pacienți cu vârsta ≥ 75 de ani, incidența observată pentru criteriul final de evaluare primar compus de evaluare a eficacității pentru strategia terapeutică farmaco-invazivă și ICP primară a fost după cum urmează: înainte de reducerea dozei 11/37 (29,7%) (Î 95%: 15,9-47,0) comparativ cu 10/32 (31,3%) (Î 95%: 16,1-50,0), după reducerea dozei: 25/97 (25,8%) (Î 95%: 17,4-35,7) comparativ cu 25/88 (24,8%) (Î 95%: 19,3-39,0). În ambele grupe, limitele intervalului de încredere a incidenței observate înainte și după reducerea dozei se suprapun.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

Tenecteplaza este o proteină recombinantă, administrată intravenos, care activează plasminogenul. După administrarea intravenoasă în bolus a 30 mg tenecteplază la pacienți cu infarct miocardic acut,

concentrația plasmatică de tenecteplază estimată inițial a fost de $6,45 \pm 3,60 \mu\text{g/ml}$ (media $\pm$ AS). Faza de distribuție reprezintă $31\% \pm 22\%$ până la $69\% \pm 15\%$ (media $\pm$ AS) a ASC totale după administrarea de doze cuprinse între 5 până la 50 mg.

În cadrul studiilor efectuate la șobolan cu tenecteplază marcată radioactiv s-au obținut date privind distribuția în țesuturi. Organul principal către care s-a distribuit tenecteplaza a fost ficatul. La om, nu se cunoaște dacă și în ce măsură tenecteplaza se leagă de proteinele plasmatică. Timpul mediu rezidual (TMR), în organism este de aproximativ 1 oră și volumul de distribuție mediu ($\pm$ AS) la starea de echilibru (V_{ss}) a variat de la $6,3 \pm 2 \text{ l}$ la $15 \pm 7 \text{ l}$.

Metabolizare

Tenecteplaza este eliminată din circulație prin legarea de receptori specifici din ficat, urmată de metabolizarea în peptide mici. Cu toate acestea, legarea de receptori hepatici este mai mică în comparație cu cea observată pentru t-PA nativ, ceea ce determină un timp de înjumătățire plasmatică prelungit.

Eliminare

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

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

Liniaritate/Non-liniaritate

Analiza liniară a dozei pe baza ASC sugerează că tenecteplaza prezintă o farmacocinetică non-liniară în intervalul de doze studiat, de exemplu de la 5 până la 50 mg.

Insuficiență renală și hepatică

Deoarece eliminarea tenecteplazei are loc prin ficat, nu este de așteptat ca disfuncția renală să îi modifice proprietățile farmacocinetice. Acest lucru este susținut și de datele obținute la animale. Cu toate acestea, efectul disfuncției renale și disfuncției hepatice asupra proprietăților farmacocinetice ale tenecteplazei nu a fost investigat în mod special. În consecință, nu există nicio recomandare privind ajustarea dozei de tenecteplază la pacienți cu insuficiență hepatică severă și insuficiență renală severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

Cu privire la indicațiile și administrarea dozei unice la om, testarea toxicității asupra funcției de reproducere s-a limitat la un studiu de embriotoxicitate la iepure, ca specie sensibilă. Tenecteplaza a

indus moartea intrauterină în timpul perioadei embrionare medii. Atunci când tenecteplaza s-a administrat în timpul perioadei embrionare medii sau avansate, s-au observat sângerări vaginale la animale în ziua de după administrarea primei doze. După 1-2 zile, s-a observat mortalitate secundară. Nu sunt disponibile date privind perioada fetală.

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Arginină
Acid fosforic concentrat (E 338)
Polisorbat 20 (E 432)
Urme reziduale din procesul de fabricație: Gentamicină

Solvent

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Metalyse este incompatibil cu soluția de glucoză perfuzabilă.

6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate ambalat pentru vânzare

3 ani

Soluția reconstituită

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

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

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C. A se ține recipientul în cutie pentru a fi protejat de lumină. Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Metalyse 8 000 unități (40 mg) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Flacon din sticlă tip I de 20 ml, cu dop din cauciuc gri acoperit cu silicon și capac fără filet flip-off cu pulbere pentru soluție injectabilă. Fiecare flacon conține tenecteplază 40 mg. Seringă preumplută din plastic de 10 ml cu 8 ml de solvent.

Adaptor steril pentru flacon.

Metalyse 10 000 unități (50 mg) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Flacon din sticlă tip I de 20 ml, cu dop din cauciuc gri acoperit cu silicon și capac fără filet flip-off cu pulbere pentru soluție injectabilă. Fiecare flacon conține tenecteplază 50 mg.

Seringă preumplută din plastic de 10 ml cu 10 ml de solvent.

Adaptor steril pentru flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

1. Se va asigura faptul că s-a ales mărimea flaconului corespunzătoare greutății corporale a pacientului.

Greutatea corporală a pacientului (kg)	Volumul de soluție reconstituită (ml)	Tenecteplază (U)	Tenecteplază (mg)
< 60	6	6 000	30
≥ 60 până la < 70	7	7 000	35
≥ 70 până la < 80	8	8 000	40
≥ 80 până la < 90	9	9 000	45
≥ 90	10	10 000	50

2. Se verifică integritatea capacului fără filet al flaconului.
3. Se îndepărtează capacul fără filet flip-off al flaconului.
4. Se deschide partea superioară a adaptorului flaconului. Se îndepărtează capacul fără filet al seringii preumplute cu solvent. Se înșurubează imediat seringă preumplută strâns la adaptorul flaconului și se perforază dopul flaconului la mijloc cu ajutorul vârfului adaptorului.
5. Se adaugă solvent în flacon prin apăsarea încet în jos a pistonului seringii pentru a evita formarea spumei.
6. Se ține seringă atașată de adaptorul pentru flacon și se reconstituie prin rotire ușoară.
7. Soluția injectabilă reconstituită este o soluție limpede, incoloră până la galben deschis. Se va utiliza numai soluția limpede, fără particule.
8. Imediat înaintea administrării soluției, se întoarce flaconul cu seringă încă atașată, astfel încât seringă să fie poziționată sub flacon.
9. Se extrage în seringă volumul corespunzător de soluție reconstituită de Metalyse, calculat în funcție de greutatea pacientului.
10. Se deșurubează seringă de la adaptorul flaconului.
11. O linie intravenoasă pre-existentă, care a fost utilizată numai pentru administrarea de soluție de clorură de sodiu 0,9%, poate fi utilizată pentru administrarea de Metalyse. Nu trebuie să se adauge niciun alt medicament la soluția injectabilă.
12. Metalyse se va administra intravenos pacientului, în decurs de aproximativ 10 secunde. Nu se va utiliza printr-o linie de perfuzare prin care se administrează și soluție de glucoză, deoarece Metalyse este incompatibil cu soluția de glucoză.
13. Linia trebuie spălată după injectarea Metalyse, pentru o administrare adecvată.
14. Soluția reconstituită neutilizată trebuie aruncată.

Alternativ, reconstituirea soluției se poate face cu ajutorul unui ac în locul adaptorului flaconului inclus.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Metalyse 8 000 unități (40 mg) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

EU/1/00/169/005

Metalyse 10 000 unități (50 mg) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

EU/1/00/169/006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 februarie 2001

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 februarie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metalyse 5 000 unități (25 mg) pulbere pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține tenecteplază 5 000 unități (25 mg).

Soluția reconstituită conține tenecteplază 1 000 unități (5 mg) pe ml.

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

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

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare flacon de 25 mg conține 2,0 mg polisorbat 20 (E 432).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă.

Pulberea este de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Metalyse este indicat la adulți pentru tratamentul trombolitic al accidentului vascular cerebral ischemic acut (AVCA) în interval de 4,5 ore de la ultima stare de bine cunoscută și după excluderea hemoragiei intracraniene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Tratamentul cu Metalyse trebuie început cât mai devreme posibil și nu mai târziu de 4,5 ore de la ultima stare de bine cunoscută și după excluderea hemoragiei intracraniene prin tehnici de imagistică adecvate. Efectul tratamentului este dependent de timp; de aceea, tratamentul precoce crește probabilitatea unui rezultat favorabil.

Forma de prezentare adecvată a medicamentului care conține tenecteplază trebuie aleasă cu atenție și în concordanță cu indicația. Forma de prezentare de tenecteplază 25 mg este destinată utilizării numai în accidentul vascular cerebral ischemic acut.

Metalyse trebuie administrat în funcție de greutatea corporală, cu o doză unică maximă de 5 000 unități (tenecteplază 25 mg) pentru indicația de accident vascular cerebral ischemic acut.

Raportul beneficiu-risc al tratamentului cu tenecteplază trebuie evaluat cu atenție la pacienții cu

greutatea corporală de 50 kg sau mai puțin, întrucât datele disponibile sunt limitate.
Volumul necesar pentru administrarea dozei totale corecte poate fi calculat conform următoarei scheme:

Greutatea corporală a pacientului (kg)	Tenecteplază (U)	Tenecteplază (mg)	Volumul de soluție reconstituită (ml)
< 60	3 000	15,0	3,0
≥ 60 până la < 70	3 500	17,5	3,5
≥ 70 până la < 80	4 000	20,0	4,0
≥ 80 până la < 90	4 500	22,5	4,5
≥ 90	5 000	25,0	5,0
Pentru detalii vezi pct. 6.6: Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare			

Vârstnici (> 80 ani)

Metalyse trebuie administrat cu precauție vârstnicilor (> 80 ani) din cauza unui risc crescut de sângerare (vezi informațiile privind sângerarea la pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Metalyse la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Terapie adjuvantă

Medicamente care afectează coagularea/funcția plachetară

Siguranța și eficacitatea acestei scheme de tratament cu administrare concomitentă de heparină sau antiagregante plachetare, cum este acidul acetilsalicilic, în primele 24 ore după tratamentul cu Metalyse nu au fost investigate suficient. De aceea, administrarea intravenoasă de heparină sau de antiagregante plachetare, cum este acidul acetilsalicilic, trebuie evitată în primele 24 ore după tratamentul cu Metalyse, din cauza unui risc hemoragic crescut.

Dacă este necesară heparina pentru alte indicații, doza trebuie să nu depășească 10 000 UI pe zi, administrate subcutanat.

Mod de administrare

Soluția reconstituită trebuie administrată intravenos și este destinată utilizării imediate. Soluția reconstituită este o soluție limpede și incoloră până la ușor gălbuie.

Doza necesară trebuie administrată în bolus intravenos unic în decurs de aproximativ 5-10 secunde.

Flacoanele de tenecteplază 40 mg și 50 mg nu sunt destinate utilizării în accidentul vascular cerebral ischemic acut. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la gentamicină (urme reziduale din procesul de fabricație).

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

- tulburări hemoragice semnificative actuale sau în ultimele 6 luni;
- pacienți cărora li se administrează anticoagulare eficace (de exemplu antagoniști de vitamina K cu INR > 1,7) (vezi pct. 4.4, subpunctul „Sângerare”);
- antecedente cunoscute sau suspiciune de hemoragie intracraniană;
- simptome care sugerează hemoragie subarahnoidiană, chiar dacă imaginea scanării TC este normală;

- accident vascular cerebral sever, conform evaluării clinice (de exemplu NIHSS > 25) și/sau stabilit prin tehnici de imagistică adecvate;
- accident vascular cerebral ischemic acut fără deficit neurologic dizabilant sau simptome care se ameliorează rapid înainte de începerea administrării injecției;
- antecedente de leziuni ale sistemului nervos central (de exemplu neoplasm, anevrism, intervenții chirurgicale intracraniene sau la nivelul coloanei vertebrale);
- diateză hemoragică cunoscută;
- hipertensiune arterială severă necontrolată (vezi pct. 4.4);
- intervenție chirurgicală majoră, biopsie la nivelul unui organ parenchimos sau traumatism semnificativ în ultimele 2 luni;
- traumatism recent la nivelul capului sau al craniului;
- endocardită bacteriană, pericardită;
- pancreatită acută;
- disfuncții hepatice severe, inclusiv insuficiență hepatică, ciroză hepatică, hipertensiune portală (varice esofagiene) și hepatită activă;
- boală gastrointestinală ulcerativă activă;
- anevrism arterial cunoscut și/sau malformații arteriale/venoase;
- neoplasm cu risc hemoragic crescut;
- administrare de heparină în intervalul anterior de 48 ore și un timp de tromboplastină care depășește limita superioară a valorilor normale pentru laboratorul respectiv;
- pacienți cu accident vascular cerebral în antecedente și diabet zaharat concomitent;
- accident vascular cerebral anterior, în ultimele 3 luni;
- număr de trombocite sub 100 000/mm³
- tensiune arterială sistolică > 185 mmHg sau tensiune arterială diastolică > 110 mmHg sau atunci când TA nu poate fi redusă sub aceste limite prin abordare terapeutică atentă;
- valoare a glicemiei < 50 mg/dl (vezi pct. 4.4) sau > 400 mg/dl (< 2,8 mM sau > 22,2 mM).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul trombolitic necesită monitorizare adecvată. Tratamentul trebuie efectuat pe răspunderea și cu monitorizare din partea medicilor instruiți și cu experiență în asistența medicală neurovasculară și în utilizarea tratamentelor trombolitice, cu posibilități de monitorizare a acestora. Pentru verificarea indicației, pot fi avute în vedere măsuri de diagnostic la distanță, după caz, vezi pct. 4.1 și 4.2.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, denumirea comercială și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Sângerare

Cea mai frecventă complicație apărută în timpul tratamentului cu tenecteplază este sângerarea. Utilizarea concomitentă a altor substanțe active care afectează coagularea sau funcția plachetară (de exemplu, heparină) poate crește riscul de sângerare; vezi pct. 4.2 și 4.3. Deoarece fibrina este lizată în timpul tratamentului cu tenecteplază, poate să apară sângerare la locul recent puncționat. Ca urmare, tratamentul trombolitic necesită supravegherea atentă a tuturor locurile posibile de sângerare (inclusiv cele care rezultă în urma inserției cateterului, puncției arteriale și venoase, veneseției sau puncției cu ac). Pe durata tratamentului cu tenecteplază trebuie evitată utilizarea cateterelor rigide, injecțiilor intramusculare și a măsurilor medicale care nu sunt absolut necesare.

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

vedere medicamentele antifibrinolitice ca o ultimă alternativă.

Utilizarea terapiei cu tenecteplază trebuie atent evaluată pentru a echilibra riscul potențial de sângerare cu beneficiile urmărite, în următoarele condiții:

- injecție intramusculară recentă sau microtraumatisme recente, punționare a unor vase mari de sânge;
- pacienții tratați cu un anticoagulant oral: utilizarea Metalyse poate fi luată în considerare atunci când testul corespunzător nu dovedește o activitate clinică relevantă asupra sistemului de coagulare (de exemplu $\text{INR} \leq 1,7$ pentru antagoniștii vitaminei K sau dacă valorile altui(altor) test(teste) relevant(e) pentru activitatea anticoagulantă se încadrează în limita superioară a valorilor normale pentru acel test (teste)), vezi pct. 4.3;
- resuscitare cardiopulmonară prelungită (> 2 minute) sau traumatică sau masaj cardiac.

Hemoragia intracerebrală reprezintă principala reacție adversă la tratamentul accidentului vascular cerebral ischemic acut (până la 19% dintre pacienți, fără creșterea morbidității sau mortalității globale). Riscul de hemoragie intracraniană la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut poate fi crescut dacă se utilizează Metalyse.

Acest lucru este valabil în special în următoarele cazuri:

- timp îndelungat de la ultima stare de bine cunoscută până la tratament. De aceea, administrarea Metalyse trebuie efectuată cu promptitudine;
- pacienții tratați în prealabil cu acid acetilsalicilic (AAS) pot prezenta un risc mai mare de hemoragie intracerebrală și/sau mortalitate, mai ales dacă tratamentul cu Metalyse este administrat cu întârziere;
- comparativ cu pacienții mai tineri, pacienții cu vârstă avansată (peste 80 ani) pot prezenta un rezultat oarecum mai slab independent de tratament și pot avea un risc crescut de hemoragie intracerebrală în cazul trombolizei. În general, raportul beneficiu-risc al trombolizei la pacienții cu vârstă avansată rămâne pozitiv. Tromboliza la pacienții cu AVCA trebuie evaluată individual, pe baza raportului beneficiu-risc.

Tromboembolie

Utilizarea Metalyse poate crește riscul de evenimente tromboembolice la pacienți cu trombi preexistenți, de exemplu tromb cardiac stâng (stenoză mitrală sau fibrilație atrială etc.).

Monitorizarea tensiunii arteriale

Este necesară monitorizarea TA în primele 24 ore după tratamentul cu tenecteplază. Se recomandă tratamentul antihipertensiv intravenos dacă TA sistolică este > 180 mmHg sau TA diastolică este > 105 mmHg.

Categorii speciale cu raport beneficiu/risc scăzut

Raportul beneficiu/risc al tratamentului trombolitic este considerat mai puțin favorabil la pacienții care au avut anterior un accident vascular cerebral sau la cei cu diabet zaharat necontrolat cunoscut, dar rămâne pozitiv la acești pacienți (vezi și pct. 4.3).

Raportul beneficiu/risc al administrării de Metalyse trebuie evaluat minuțios la pacienții cu AIA în următoarele situații:

- Convulsii la debutul accidentului vascular cerebral (la acești pacienți, tratamentul trombolitic trebuie avut în vedere doar atunci când nu există suspiciuni de accident vascular cerebral fals sau de traumatism cranian semnificativ).
- La pacienții care se prezintă inițial cu glicemia < 50 mg/ml, tromboliza poate fi avută în vedere după corectarea valorilor glicemiei la nivelul normal, dacă diagnosticul de AIA persistă (vezi pct. 4.3).

La pacienții cu accident vascular cerebral, probabilitatea unui rezultat favorabil scade cu cât este mai

lung timpul de la debutul simptomelor până la tratamentul trombolitic; de asemenea, scade cu cât este vârsta mai înaintată, cu cât severitatea accidentului vascular cerebral este mai crescută și cu cât este mai crescut nivelul glicemiei la internare, în timp ce probabilitatea de dizabilitate severă și de deces sau de hemoragie intracraniană simptomatică crește independent de tratament.

Edem cerebral

Reperfuzarea zonei ischemice poate induce edem cerebral în zona cu infarct.

Hipersensibilitate/Readministrare

Reacțiile de hipersensibilitate mediate imunitar asociate cu administrarea de Metalyse pot fi cauzate de substanța activă tenecteplază, de gentamicină (urme reziduale din procesul de fabricație) sau de oricare dintre excipienți; vezi pct. 4.3 și 6.1.

După tratament, nu a fost observată formarea de anticorpi față de molecula de tenecteplază. Cu toate acestea nu există experiență în privința readministrării medicamentului tenecteplază. De asemenea, există un risc de reacții de hipersensibilitate mediate printr-un mecanism non-imunologic.

Angioedemul reprezintă reacția de hipersensibilitate raportată cel mai frecvent la Metalyse. Acest risc poate crește în indicația accident vascular cerebral ischemic acut și/sau în cazul tratamentului concomitent cu inhibitori ECA. Pacienții tratați cu Metalyse trebuie monitorizați pentru depistarea angioedemului în timpul administrării și timp de până la 24 ore după administrare. Dacă survine o reacție de hipersensibilitate severă (de exemplu, angioedem), trebuie instituit cu promptitudine tratamentul adecvat. Acesta poate include intubarea.

Copii și adolescenți

Pentru Metalyse nu sunt disponibile date privind siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. De aceea, Metalyse nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Metalyse conține polisorbata 20

Acest medicament conține 2,0 mg de polisorbata 20 per fiecare flacon de 25 mg. Polisorbata pot determina reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile cu Metalyse și medicamentele administrate uzual pacienților cu accident vascular cerebral ischemic acut.

Medicamente care afectează coagularea/funcția plachetară

Medicamentele care afectează coagularea sau cele care alterează funcția plachetară pot crește riscul de sângerare (atunci când sunt administrate înainte de, în timpul sau după tratamentul cu tenecteplază). Aceste medicamente trebuie evitate în primele 24 ore după tratamentul cu Metalyse pentru accident vascular cerebral ischemic acut. În ceea ce privește tratamentul prealabil cu aceste substanțe, vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4.

Inhibitori ECA

Tratamentul concomitent cu inhibitori ECA poate crește riscul de manifestare a unei reacții de hipersensibilitate; vezi pct. 4.4.

Studiile clinice randomizate academice publicate, care au implicat peste 2 000 de pacienți tratați cu tenecteplază, nu au evidențiat interacțiuni relevante clinic cu alte medicamente utilizate în mod frecvent la pacienții cu AVCA.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Metalyse la femeile gravide sunt limitate.

Datele provenite din studii preclinice efectuate cu tenecteplază au arătat sângerarea drept criteriu de mortalitate secundară din cauza activității farmacologice cunoscute a substanței active și, în câteva cazuri, au fost semnalate avort și resorbție a fătului (efecte observate numai la administrarea de doze repetate). Tenecteplaza nu este considerată a avea proprietăți teratogene (vezi pct. 5.3).

Beneficiul tratamentului trebuie evaluat comparativ cu riscurile potențiale în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tenecteplaza se excretă în laptele uman.

Trebuie manifestată prudență atunci când Metalyse se administrează unei femei care alăptează și trebuie luată decizia dacă alăptarea la sân trebuie întreruptă în primele 24 de ore după administrarea Metalyse.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice și nici studii preclinice privind fertilitatea pentru tenecteplază (Metalyse).

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

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Hemoragia este reacția adversă cea mai frecventă asociată cu utilizarea tenecteplazei. Hemoragia poate fi superficială la locul injecției sau internă în orice loc sau cavitate corporală.

La pacienții care au suferit episoade de sângerare s-au raportat cazuri de deces și invaliditate permanentă.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse enumerate mai jos sunt clasificate în funcție de frecvență și de baza de date pe aparate, sisteme și organe. Grupele de frecvență sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Cu excepția apariției RAM de aritmii de reperfuzare în indicația infarct miocardic acut și a frecvenței RAM de hemoragie intracraniană în indicația de accident vascular cerebral ischemic acut, nu există motive medicale pentru a presupune că profilul de siguranță al Metalyse în indicația de accident vascular cerebral ischemic acut este diferit de profilul în indicația de infarct miocardic acut.

Tabelul 1 prezintă frecvența reacțiilor adverse.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare	reacții anafilactoide (incluzând erupții cutanate, urticarie, bronhospasm, edem laringian)
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	hemoragii intracraniene (cum sunt hemoragie cerebrală, hematom cerebral, accident vascular cerebral hemoragic, trecerea accidentului vascular cerebral ischemic în accident vascular cerebral hemoragic, hematom intracranian, hemoragie subarahnoidiană) incluzând simptome asociate cum sunt somnolență, afazie, hemipareză, convulsii
Tulburări oculare	
Mai puțin frecvente	hemoragie oculară
Tulburări cardiace	
Rare	hemoragie pericardică
Tulburări vasculare	
Foarte frecvente	hemoragii
Rare	embolism (tromboembolism)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente	epistaxis
Rare	hemoragii pulmonare
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	hemoragii gastro-intestinale (cum ar fi hemoragie gastrică, ulcer gastric hemoragic, hemoragie rectală, hematemeză, melenă, hemoragie bucală)
Mai puțin frecvente	hemoragie retroperitoneală (cum ar fi hematom retroperitoneal)
Cu frecvență necunoscută	greață, vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	echimoze
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente	hemoragie uro-genitală (cum ar fi hematurie, hemoragie la nivelul tractului urinar)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	hemoragii la locul injectiei, la locul de puncție
Investigații diagnostice	
Rare	tensiune arterială scăzută
Cu frecvență necunoscută	creșterea temperaturii corporale
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Cu frecvență necunoscută	embolie grăsoasă care poate duce la afectarea organelor implicate
Proceduri medicale și chirurgicale	
Cu frecvență necunoscută	Transfuzie

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

În caz de supradozaj poate crește riscul de sângerare.

Tratament

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice, enzime; codul ATC: B01A D11.

Mecanism de acțiune

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

Efecte farmacodinamice

După administrarea de tenecteplază s-a observat un consum de antiplasmină- $\alpha 2$ (inhibitorul în faza fluidă al plasminei) dependent de doză, cu creșterea consecutivă a concentrației sistemice de plasmină. Această observație este în concordanță cu efectul dorit de activare a plasminogenului. În studii comparative s-a observat o scădere a valorii fibrinogenului mai mică de 15% și o scădere a valorii plasminogenului mai mică de 25% la subiecții tratați cu doza maximă de tenecteplază (10 000 U echivalent cu 50 mg), în timp ce alteplaza a produs o scădere a valorilor fibrinogenului și plasminogenului de aproximativ 50%. Nu s-a detectat formarea de anticorpi, semnificativă din punct de vedere clinic, la 30 zile.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul AcT

Studiul alteplază comparativ cu tenecteplază (AcT) a fost conceput ca un studiu clinic în regim deschis, controlat, randomizat, prospectiv, pragmatic, pe bază de registru, cu evaluarea în regim orb a criteriilor finale, și a fost efectuat cu tenecteplază administrată intravenos comparativ cu alteplază administrată intravenos în scopul obținerii dovezilor că tenecteplaza nu este inferioară alteplazei la pacienți cu accident vascular cerebral ischemic acut în interval de 4,5 ore de la ultima stare de bine cunoscută, altfel eligibili pentru tromboliză intravenoasă, conform ghidurilor actuale. Studiul și-a atins obiectivul principal, demonstrând non-inferioritatea cu tenecteplază 0,25 mg/kg (max. 25 mg) față de alteplază 0,9 mg/kg (max. 90 mg): 296 (36,9%) din 802 pacienți din grupul cu tenecteplază și 266 (34,8%) din 765 din grupul cu alteplază au avut un scor mRS de 0-1 la 90-120 zile (diferență de risc neajustată 2,1% [ÎI 95% între -2,6 și 6,9]). Rezultatele din grupurile de pacienți mITT și mPP au fost similare.

Principalele rezultate privind siguranța au fost hemoragia intracerebrală simptomatică, angioedemul orolingual și hemoragia extracraniană care necesită transfuzie de sânge, toate acestea survenind în decurs de 24 ore de la administrarea de trombolitic, precum și mortalitatea din orice cauză la 90 zile.

Nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește rata hemoragiei intracerebrale simptomatice la 24 ore. Ratele hemoragiei intracraniene definite imagistic (evaluată în regim orb în ceea ce privește

statusul simptomelor și tratamentul alocat) nu au evidențiat diferențe între cele două grupuri, iar ratele hematomului parenchimos de tip 2 definit imagistic (adică ale unui hematom care ocupă $\geq 30\%$ din infarct cu efect de masă evident) au fost similare ratelor hemoragiei intracerebrale simptomatice observate în cadrul studiului. Nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește rata mortalității la 90 zile de la tratament. Angioedemul orolingual și hemoragia periferică care a necesitat transfuzie de sânge au fost rare și similare între cele două grupuri (vezi Tabelul 2).

Tabelul 2. Incidența principalelor rezultate privind siguranța în grupul cu tenecteplază și în grupul cu alteplază

	Grupul cu tenecteplază	Grupul cu alteplază	Diferența de risc (Î 95%)
Hemoragie intracerebrală simptomatică la 24 ore	27/800 (3,4%)	24/763 (3,2%)	0,2 (de la -1,5 la 2,0)
Hemoragie intracraniană identificată imagistic	154/800 (19,3%)	157/763 (20,6%)	-1,3 (de la -5,3 la 2,6)
Hemoragie extracraniană care necesită transfuzii de sânge	6/800 (0,8%)	6/763 (0,8%)	0,0 (de la -0,9 la 0,8)
Deces în decurs de 90 zile de la randomizare (n = 1 554)	122/796 (15,3%)	117/758 (15,4%)	-0,1 (de la -3,7 la 3,5)
Angioedem orolingual	9/800 (1,1%)	9/763 (1,2%)	-0,1 (de la -1,1 la 1,0)
Hematom parenchimos de tip 2 (hematom care ocupă $\geq 30\%$ din infarct cu efect de masă evident)	21/800 (2,6%)	18/763 (2,4%)	0,3 (de la -1,3 la 1,8)

Studiul EXTEND-IA TNK

Studiul EXTEND-IA TNK a fost conceput pentru a evalua dacă tenecteplaza este non-inferioară alteplazei în ceea ce privește atingerea reperfuziei la angiograma inițială, atunci când este administrată în interval de 4,5 ore de la debutul accidentului vascular cerebral ischemic la pacienții la care se intenționează efectuarea terapiei endovasculare.

Pacienții cu accident vascular cerebral ischemic care prezentau ocluzie a arterei carotide interne, bazilare sau cerebrale medii și care erau eligibili pentru a li se efectua trombectomie au fost randomizați pentru a li se administra tenecteplază 0,25 mg/kg sau alteplază 0,9 mg/kg în interval de 4,5 ore de la debutul simptomelor. În fiecare grup de tratament au fost incluși 101 pacienți. Rezultatul principal a fost reperfuzia a peste 50% din teritoriul ischemic implicat sau absența trombilor decelabili la momentul evaluării angiografice inițiale. A fost testată non-inferioritatea tenecteplazei, urmată de superioritate.

Rezultatul principal a survenit la 22% dintre pacienții tratați cu tenecteplază față de 10% dintre cei tratați cu alteplază (diferența incidențelor, 12%; Î 95% 2; 21; raportul incidențelor, 2,2; Î 95% 1,1; 4,4).

Rezultatele secundare au inclus scorul mRS la 90 de zile. Proporția de mRS 0-1 la 90 de zile a fost de 51% pentru grupul cu tenecteplază și de 43% pentru grupul cu alteplază (raportul ajustat al incidențelor 1,2; Î 95% de la 0,9 la 1,6).

Hemoragia intracerebrală simptomatică (sICH) a survenit la 1% dintre pacienții din fiecare grup. Au survenit 10 decese (10%) în grupul cu tenecteplază și 18 decese (18%) în grupul cu alteplază, diferență nesemnificativă în analiza de regresie logistică prespecificată. Majoritatea deceselor au fost asociate cu evoluția accidentului vascular cerebral major (9 în grupul cu tenecteplază și 14 în grupul cu alteplază). Tenecteplaza 0,25 mg/kg a manifestat un profil de siguranță similar cu cel al alteplazei 0,9 mg/kg.

Mai multe studii non-intervenționale au comparat tenecteplaza (0,25 mg/kg) cu alteplaza (0,9 mg/kg) în AVCA, cu sau fără ocluzie a unui vas de sânge mare (OVM), în interval de 4,5 ore de la debutul simptomelor. Aceste studii observaționale au raportat estimări ajustate (sau un scor de tendințe echivalent), au inclus în total > 2 900 pacienți cu AVCA (din studii cu peste 100 pacienți tratați cu

tenecteplază) și au raportat un profil de siguranță și eficacitate similar, consecvent, al tenecteplazei, în comparație cu alteplaza.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

Tenecteplaza este o proteină recombinantă, administrată intravenos, care activează plasminogenul. După administrarea intravenoasă în bolus a 30 mg tenecteplază la pacienți cu infarct miocardic acut, concentrația plasmatică de tenecteplază estimată inițial a fost de $6,45 \pm 3,60$ $\mu\text{g/ml}$ (media $\pm$ AS). Faza de distribuție reprezintă $31\% \pm 22\%$ până la $69\% \pm 15\%$ (media $\pm$ AS) a ASC totale după administrarea de doze cuprinse între 5 până la 50 mg.

În cadrul studiilor efectuate la șobolan cu tenecteplază marcată radioactiv s-au obținut date privind distribuția în țesuturi. Organul principal către care s-a distribuit tenecteplaza a fost ficatul. La om, nu se cunoaște dacă și în ce măsură tenecteplaza se leagă de proteinele plasmaticice. Timpul mediu rezidual (TMR), în organism este de aproximativ 1 oră și volumul de distribuție mediu ($\pm$ AS) la starea de echilibru (V_{ss}) a variat de la $6,3 \pm 2$ l la 15 ± 7 l.

Metabolizare

Tenecteplaza este eliminată din circulație prin legarea de receptorii specifici din ficat, urmată de metabolizarea în peptide mici. Cu toate acestea, legarea de receptorii hepatici este mai mică în comparație cu cea observată pentru t-PA nativ, ceea ce determină un timp de înjumătățire plasmatică prelungit.

Eliminare

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

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

Liniaritate/Non-liniaritate

Analiza liniară a dozei pe baza ASC sugerează că tenecteplaza prezintă o farmacocinetică non-liniară în intervalul de doze studiat, de exemplu de la 5 până la 50 mg.

Insuficiență renală și hepatică

Deoarece eliminarea tenecteplazei are loc prin ficat, nu este de așteptat ca disfuncția renală să îi modifice proprietățile farmacocinetice. Acest lucru este susținut și de datele obținute la animale. Cu toate acestea, efectul disfuncției renale și disfuncției hepatice asupra proprietăților farmacocinetice ale tenecteplazei nu a fost investigat în mod special. În consecință, nu există nicio recomandare privind ajustarea dozei de tenecteplază la pacienți cu insuficiență hepatică severă și insuficiență renală severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea intravenoasă a unei doze unice la șobolan, iepure și câine a determinat numai modificarea reversibilă, dependentă de doză, a parametrilor coagulării cu hemoragie locală, la locul de punșionare, ceea ce a fost interpretat ca o consecință a efectului farmacodinamic al tenecteplazei. Studii de toxicitate după administrări repetate la șobolan și câine au confirmat observațiile menționate mai sus,

dar durata studiilor a fost limitată la două săptămâni prin formarea de anticorpi la tenecteplaza umană, cu apariția reacției anafilactice.

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

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

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Arginină

Acid fosforic concentrat (E 338)

Polisorbat 20 (E 432)

Urme reziduale din procesul de fabricație: Gentamicină

6.2 Incompatibilități

Metalyse este incompatibil cu soluția de glucoză perfuzabilă.

6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate ambalat pentru vânzare

3 ani

Soluția reconstituită

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

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

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C. A se ține recipientul în cutie pentru a fi protejat de lumină. Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă de 10 ml, cu dop acoperit cu cauciuc gri (B2-44) și capac fără filet capsat cu pulbere pentru soluție injectabilă. Fiecare flacon conține tenecteplază 25 mg.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Metalyse se va reconstitui prin adăugarea a 5 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile în flaconul care conține pulberea pentru soluție injectabilă, utilizând un ac și o seringă (nefurnizate în ambalaj).

1. Se îndepărtează capacul fără filet al flaconului.
2. Se umple o seringă cu 5 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile și se perforază dopul flaconului la mijloc cu acul.
3. Se adaugă toată apa sterilă pentru preparate injectabile în flacon prin apăsarea încet în jos a pistonului seringii pentru a evita formarea spumei.
4. Se ține seringă atașată de flacon și se reconstituie prin rotire ușoară.
5. Soluția injectabilă reconstituită este o soluție limpede, incoloră până la galben deschis. Se va utiliza numai soluția limpede, fără particule.
6. Imediat înaintea administrării soluției, se întoarce flaconul cu seringă încă atașată, astfel încât seringă să fie poziționată sub flacon.
7. Se extrage în seringă volumul corespunzător de soluție reconstituită de Metalyse, calculat în funcție de greutatea pacientului.

Greutatea corporală a pacientului (kg)	Volumul de soluție reconstituită (ml)	Tenecteplază (U)	Tenecteplază (mg)
< 60	3,0	3 000	15,0
≥ 60 până la < 70	3,5	3 500	17,5
≥ 70 până la < 80	4,0	4 000	20,0
≥ 80 până la < 90	4,5	4 500	22,5
≥ 90	5,0	5 000	25,0

8. O linie intravenoasă pre-existentă, care a fost utilizată numai pentru administrarea de soluție de clorură de sodiu 0,9%, poate fi utilizată pentru administrarea de Metalyse. Nu trebuie să se adauge niciun alt medicament la soluția injectabilă.
9. Metalyse se va administra intravenos pacientului, în decurs de aproximativ 5-10 secunde. Nu se va utiliza printr-o linie de perfuzare prin care se administrează și soluție de glucoză, deoarece Metalyse este incompatibil cu soluția de glucoză.
10. Linia trebuie spălată după injectarea Metalyse, pentru o administrare adecvată.
11. Soluția reconstituită neutilizată trebuie aruncată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/169/007

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 februarie 2001

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 februarie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Metalyse 8 000 U (40 mg)
pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
tenecteplază

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține tenecteplază 8 000 unități (40 mg).
Fiecare seringă preumplută conține solvent 8 ml.
Soluția reconstituită conține tenecteplază 1 000 unități (5 mg) pe ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere: Arginină, acid fosforic concentrat, polisorbat 20
Urme reziduale din procesul de fabricație: Gentamicină
Solvent: apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă
1 seringă preumplută cu solvent
1 adaptor steril pentru flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/169/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

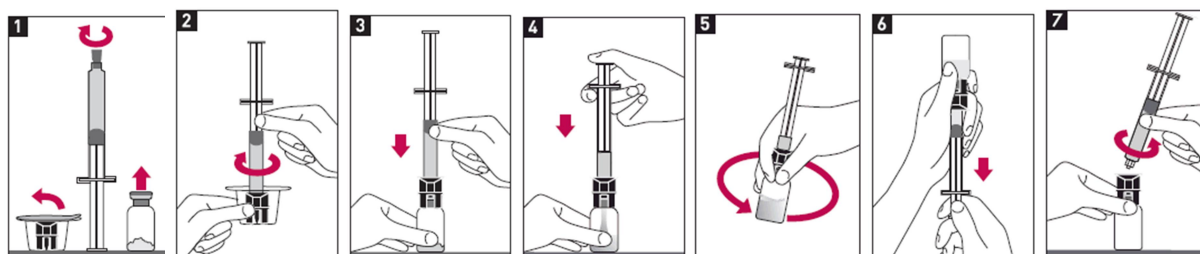
Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Informații care trebuie să apară pe partea interioară a capacului cutiei sub forma unei pictograme

Instrucțiuni de utilizare



1 Deschideți cutia care conține adaptorul flaconului. Îndepărtați capacul fără filet al seringii. Îndepărtați capacul fără filet „flip-off” al flaconului.

2 Înșurubați/adaptați strâns seringă preumplută la adaptorul flaconului.

3 Perforați dopul flaconului la mijloc cu ajutorul vârfului adaptorului pentru flacon.

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

5 Țineți seringă atașată de flacon și reconstituiți prin rotire ușoară.

6 Întoarceți flaconul/seringa și transferați în seringă volumul corespunzător de soluție conform

recomandărilor de dozaj.

7 Deșurubați seringă de la adaptorul flaconului. Acum soluția este pregătită pentru injecția i.v. în bolus.

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Metalyse 8 000 U (40 mg)
pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.
tenecteplază

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține tenecteplază 8 000 unități (40 mg).
Soluția reconstituită conține tenecteplază 1 000 unități (5 mg) pe ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Arginină, acid fosforic concentrat, polisorbat 20
Urme reziduale din procesul de fabricație: Gentamicină

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă

1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

i.v. după reconstituire cu 8 ml solvent.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/169/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ SERINGĂ PENTRU SOLVENT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru Metalyse 8 000 U (40 mg) pentru administrare intravenoasă după reconstituire

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

8 ml apă pentru preparate injectabile

6. ALTE INFORMAȚII

După reconstituire, pentru pacienți cu greutatea corporală (kg):

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Metalyse 10 000 U (50 mg)
pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
tenecteplază

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține tenecteplază 10 000 unități (50 mg).
Fiecare seringă preumplută conține solvent 10 ml.
Soluția reconstituită conține tenecteplază 1 000 unități (5 mg) pe ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere: Arginină, acid fosforic concentrat, polisorbat 20
Urme reziduale din procesul de fabricație: Gentamicină
Solvent: apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă
1 seringă preumplută cu solvent
1 adaptor steril pentru flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/169/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

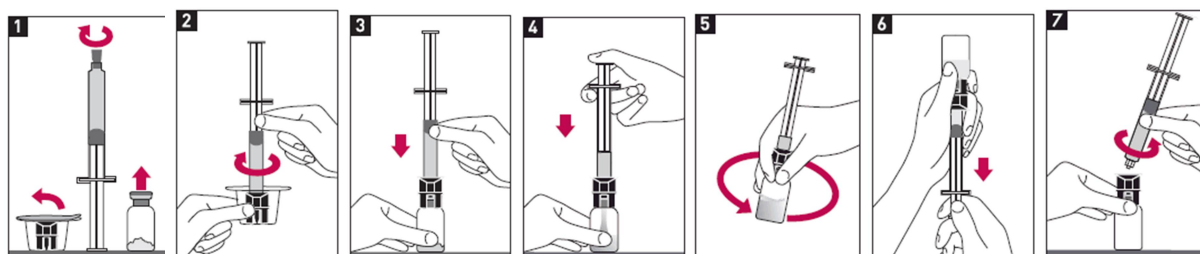
Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Informații care trebuie să apară pe partea interioară a cutiei sub forma unei pictograme

Instrucțiuni de utilizare



1 Deschideți cutia care conține adaptorul flaconului. Îndepărtați capacul fără filet al seringii. Îndepărtați capacul fără filet „flip-off” al flaconului.

2 Înșurubați/adaptați strâns seringă preumplută la adaptorul flaconului.

3 Perforați dopul flaconului la mijloc cu ajutorul vârfului adaptorului flaconului.

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

5 Țineți seringă atașată de flacon și reconstituiți prin rotire ușoară.

6 Întoarceți flaconul/seringa și transferați în seringă volumul corespunzător de soluție conform

recomandărilor de dozaj.

7 Deșurubați seringă de la adaptorul flaconului. Acum soluția este pregătită pentru injecția i.v. în bolus.

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Metalyse 10 000 U (50 mg)
pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.
tenecteplază

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține tenecteplază 10 000 unități (50 mg).
Soluția reconstituită conține tenecteplază 1 000 unități (5 mg) pe ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Arginină, acid fosforic concentrat, polisorbat 20
Urme reziduale din procesul de fabricație: Gentamicină

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

i.v. după reconstituire cu 10 ml solvent.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/169/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ SERINGĂ PENTRU SOLVENT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru Metalyse 10 000 U (50 mg) administrare intravenoasă după reconstituire

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 ml apă pentru preparate injectabile

6. ALTE INFORMAȚII

După reconstituire, pentru pacienți cu greutatea corporală (kg):

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Metalyse 5 000 U (25 mg)
pulbere pentru soluție injectabilă
tenecteplază

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține tenecteplază 5 000 unități (25 mg) și arginină, acid fosforic concentrat, polisorbat 20.
Soluția reconstituită conține tenecteplază 1 000 unități (5 mg) pe ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Urme reziduale din procesul de fabricație: Gentamicină

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă

1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
i.v. după reconstituire cu 5 ml apă sterilă pentru preparate injectabile.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

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

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/169/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Metalyse 5 000 U (25 mg)
pulbere pentru sol. inj.
tenecteplază

2. MODUL DE ADMINISTRARE

i.v. după reconstituirea cu 5 ml apă pentru preparate inj.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă

6. ALTE INFORMAȚII

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

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Metalyse 8 000 unități (40 mg) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Metalyse 10 000 unități (50 mg) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
tenecteplază

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Metalyse și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Metalyse
3. Cum se administrează Metalyse
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Metalyse
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Metalyse și pentru ce se utilizează

Metalyse este o pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

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

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

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Metalyse

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

- dacă ați mai avut o reacție alergică bruscă care v-a pus viața în pericol (hipersensibilitate severă) la tenecteplază), la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6) sau la gentamicină (urme reziduale din procesul de fabricație). Dacă, cu toate acestea, este considerat necesar tratamentul cu Metalyse, trebuie să fie disponibile imediat facilitățile de resuscitare în cazul în care acest lucru devine necesar.
- dacă aveți sau ați avut recent o boală care crește riscul de sângerare (hemoragie), inclusiv:
 - ❖ tulburări de sângerare sau tendință la sângerare (hemoragie)
 - ❖ accident vascular cerebral cauzat de o sângerare în creier (accident vascular cerebral hemoragic) sau accident vascular cerebral de cauză necunoscută
 - ❖ accident vascular cerebral cauzat de un cheag de sânge într-o arteră a creierului (accident vascular cerebral ischemic) în ultimele 6 luni
 - ❖ tensiune arterială foarte mare (hipertensiune arterială), necontrolată prin tratament
 - ❖ o leziune (un traumatism) la cap
 - ❖ afecțiune severă a ficatului
 - ❖ ulcer la nivelul stomacului sau la nivelul intestinelor

- ❖ vene varicoase în esofag (varice esofagiene)
 - ❖ anomalie a vaselor de sânge (de exemplu un anevrism)
 - ❖ anumite tumori
 - ❖ inflamație a învelișului din jurul inimii (pericardită); inflamație sau infecție a valvelor inimii (endocardită)
 - ❖ demență
- dacă luați comprimate/capsule utilizate pentru „subțierea” sângelui, cum sunt derivatele de cumarină precum warfarina (anticoagulante)
 - dacă aveți inflamație a pancreasului (pancreatită)
 - dacă vi s-a efectuat recent o intervenție chirurgicală (operație) majoră, inclusiv pe creier sau măduva spinării

Atenționări și precauții

Medicul dumneavoastră va avea grijă deosebită când vă administrează Metalyse

- dacă ați mai avut o reacție alergică bruscă care v-a pus viața în pericol (hipersensibilitate severă) la tenecteplază, la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6) sau la gentamicină (urme reziduale din procesul de fabricație);
- dacă aveți tensiune arterială mare;
- dacă ați avut sângerare gastro-intestinală (la intestine) sau genito-urinară în ultimele zece zile (aceasta poate produce apariția sângelui în materiile fecale sau în urină);
- dacă aveți o anomalie a valvelor de la nivelul inimii (de exemplu stenoză mitrală) cu bătăi anormale ale inimii (de exemplu fibrilație atrială);
- dacă vi s-a făcut recent o injecție intramusculară;
- dacă sunteți în vârstă de 75 de ani sau peste;
- dacă aveți o greutate sub 50 kg;
- dacă vi s-a efectuat o resuscitare cardiopulmonară (compresie la nivelul pieptului) cu o durată mai mare de 2 minute;
- dacă ați mai fost tratat înainte cu Metalyse.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea Metalyse la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Metalyse împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

Metalyse conține polisorbate 20

Acest medicament conține 3,2 mg sau 4,0 mg de polisorbate 20 per fiecare flacon de 40 mg, respectiv 50 mg. Polisorbati pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

3. Cum se administrează Metalyse

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

Greutatea corporală (kg)	sub 60	60 până la 70	70 până la 80	80 până la 90	peste 90
Metalyse (U)	6 000	7 000	8 000	9 000	10 000

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

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

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

4. Reacții adverse posibile

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

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

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți):

- Sângerare

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 pacienți):

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

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 pacienți):

- Bătăi neregulate ale inimii (aritmii de reperfuzare), care pot duce la șoc cardiac. Șocul cardiac poate pune viața în pericol.
- Sângerare internă în abdomen (sângerare retroperitoneală)
- Sângerare în creier (hemoragie cerebrală). Ca urmare a sângerării în creier sau a altor evenimente grave cu sângerare poate surveni decesul sau invaliditate permanentă
- Sângerare în ochi (hemoragie oculară)

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 pacienți):

- Tensiune arterială mică (hipotensiune arterială)
- Sângerare în plămâni (hemoragie pulmonară)
- Hipersensibilitate (reacții anafilactoidice) de exemplu erupție cutanată tranzitorie, erupție (urticarie), dificultate la respirație (bronhospasm)
- Sângerare în zona din jurul inimii (hemopericard)
- Cheag de sânge în plămâni (embolie pulmonară) și în vasele altor sisteme de organe (embolie trombotică)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Embolie grasă (cheaguri de grăsime)
- Greață
- Vărsături
- Temperatură corporală crescută (febră)
- Transfuzii de sânge care devin necesare ca urmare a hemoragiilor

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

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți):

- Tensiune arterială mică (hipotensiune arterială)

- Bătăi neregulate ale inimii
- Durere în piept (angină pectorală)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 pacienți):

- Reapariția durerii în piept/anginei pectorale (ischemie recurentă)
- Infarct miocardic
- Insuficiență cardiacă
- Șoc determinat de insuficiența cardiacă
- Inflamații ale țesuturilor din jurul inimii
- Lichid în plămâni (edem pulmonar)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 pacienți):

- Stop cardiac
- Afecțiuni ale valvelor inimii sau ale țesuturilor care înconjură inima (insuficiență de valvă mitrală, efuziune pericardică)
- Cheaguri de sânge în vene (tromboză venoasă)
- Prezență de lichid între țesuturile care înconjoară inima și inimă (tamponadă cardiacă)
- Ruptură a mușchiului inimii (ruptură de miocard)

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 pacienți):

- Prezență de cheaguri de sânge în plămâni (embolie pulmonară)

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

În caz de sângerare la nivelul creierului, s-au raportat evenimente în legătură cu sistemul nervos, de exemplu moleșeală (somniaț), tulburări de vorbire, paralizie a unor părți ale corpului (hemipareză) și crize convulsive (convulsii).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Metalyse

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP.

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

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

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

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Metalyse

- Substanța activă este tenecteplaza.
 - Fiecare flacon conține tenecteplază 8 000 unități (40 mg). Fiecare seringă preumplută conține solvent 8 ml. După reconstituirea cu 8 ml de solvent, fiecare ml conține 1 000 U de tenecteplază.
- sau
- Fiecare flacon conține tenecteplază 10 000 unități (50 mg). Fiecare seringă preumplută conține solvent 10 ml. După reconstituirea cu 10 ml de solvent, fiecare ml conține 1 000 U de tenecteplază.
- Celelalte componente sunt arginina, acid fosforic concentrat (E 338) și polisorbat 20 (E 432).
- Solventul este apa pentru preparate injectabile.
- Gentamicina se regăsește sub formă de urme reziduale din procesul de fabricație

Cum arată Metalyse și conținutul ambalajului

Cutia conține:

- un flacon cu pulbere liofilizată cu 40 mg de tenecteplază, o seringă preumplută gata de utilizare cu 8 ml de solvent și un adaptor pentru flacon.
- sau
- un flacon cu pulbere liofilizată cu 50 mg de tenecteplază, o seringă preumplută gata de utilizare cu 10 ml de solvent și un adaptor pentru flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel.: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel.: +43 1 80 105-7870

España

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

Polska

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

França

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

Portugalia

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

Hrvatska

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

România

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

Irlanda

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim 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

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

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Prospect: Informații pentru utilizator

Metalyse 5 000 unități (25 mg) pulbere pentru soluție injectabilă tenecteplază

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Metalyse și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Metalyse
3. Cum se administrează Metalyse
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Metalyse
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Metalyse și pentru ce se utilizează

Metalyse este o pulbere pentru soluție injectabilă.

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

Metalyse se utilizează la adulți pentru tratarea accidentului vascular cerebral cauzat de un cheag de sânge dintr-o arteră la nivelul creierului (accident vascular cerebral ischemic acut) dacă au trecut mai puțin de 4,5 ore de la momentul în care ați fost văzut ultima dată fără simptomele accidentului vascular cerebral actual.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Metalyse

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

- dacă ați mai avut o reacție alergică bruscă care v-a pus viața în pericol (hipersensibilitate severă) la tenecteplază, la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6) sau la gentamicină (urme reziduale din procesul de fabricație). Dacă, cu toate acestea, este considerat necesar tratamentul cu Metalyse, trebuie să fie disponibile imediat facilitățile de resuscitare în cazul în care acest lucru devine necesar.
- dacă aveți sau ați avut recent o boală care crește riscul de sângerare (hemoragie), inclusiv:
 - ❖ tulburări de sângerare sau tendință la sângerare (hemoragie);
 - ❖ tensiune arterială foarte mare (hipertensiune arterială), necontrolată prin tratament;
 - ❖ o leziune la nivelul capului;
 - ❖ inflamație a învelișului din jurul inimii (pericardită); inflamație sau infecție a valvelor inimii (endocardită);
 - ❖ afecțiune severă a ficatului;
 - ❖ vene varicoase în esofag (varice esofagiene);
 - ❖ ulcer la nivelul stomacului sau la nivelul intestinelor;
 - ❖ anomalie a vaselor de sânge (de exemplu un anevrism);
 - ❖ anumite tumori;

❖ sângerare la nivelul creierului sau craniului.

- dacă luați comprimate/capsule utilizate pentru „subțierea” sângelui (anticoagulante), cu excepția cazului în care un test adecvat a confirmat că nu există o activitate relevantă clinic a medicamentului respectiv;
- dacă aveți un accident vascular cerebral foarte sever;
- dacă accidentul vascular cerebral vă cauzează doar simptome minore;
- dacă simptomele se ameliorează rapid înainte de a vi se administra Metalyse;
- dacă valoarea timpului dumneavoastră de tromboplastină (o analiză de sânge care se efectuează pentru a stabili cât de bine se coagulează sângele dumneavoastră) este anormală. Rezultatul la această analiză poate fi anormal dacă vi s-a administrat heparină (un medicament utilizat pentru „subțierea” sângelui) în ultimele 48 ore;
- dacă aveți diabet zaharat și ați mai avut înainte un accident vascular cerebral;
- dacă ați avut un accident vascular cerebral în ultimele trei luni;
- dacă numărul de plachete sanguine (trombocite) din sângele dumneavoastră este foarte mic;
- dacă aveți tensiunea arterială foarte crescută (peste 185/110) și poate fi scăzută doar cu medicamente injectabile;
- dacă cantitatea de zahăr (glucoză) din sângele dumneavoastră este foarte mică (sub 50 mg/dl) sau foarte mare (peste 400 mg/dl);
- dacă ați avut recent o intervenție chirurgicală majoră, inclusiv pe creier sau măduva spinării;
- dacă vi s-a efectuat recent o biopsie (o procedură de obținere a unei probe de țesut);
- dacă aveți inflamație a pancreasului (pancreatită).

Atenționări și precauții

Medicul dumneavoastră va avea grijă deosebită când vă administrează Metalyse

- dacă ați mai avut o reacție alergică bruscă care v-a pus viața în pericol (hipersensibilitate severă) la tenecteplază, la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6) sau la gentamicină (urme reziduale din procesul de fabricație);
- dacă vă aflați sau v-ați aflat recent în orice alte situații care cresc riscul de sângerare, de exemplu:
 - o injecție intramusculară
 - o leziune minoră, de exemplu punționarea unor vase de sânge majore
- dacă aveți vârsta peste 80 ani, este posibil ca rezultatul să fie mai slab indiferent de tratamentul cu Metalyse.

Cu toate acestea, în general, raportul beneficiu-risc al Metalyse la pacienții cu vârsta peste 80 ani este pozitiv, iar vârsta în sine nu reprezintă o barieră în ceea ce privește tratamentul cu Metalyse;
- dacă vi s-a efectuat o resuscitare cardiopulmonară (compresie la nivelul pieptului) cu o durată mai mare de 2 minute;
- dacă ați avut vreodată un accident vascular cerebral cauzat de prezența unui cheag de sânge într-o arteră din creier (accident vascular cerebral ischemic);
- dacă aveți o anomalie a valvelor de la nivelul inimii (de exemplu stenoză mitrală) cu bătăi anormale ale inimii (de exemplu fibrilație atrială);
- dacă aveți tensiune arterială mare;
- dacă ați avut crampe (convulsii) în momentul în care a început accidentul vascular cerebral;
- dacă aveți diabet zaharat;
- dacă semnele de accident vascular cerebral ischemic acut continuă după normalizarea cantității valorilor mici de zahăr din sângele dumneavoastră, medicul dumneavoastră poate să aibă încă în vedere tratamentul trombolitic;
- dacă ați mai fost tratat înainte cu Metalyse.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea Metalyse la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Metalyse împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați

orice alte medicamente. Este important în mod deosebit să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent:

- orice medicamente utilizate pentru „subțierea” sângelui
- anumite medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale crescute (inhibitori ECA).

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

Metalyse conține polisorbate 20

Acest medicament conține 2,0 mg de polisorbate 20 per fiecare flacon de 25 mg. Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

3. Cum se administrează Metalyse

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

Greutatea corporală (kg)	sub 60	60 până la 70	70 până la 80	80 până la 90	peste 90
Metalyse (U)	3 000	3 500	4 000	4 500	5 000

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

Medicul dumneavoastră vă va administra Metalyse într-o doză unică cât mai curând posibil după apariția accidentului vascular cerebral.

4. Reacții adverse posibile

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

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

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți):

- Sângerare
- Sângerare în creier (hemoragie cerebrală). Ca urmare a sângerării în creier sau a altor evenimente grave cu sângerare poate surveni decesul sau invaliditate permanentă

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 pacienți):

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

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 pacienți):

- Sângerare internă în abdomen (sângerare retroperitoneală)
- Sângerare în ochi (hemoragie oculară)

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 pacienți):

- Tensiune arterială mică (hipotensiune arterială)
- Sângerare în plămâni (hemoragie pulmonară)
- Hipersensibilitate (reacții anafilactoidice) de exemplu erupție cutanată tranzitorie, erupție

- (urticarie), dificultate la respirație (bronhospasm)
- Sângerare în zona din jurul inimii (hemopericard)
- Cheag de sânge în plămâni (embolie pulmonară) și în vasele altor sisteme de organe (embolie trombotică)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Embolie grasă (cheaguri de grăsime)
- Greață
- Vărsături
- Temperatură corporală crescută (febră)
- Transfuzii de sânge care devin necesare ca urmare a hemoragiilor

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

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Metalyse

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP.

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

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

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

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Metalyse

- Substanța activă este tenecteplaza.
 - Fiecare flacon conține tenecteplază 5 000 unități (25 mg). După reconstituirea cu 5 ml de apă pentru preparate injectabile, fiecare ml conține 1 000 U de tenecteplază.
- Celelalte componente sunt arginină, acid fosforic concentrat (E 338) și polisorbitat 20 (E 432).
- Gentamicina se regăsește sub formă de urme reziduale din procesul de fabricație.

Cum arată Metalyse și conținutul ambalajului

Cutia conține un flacon cu pulbere liofilizată cu 25 mg de tenecteplază.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel.: +43 1 80 105-7870

España

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

Polska

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

França

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

Portugalia

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

Hrvatska

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

România

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

Irlanda

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim 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

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

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.