

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Metalyse 8000 unidades (40 mg) pó e solvente para solução injetável  
Metalyse 10 000 unidades (50 mg) pó e solvente para solução injetável

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Metalyse 8000 unidades (40 mg) pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 8000 unidades (40 mg) de tenecteplase.  
Cada seringa pré-cheia contém 8 ml de solvente.

Metalyse 10 000 unidades (50 mg) pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 10 000 unidades (50 mg) de tenecteplase.  
Cada seringa pré-cheia contém 10 ml de solvente.

A solução reconstituída contém 1000 unidades (5 mg) de tenecteplase por ml.

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Pó e solvente para solução injetável.

O pó é branco a esbranquiçado.  
O solvente é transparente e incolor.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

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

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

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

A terapêutica com Metalyse deverá ser iniciada tão cedo quanto possível após o início dos sintomas.

Deve escolher-se cuidadosamente a apresentação apropriada do medicamento tenecteplase e de acordo com a indicação. As apresentações de 40 mg e 50 mg destinam-se apenas à utilização no enfarte agudo do miocárdio.

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

Categoria de peso corporal do doente (kg)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)	Volume correspondente de solução reconstituída (ml)
< 60	6000	30	6
≥ 60 a < 70	7000	35	7
≥ 70 a < 80	8000	40	8
≥ 80 a < 90	9000	45	9
≥ 90	10 000	50	10

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

#### *Idosos (≥ 75 anos)*

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

#### *População pediátrica*

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

#### Terapêutica adjuvante

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

Para intervenção coronária, consultar a secção 4.4.

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

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

#### Modo de administração

A solução reconstituída tem de ser administrada por via intravenosa e é para utilização imediata. A solução reconstituída é uma solução límpida e incolor a ligeiramente amarela.

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

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

### **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou à gentamicina (um vestígio residual do processo de fabrico). Se, ainda assim, o tratamento com Metalyse for considerado necessário, deverão estar imediatamente disponíveis meios de ressuscitação, em caso de necessidade.

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

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

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

##### Intervenção coronária

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

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

## Hemorragia

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

Foram observadas com maior frequência hemorragias no local da injeção e, ocasionalmente hemorragias genitourinárias e gengivais.

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

- Tensão arterial sistólica > 160 mm Hg, ver secção 4.3
- Doença cerebrovascular
- Hemorragias gastrintestinais ou genitourinárias recentes (durante os últimos 10 dias)
- Elevada possibilidade de trombo do lado esquerdo do coração, p. ex., estenose mitral com fibrilhação auricular
- Qualquer injeção intramuscular recente de que se tenha conhecimento (nos últimos 2 dias)
- Idade avançada, isto é, doentes com mais de 75 anos de idade
- Baixo peso corporal < 60 kg
- Doentes a receber terapêutica anticoagulante oral: a administração de Metalyse poderá ser considerada quando a administração da dose ou o período de tempo decorrido desde a última toma da terapêutica anticoagulante torne improvável a existência de uma eficácia residual e se os resultados do(s) teste(s) de atividade anticoagulante apropriado(s) relativos à medicação em causa revelarem que não há qualquer ação clinicamente relevante no sistema de coagulação (p. ex., INR ≤ 1,3 para antagonistas da vitamina K ou se os resultados de outros testes relevantes para outros anticoagulantes orais estiverem dentro do respetivo limite superior do normal).

## Arritmias

A trombólise coronária poderá dar origem a arritmias associadas à reperfusão. As arritmias de reperfusão podem levar a paragem cardíaca, que pode pôr a vida em risco e pode requerer o uso de terapêuticas antiarrítmicas convencionais. Quando se procede à administração de tenecteplase, recomenda-se que esteja disponível terapêutica antiarrítmica destinada a situações de bradicardia e/ou taquiarritmia ventricular (pacemaker, desfibrilhador).

### Antagonistas da GPIIb/IIIa

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

### Hipersensibilidade / Readministração

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

### População pediátrica

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

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

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

### Fármacos que afetam a coagulação/função plaquetária

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

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

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

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

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

## Amamentação

Desconhece-se se o tenecteplase é excretado no leite humano.

Deve ter-se cuidado ao administrar Metalyse a uma mulher a amamentar e tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação no decurso das primeiras 24 horas subsequentes à administração de Metalyse.

## Fertilidade

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

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não relevante.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

A hemorragia é um efeito indesejável muito frequente, associado à utilização do tenecteplase. O tipo de hemorragia é predominantemente superficial, no local da injeção. Observam-se equimoses com frequência, mas estas não exigem, habitualmente, qualquer ação específica. Foram notificados casos de morte e incapacidade permanente em doentes que desenvolveram acidente vascular cerebral (incluindo hemorragia intracraniana) e outros episódios hemorrágicos graves.

#### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas a seguir apresentadas estão classificadas por frequência e classes de sistemas de órgãos. Os grupos de frequência são definidos de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ ), muito raras ( $< 1/10\ 000$ ), desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

A Tabela 1 apresenta a frequência das reações adversas

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

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

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

Estes acontecimentos cardiovasculares podem ser potencialmente fatais e levar à morte.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

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

## **4.9 Sobredosagem**

### Sintomas

Na eventualidade de sobredosagem pode ocorrer um risco aumentado de hemorragia.

### Terapêutica

No caso de hemorragia grave e prolongada pode ser considerada terapêutica de substituição (plasma, plaquetas), ver também secção 4.4.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: agentes antitrombóticos, enzimas; código ATC: B01A D11

### Mecanismo de ação

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

### Efeitos farmacodinâmicos

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

## Eficácia e segurança clínicas

Dados de permeabilidade dos estudos angiográficos de fase I e II sugerem que o tenecteplase, administrado em bólus intravenoso único a doentes com enfarte agudo do miocárdio, é eficaz na dissolução de coágulos sanguíneos nas artérias relacionadas com o enfarte, sendo o seu efeito dose dependente.

### ASSENT-2

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

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

### ASSENT-4

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

Em números absolutos, todos os componentes do objetivo clínico composto eram a favor do regime com ICP isolada: morte: 6,7% vs. 4,9%  $p = 0,14$ ; choque cardiogénico: 6,3% vs. 4,8%  $p = 0,19$ ; insuficiência cardíaca congestiva: 12,0% vs. 9,2%  $p = 0,06$  respetivamente. Os objetivos secundários, reenfarte e revascularização repetida dos vasos alvo, foram significativamente superiores no grupo pré-tratado com tenecteplase: reenfarte: 6,1% vs. 3,7%  $p = 0,0279$ ; revascularização repetida dos vasos alvo: 6,6% vs. 3,4%  $p = 0,0041$ .

Os seguintes acontecimentos adversos ocorreram mais frequentemente com tenecteplase administrado anteriormente à ICP: hemorragia intracraniana: 1% vs. 0%  $p = 0,0037$ ; acidente vascular cerebral: 1,8% vs. 0%  $p < 0,0001$ ; hemorragias *major*: 5,6% vs. 4,4%  $p = 0,3118$ ; hemorragias *minor*: 25,3% vs. 19,0%  $p = 0,0021$ ; transfusões sanguíneas: 6,2% vs. 4,2%  $p = 0,0873$ ; obstrução abrupta dos vasos: 1,9% vs. 0,1%  $p = 0,0001$ .

### Estudo STREAM

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

A população do estudo consistiu em 1892 doentes distribuídos aleatoriamente por meio de um sistema de resposta de voz interativo. O objetivo primário, uma combinação de morte ou choque cardiogénico ou insuficiência cardíaca congestiva ou reenfarte, no período de 30 dias, foi observado em 12,4% (116/939) dos doentes do braço fármaco-invasivo *versus* 14,3% (135/943) dos doentes do braço de ICP primária (risco relativo de 0,86 (0,68-1,09)).

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

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

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

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

Incidência total de AVC e hemorragia intracraniana

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

\* as incidências em ambos os grupos são as expectáveis em doentes com enfarte do miocárdio agudo com elevação do segmento ST tratados com fibrinolíticos ou ICP primária (tal como observado em estudos anteriores).

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

Após a redução da dose de tenecteplase para metade em doentes com  $\geq 75$  anos, não foram observadas mais ocorrências de hemorragia intracraniana (0 de 97 doentes) (IC 95%: 0,0-3,7) *versus* 8,1% (3 de 37 doentes) (IC 95%: 1,7-21,9) antes da redução da dose. Os limites do intervalo de confiança das incidências observadas antes e após a redução da dose sobrepõem-se.

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

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção e distribuição

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

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

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

### Biotransformação

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

### Eliminação

Após injeção intravenosa única em bólus de tenecteplase a doentes com enfarte agudo do miocárdio, o antigénio do tenecteplase exhibe uma eliminação plasmática bifásica. Não se regista qualquer dependência da dose na depuração do tenecteplase no intervalo de doses terapêuticas. A semivida inicial, dominante, é de  $24 \pm 5,5$  (média  $\pm$  DP) min., o que é 5 vezes superior à do t-PA natural. A semivida terminal é de  $129 \pm 87$  min e a depuração plasmática é de  $119 \pm 49$  ml/min.

Um maior peso corporal resultou num aumento moderado da depuração do tenecteplase e uma idade mais avançada teve como resultado uma ligeira diminuição da depuração. Em geral, as mulheres exibem uma depuração inferior à dos homens, o que pode ser explicado pelo peso normalmente mais baixo das mulheres.

### Linearidade/não linearidade

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

### Compromisso renal e hepático

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

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

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

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

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

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

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

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

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Pó

Arginina  
Ácido fosfórico concentrado  
Polissorbato 20  
Vestígio residual do processo de fabrico: Gentamicina

#### Solvente

Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Metalyse é incompatível com soluções de glucose para perfusão.

### **6.3 Prazo de validade**

#### Prazo de validade da embalagem de venda

3 anos

#### Solução reconstituída:

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

Do ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída deve ser utilizada imediatamente. Caso não seja utilizada de imediato, as condições e tempo de conservação anteriores à sua utilização são da responsabilidade do utilizador, não devendo ser normalmente superiores a 24 horas a 2-8 °C.

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

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

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

##### Metalyse 8000 unidades (40 mg) pó e solvente para solução injetável

Frasco para injetáveis de vidro tipo I de 20 ml, com uma rolha de borracha cinzenta revestida (B2-42) e uma cápsula de fecho tipo “*flip-off*” com o pó para solução injetável. Cada frasco para injetáveis contém 40 mg de tenecteplase.

Seringa de plástico de 10 ml pré-cheia com 8 ml de solvente.

Adaptador estéril para frasco para injetáveis.

##### Metalyse 10 000 unidades (50 mg) pó e solvente para solução injetável

Frasco para injetáveis de vidro tipo I de 20 ml, com uma rolha de borracha cinzenta revestida (B2-42) e uma cápsula de fecho tipo “*flip-off*” com o pó para solução injetável. Cada frasco para injetáveis contém 50 mg de tenecteplase.

Seringa de plástico de 10 ml pré-cheia com 10 ml de solvente.

Adaptador estéril para frasco para injetáveis.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Metalyse deve ser reconstituído através da adição do volume completo de solvente contido na seringa pré-cheia ao frasco para injetáveis contendo o pó para solução injetável.

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

Categoria de peso corporal do doente (kg)	Volume de solução reconstituída (ml)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)
< 60	6	6000	30
≥ 60 a < 70	7	7000	35
≥ 70 a < 80	8	8000	40
≥ 80 a < 90	9	9000	45
≥ 90	10	10 000	50

2. Verificar se a cápsula de fecho do frasco para injetáveis se encontra ainda intacta.
3. Remover a cápsula de fecho tipo “*flip-off*” do frasco para injetáveis.
4. Abrir a parte superior do adaptador para frasco para injetáveis. Remover a tampa de proteção da seringa pré-cheia com o solvente. A seguir, enroscar imediatamente a seringa pré-cheia no adaptador do frasco para injetáveis, apertando bem, e perfurar o centro da rolha do frasco para injetáveis com o espigão do adaptador para frasco para injetáveis.
5. Adicionar o solvente ao frasco para injetáveis, premindo lentamente o êmbolo da seringa de modo a evitar que se forme espuma.
6. Manter a seringa encaixada no adaptador para frasco para injetáveis e reconstituir agitando suavemente.
7. A solução injetável reconstituída resulta numa solução límpida, incolor a amarelo-pálido. Apenas deve ser utilizada uma solução límpida sem partículas.
8. Imediatamente antes da administração da solução, inverter o frasco para injetáveis com a

- seringa ainda acoplada, de modo a que a seringa fique por baixo do frasco para injetáveis.
9. Transferir o volume adequado de Metalyse solução reconstituída para a seringa, com base no peso corporal do doente.
  10. Desenroscar a seringa do adaptador para frasco para injetáveis.
  11. Uma via intravenosa preexistente pode ser utilizada para a administração de Metalyse apenas em solução de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%). Não deve ser adicionado qualquer outro medicamento à solução injetável.
  12. Metalyse deve ser administrado ao doente por via intravenosa, durante cerca de 10 segundos. Este medicamento não deve ser administrado através de uma linha que contenha glucose, uma vez que Metalyse é incompatível com a solução de glucose.
  13. A linha deve ser irrigada após a injeção de Metalyse para uma administração correta.
  14. Qualquer solução reconstituída não utilizada deve ser eliminada.

Alternativamente, a reconstituição pode ser efetuada com uma agulha em vez do adaptador do frasco incluído.

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

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

Metalyse 8000 unidades (40 mg) pó e solvente para solução injetável

EU/1/00/169/005

Metalyse 10 000 unidades (50 mg) pó e solvente para solução injetável

EU/1/00/169/006

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

Data da primeira autorização: 23 de fevereiro de 2001

Data da última renovação: 23 de fevereiro de 2006

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Metalyse 5000 unidades (25 mg) pó para solução injetável

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Metalyse 5000 unidades (25 mg) pó para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 5000 unidades (25 mg) de tenecteplase.

A solução reconstituída contém 1000 unidades (5 mg) de tenecteplase por ml.

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Pó para solução injetável.

O pó é branco a esbranquiçado.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Metalyse é indicado em adultos para o tratamento trombolítico do acidente vascular cerebral isquémico agudo (AVC isquémico agudo) nas 4,5 horas desde o último momento em que se teve conhecimento de que estava bem e após exclusão de hemorragia intracraniana.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

Metalyse tem de ser prescrito por médicos com experiência em cuidados neurovasculares e na utilização de terapêutica trombolítica, com acesso a equipamento que permita a monitorização da mesma, ver secção 4.4.

A terapêutica com Metalyse tem de ser iniciada tão cedo quanto possível e não mais do que 4,5 horas desde o último momento em que se teve conhecimento de que estava bem e após exclusão de hemorragia intracraniana através de técnicas de imagiologia apropriadas; ver secção 4.4. O efeito do tratamento é dependente do tempo, portanto, um tratamento mais precoce aumenta a probabilidade de um resultado favorável.

Deve escolher-se cuidadosamente a apresentação apropriada do medicamento tenecteplase e de acordo com a indicação. A apresentação de 25 mg de tenecteplase destina-se apenas à utilização no AVC isquémico agudo.

Metalyse deve ser administrado com base no peso corporal, com uma dose única máxima de

5000 unidades (25 mg de tenecteplase) para a indicação do AVC isquémico agudo.

O benefício-risco do tratamento com tenecteplase deve ser cuidadosamente avaliado em doentes com um peso de 50 kg ou menos devido à existência limitada de dados.

O volume necessário para administrar a dose total correta pode ser calculado através do seguinte esquema:

Categoria de peso corporal do doente (kg)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)	Volume correspondente de solução reconstituída (ml)
< 60	3000	15,0	3,0
≥ 60 a < 70	3500	17,5	3,5
≥ 70 a < 80	4000	20,0	4,0
≥ 80 a < 90	4500	22,5	4,5
≥ 90	5000	25,0	5,0

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

#### *Idosos (> 80 anos)*

Metalyse deve ser administrado com precaução nos idosos (> 80 anos) devido ao risco aumentado de hemorragia (ver informação sobre hemorragia na secção 4.4).

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Metalyse em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Terapêutica adjuvante

A segurança e a eficácia deste regime com a administração concomitante de heparina ou de inibidores da agregação plaquetária, como o ácido acetilsalicílico, durante as primeiras 24 horas após o tratamento com Metalyse não foram suficientemente investigadas. Por conseguinte, deve evitar-se a administração de heparina intravenosa ou de inibidores da agregação plaquetária, como o ácido acetilsalicílico, nas primeiras 24 horas após o tratamento com Metalyse devido a um aumento do risco hemorrágico.

Se for necessária heparina para outras indicações, a dose não deve exceder 10 000 UI por dia, administrada por via subcutânea.

#### Modo de administração

A solução reconstituída tem de ser administrada por via intravenosa e é para utilização imediata. A solução reconstituída é uma solução límpida e incolor a ligeiramente amarela.

A dose necessária tem de ser administrada através de um bólus intravenoso único durante um período de, aproximadamente, 5 a 10 segundos.

Os frascos para injetáveis de 40 mg e 50 mg não se destinam a ser utilizados no AVC isquémico agudo. Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou à gentamicina (um vestígio residual do processo de fabrico).

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

- Perturbação hemorrágica significativa quer presente, quer nos últimos 6 meses
- Doentes com anticoagulação eficaz (p. ex., INR > 1,3) (queira ver secção 4.4, subsecção “Hemorragia”)
- História conhecida ou suspeita de hemorragia intracraniana
- Sintomas sugestivos de hemorragia subaracnoideia, mesmo que a TAC esteja normal
- Acidente vascular cerebral (AVC) grave avaliado clinicamente (p. ex., NIHSS > 25) e/ou por técnicas de imagiologia apropriadas
- Acidente vascular cerebral isquémico agudo sem défice neurológico incapacitante, ou sintomas que melhoram rapidamente antes do início da injeção
- Qualquer história de lesão do sistema nervoso central (isto é, neoplasia, aneurisma, cirurgia intracraniana ou espinal)
- Diátese hemorrágica conhecida
- Hipertensão arterial grave não controlada
- Grandes cirurgias, biópsia de um órgão parenquimatoso, ou traumatismo significativo durante os últimos 2 meses
- Traumatismo craniano recente
- Ressuscitação cardiopulmonar prolongada (> 2 minutos) durante as 2 últimas semanas
- Pericardite aguda e/ou endocardite bacteriana subaguda
- Pancreatite aguda
- Alteração hepática grave, incluindo insuficiência hepática, cirrose, hipertensão portal (varizes esofágicas) e hepatite ativa
- Úlcera péptica ativa
- Aneurisma arterial e malformação arterio/venosa conhecida
- Neoplasia com elevado risco hemorrágico
- Sintomas de ataque isquémico com início mais de 4,5 horas antes da injeção ou sintomas para os quais a hora de início é desconhecida e pode ser há mais de 4,5 horas
- Convulsão no início do AVC
- Administração de heparina nas 48 horas anteriores e um tempo de tromboplastina superior ao limite superior do normal para o laboratório
- Doentes com história de AVC anterior e diabetes concomitante
- AVC anterior nos últimos 3 meses
- Contagem de plaquetas inferior a 100 000/mm<sup>3</sup>
- Pressão arterial sistólica > 185 mmHg ou diastólica > 110 mmHg, ou tratamento agressivo (farmacoterapia intravenosa) necessário para reduzir a tensão arterial para estes limites
- Glicemia < 50 mg/dl ou > 400 mg/dl (< 2,8 mM ou > 22,2 mM)

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

A terapêutica trombolítica requer monitorização adequada. Metalyse só deve ser utilizado com o envolvimento e acompanhamento de médicos com formação e experiência em cuidados neurovasculares e na utilização de terapêuticas trombolíticas, com acesso a equipamento que permita a monitorização da mesma. Para verificar a indicação do tratamento, podem ser consideradas medidas de diagnóstico remotas, conforme apropriado; ver secções 4.1 e 4.2.

## Hemorragia

A complicação registada com maior frequência no decurso da terapêutica com tenecteplase é a hemorragia. A administração concomitante de outras substâncias ativas que afetam a coagulação ou a função plaquetária (p. ex., heparina) poderá contribuir para a hemorragia; ver secções 4.2 e 4.3. Dado que no decurso da terapêutica com tenecteplase se observa lise da fibrina, poderá ocorrer hemorragia num local de punção recente. Por conseguinte, a terapêutica trombolítica exige uma atenção cuidadosa a todos os potenciais locais de hemorragia (entre eles locais de introdução de cateteres, locais de punção arterial e venosa, locais de desbridamento e locais de punção por agulha). Durante o tratamento com tenecteplase, deverá evitar-se a utilização de cateteres rígidos, bem como a administração de injeções intramusculares e uma manipulação desnecessária do doente.

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

Nas seguintes condições, os riscos da terapêutica com tenecteplase podem aumentar, devendo ser avaliados em relação aos benefícios antecipados:

- Injeção intramuscular recente ou pequenos traumas recentes, punções de vasos importantes ou massagem cardíaca para ressuscitação
- Condições com um aumento do risco de hemorragia não mencionadas na secção 4.3
- Baixo peso corporal < 60 kg
- Doentes a receberem terapêutica anticoagulante oral: a administração de Metalyse poderá ser considerada quando o(s) teste(s) apropriado(s) revelarem que não existe qualquer ação clinicamente relevante no sistema de coagulação (p. ex., INR  $\leq$  1,3 para antagonistas da vitamina K ou se os resultados de outros testes relevantes para outros anticoagulantes orais estiverem dentro do respetivo limite superior do normal); ver secção 4.3.

A hemorragia intracerebral representa a principal reação adversa no tratamento do AVC isquémico agudo (até 19 % dos doentes sem qualquer aumento da morbidade ou mortalidade global). O risco de hemorragia intracraniana em doentes com AVC isquémico agudo poderá aumentar com a utilização de Metalyse.

Isto aplica-se, em particular, nos seguintes casos:

- todas as situações que envolvem um elevado risco de hemorragia, incluindo aquelas listadas na secção 4.3
- última vez até ao tratamento desde o último momento em que se teve conhecimento de que estava bem. Por conseguinte, a administração de Metalyse não deve ser atrasada
- doentes pré-tratados com ácido acetilsalicílico (AAS) poderão apresentar um maior risco de hemorragia intracerebral, em particular, se o tratamento com Metalyse for atrasado
- em comparação com doentes mais jovens, os doentes com uma idade avançada (mais de 80 anos) poderão ter um desfecho menos bem-sucedido, independentemente do tratamento, e poderão ter um risco acrescido de hemorragia intracerebral quando submetidos a trombólise. Em geral, o benefício-risco da trombólise em doentes com uma idade avançada continua a ser positivo. A trombólise em doentes com AVC isquémico agudo deve ser avaliada com base no perfil benefício-risco individual.

O tratamento não pode ser iniciado mais de 4,5 horas após o último momento em que se teve conhecimento de que estava bem devido a uma razão benefício-risco desfavorável, principalmente com base no seguinte:

- os efeitos positivos do tratamento diminuem ao longo do tempo
- em particular em doentes com tratamento anterior com AAS, a taxa de mortalidade aumenta
- aumento do risco hemorragia sintomática.

#### Monitorização da tensão arterial

É necessário proceder-se à monitorização da TA até 24 horas após o tratamento com tenecteplase; recomenda-se terapêutica anti-hipertensora intravenosa, se a TA sistólica > 180 mmHg ou a TA diastólica > 105 mmHg.

#### Grupos especiais com um benefício/risco reduzido

A razão benefício/risco é considerada menos favorável em doentes que tiveram um AVC anterior ou naqueles com diabetes não controlada conhecida, mas continua a ser positiva nestes doentes.

Em doentes com AVC, a probabilidade de um desfecho favorável diminui à medida que aumenta o período de tempo entre o início dos sintomas e o tratamento trombolítico, com o aumento da idade, com a maior gravidade do AVC e com níveis elevados de glicemia aquando da hospitalização, enquanto que a probabilidade de incapacidade grave e morte ou de hemorragia intracraniana sintomática aumenta, independentemente do tratamento.

#### Edema cerebral

A reperfusão da área isquémica poderá induzir edema cerebral na zona que sofreu enfarte.

#### Hipersensibilidade / Readministração

As reações de hipersensibilidade mediadas pelo sistema imunitário, associadas com a administração de Metalyse, podem ser causadas pela substância ativa tenecteplase, pela gentamicina (um resíduo vestigial do processo de fabrico) ou por qualquer um dos excipientes; ver secções 4.3 e 6.1.

Após o tratamento, não foi observada qualquer formação sustentada de anticorpos contra o tenecteplase. No entanto, não existe qualquer experiência sistemática relativa à readministração de tenecteplase.

Existe também um risco de reações de hipersensibilidade mediadas por mecanismos não imunológicos.

O angioedema representa a reação de hipersensibilidade notificada com maior frequência com Metalyse. Este risco poderá ser potenciado na indicação AVC isquémico agudo e/ou pelo tratamento concomitante com inibidores da ECA. Os doentes tratados com Metalyse devem ser monitorizados para despistar angioedema durante e até 24 h após a administração.

Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade grave (p. ex. angioedema), deve iniciar-se tratamento apropriado imediatamente. Isto poderá incluir intubação.

#### População pediátrica

Não existem dados de segurança e eficácia em crianças com menos de 18 anos de idade com Metalyse. Por conseguinte, Metalyse não é recomendado para utilização em crianças com menos de 18 anos de idade.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos formais de interação com Metalyse e outros medicamentos habitualmente administrados a doentes com AVC isquémico agudo.

### Fármacos que afetam a coagulação/função plaquetária

Os medicamentos que afetam a coagulação, ou os que alteram a função plaquetária, podem aumentar o risco de hemorragia antes, durante ou após a terapêutica com tenecteplase e devem ser evitados durante as primeiras 24 horas após o tratamento do AVC isquêmico agudo; ver secção 4.3.

### Inibidores da ECA

O tratamento concomitante com inibidores da ECA poderá potenciar o risco de aparecimento de uma reação de hipersensibilidade; ver secção 4.4.

Ensaio aleatorizados académicos, publicados, que envolveram mais de 2000 doentes tratados com tenecteplase, não revelaram quaisquer interações clinicamente relevantes com outros medicamentos frequentemente utilizados em doentes com AVC isquêmico agudo.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

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

É necessário avaliar os benefícios do tratamento relativamente aos potenciais riscos durante a gravidez.

### Amamentação

Desconhece-se se o tenecteplase é excretado no leite humano. Deve ter-se cuidado ao administrar Metalyse a uma mulher a amamentar e tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação no decurso das primeiras 24 horas subsequentes à administração de Metalyse.

### Fertilidade

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

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não relevante.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

A hemorragia é o efeito indesejável mais frequente, associado à utilização do tenecteplase. O tipo de hemorragia pode ser superficial no local da injeção ou interna em qualquer local ou cavidade corporal. Foram notificados casos de morte e incapacidade permanente em doentes que desenvolveram episódios hemorrágicos.

### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas a seguir apresentadas estão classificadas por frequência e classes de sistemas de

órgãos. Os grupos de frequência são definidos de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ ), muito raras ( $< 1/10\ 000$ ), desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Com exceção da ocorrência da RAM arritmias de reperfusão na indicação enfarte agudo do miocárdio e a frequência da RAM hemorragia intracraniana na indicação AVC isquêmico agudo, não existe razão médica para presumir que o perfil de segurança de Metalyse na indicação AVC isquêmico agudo é diferente do perfil na indicação enfarte agudo do miocárdio.

A Tabela 1 apresenta a frequência das reações adversas

Classe de sistema de órgãos	Reação adversa
Doenças do sistema imunitário	
Raras	Reação do tipo anafilactoide (incluindo erupção cutânea, urticária, broncospasmo, edema da laringe)
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Hemorragia intracraniana (tal como hemorragia cerebral, hematoma cerebral, acidente vascular cerebral hemorrágico, acidente vascular cerebral com transformação hemorrágica, hematoma intracraniano, hemorragia subaracnoidea) incluindo sintomas associados, como sonolência, afasia, hemiparesia, convulsões
Afeções oculares	
Pouco frequentes	Hemorragia ocular
Cardiopatias	
Raras	Hemopericárdio
Vasculopatias	
Muito frequentes	Hemorragia
Raras	Embolismo (embolismo trombótico)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Frequentes	Epistaxe
Raras	Hemorragia pulmonar
Doenças gastrointestinais	
Frequentes	Hemorragia gastrointestinal (tal como hemorragia gástrica, úlcera gástrica hemorrágica, hemorragia retal, hematêmese, melenas, hemorragia oral)
Pouco frequentes	Hemorragia retroperitoneal (tal como hematoma retroperitoneal)
Desconhecida	Náuseas, vômitos
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	Equimoses
Doenças renais e urinárias	
Frequentes	Hemorragia urogenital (tal como hematúria, hemorragia do trato urinário)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Hemorragia no local de injeção, hemorragia no local de punção
Exames complementares de diagnóstico	
Raras	Diminuição da pressão arterial
Desconhecida	Aumento da temperatura corporal
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Desconhecida	Síndrome de embolia gorda que pode conduzir às correspondentes consequências nos órgãos envolvidos
Procedimentos cirúrgicos e médicos	
Desconhecida	Transfusão

### Notificação de suspeitas de reações adversas

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

## **4.9 Sobredosagem**

### Sintomas

Na eventualidade de sobredosagem pode ocorrer um risco aumentado de hemorragia.

### Terapêutica

No caso de hemorragia grave e prolongada pode ser considerada terapêutica de substituição (plasma, plaquetas), ver também secção 4.4.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: agentes antitrombóticos, enzimas; código ATC: B01A D11

### Mecanismo de ação

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

### Efeitos farmacodinâmicos

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

### Eficácia e segurança clínicas

#### Estudo AcT

O ensaio de Alteplase em Comparação com Tenecteplase (AcT) foi concebido como um ensaio pragmático, prospetivo, aleatorizado, controlado, aberto, com base num registo, tendo os parâmetros de avaliação de tenecteplase intravenoso vs. alteplase intravenoso sido avaliados em ocultação para fornecer evidência de que o tenecteplase não é inferior ao alteplase em doentes com AVC isquémico agudo, nas 4,5 h após o último momento em que se teve conhecimento de que estava bem, e de outro modo elegível para a trombólise intravenosa, conforme as normas orientadoras atuais. O ensaio atingiu o seu desfecho primário ao demonstrar uma não inferioridade com tenecteplase 0,25 mg/kg (max. 25 mg) vs alteplase 0,9 mg/kg (max. 90 mg): 296 (36,9%) em 802 doentes no grupo do tenecteplase e 266 (34,8%) em 765 doentes no grupo do alteplase tiveram uma pontuação mRS de 0-1 aos

90-120 dias (diferença no risco não ajustada de 2,1% [IC 95% - 2,6 a 6,9]. Os resultados nas populações com mITT e mPP foram semelhantes.

Os resultados de segurança chave foram hemorragia intracerebral sintomática, angioedema orolingual e hemorragia extracraniana com necessidade de transfusão de sangue, a ocorrerem todos no período de 24 h após a administração do trombolítico, e mortalidade devido a todas as causas aos 90 dias.

Não se observaram quaisquer diferenças significativas na taxa de hemorragia intracerebral sintomática de 24 h. As taxas de hemorragias intracranianas definidas por imagiologia (avaliadas em ocultação em relação ao estado dos sintomas e alocação do tratamento) não revelaram qualquer diferença entre os dois grupos e as taxas de hematomas parenquimatosos do tipo 2 definidos por imagiologia (i.e., hematoma que ocupa  $\geq 30\%$  do enfarte com um efeito de massa óbvio) foram semelhantes às taxas de hemorragia intracerebral sintomática observadas no ensaio. Não se observaram quaisquer diferenças significativas na taxa de mortalidade aos 90 dias, 90 dias após o tratamento. O angioedema orolingual e a hemorragia periférica com necessidade de transfusão de sangue foram raros e semelhantes em ambos os grupos (ver Tabela 2).

Tabela 2. Incidência dos resultados de segurança chave nos grupos do tenecteplase e do alteplase.

	Grupo do tenecteplase	Grupo do alteplase	Diferença do risco (IC 95%)
Hemorragia intracerebral sintomática às 24 h	27/800 (3,4%)	24/763 (3,2%)	0,2 (-1,5 a 2,0)
Hemorragia intracraniana identificada por imagiologia	154/800 (19,3%)	157/763 (20,6%)	-1,3 (-5,3 a 2,6)
Hemorragia extracraniana com necessidade de transfusões de sangue	6/800 (0,8%)	6/763 (0,8%)	0,0 (-0,9 a 0,8)
Morte no período de 90 dias após a aleatorização (n = 1554)	122/796 (15,3%)	117/758 (15,4%)	-0,1 (-3,7 a 3,5)
Angioedema orolingual	9/800 (1,1%)	9/763 (1,2%)	-0,1 (-1,1 a 1,0)
Hematoma parenquimatoso do tipo 2 (hematoma que ocupa $\geq 30\%$ do enfarte com um efeito de massa óbvio)	21/800 (2,6%)	18/763 (2,4%)	0,3 (-1,3 a 1,8)

#### Estudo EXTEND-IA TNK

O EXTEND-IA TNK foi concebido para avaliar se o tenecteplase é não inferior ao alteplase em atingir reperusão no angiograma inicial, quando administrado no período de 4,5 h após o início do AVC isquêmico em doentes programados para serem submetidos a terapêutica endovascular.

Os doentes com AVC isquêmico com oclusão da artéria carótida interna, basilar ou cerebral média, e que eram elegíveis para serem submetidos a trombectomia, foram aleatorizados para receber tenecteplase 0,25 mg/kg ou alteplase 0,9 mg/kg no período de 4,5 h após o início dos sintomas. Cada grupo de tratamento tinha 101 doentes. O resultado primário foi a reperusão de mais de 50% do território isquêmico envolvido ou uma ausência de trombos recuperáveis na altura da avaliação angiográfica inicial. Testou-se a não inferioridade do tenecteplase, seguida da superioridade.

O resultado primário ocorreu em 22% dos doentes tratados com tenecteplase vs. 10% daqueles tratados com alteplase (diferença na incidência, 12%; IC 95% 2; 21; razão de incidência, 2,2; IC 95% 1,1; 4,4).

Os resultados secundários incluíram a pontuação mRS aos 90 dias.

A proporção de mRS de 0-1 aos 90 dias foi de 51% para o grupo do tenecteplase e de 43% para o grupo do alteplase (razão de incidência ajustada, 1,2; IC 95% 0,9 a 1,6).

A HIC ocorreu em 1% dos doentes em cada grupo. Ocorreram 10 mortes (10%) no grupo do tenecteplase e 18 (18%) no grupo do alteplase, o que não foi significativo na análise de regressão logística pré-especificada. A maior parte das mortes estavam relacionadas com a progressão do AVC *major* (9 no grupo do tenecteplase e 14 no grupo do alteplase). O tenecteplase 0,25 mg/kg apresentou um perfil de segurança semelhante em comparação com o alteplase 0,9 mg/kg.

Vários estudos não intervencionais compararam o tenecteplase (0,25 mg/kg) *versus* o alteplase (0,9 mg/kg) no AVC isquémico agudo, com ou sem oclusão de grandes vasos (OGV), no período de 4,5 horas após o início dos sintomas. Estes estudos observacionais reportaram estimativas ajustadas (ou com correspondência da pontuação de propensão), incluíram no total > 2900 doentes com AVC isquémico agudo (de estudos com mais de 100 doentes tratados com tenecteplase) e reportaram um perfil de segurança e eficácia semelhante, consistente, do tenecteplase em comparação com o alteplase.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção e distribuição

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

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

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

### Biotransformação

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

### Eliminação

Após injeção intravenosa única em bólus de tenecteplase a doentes com enfarte agudo do miocárdio, o antigénio do tenecteplase exhibe uma eliminação plasmática bifásica. Não se regista qualquer dependência da dose na depuração do tenecteplase no intervalo de doses terapêuticas. A semivida inicial, dominante, é de  $24 \pm 5,5$  (média ± DP) min., o que é 5 vezes superior à do t-PA natural. A semivida terminal é de  $129 \pm 87$  min e a depuração plasmática é de  $119 \pm 49$  ml/min.

Um maior peso corporal resultou num aumento moderado da depuração do tenecteplase e uma idade mais avançada teve como resultado uma ligeira diminuição da depuração. Em geral, as mulheres exibem uma depuração inferior à dos homens, o que pode ser explicado pelo peso normalmente mais baixo das mulheres.

### Linearidade/não linearidade

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

## Compromisso renal e hepático

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

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

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

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

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

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

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

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

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Arginina  
Ácido fosfórico concentrado  
Polissorbato 20  
Vestígio residual do processo de fabrico: Gentamicina

### **6.2 Incompatibilidades**

Metalyse é incompatível com soluções de glucose para perfusão.

### **6.3 Prazo de validade**

#### Prazo de validade da embalagem de venda

3 anos

### Solução reconstituída:

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

Do ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída deve ser utilizada imediatamente. Caso não seja utilizada de imediato, as condições e tempo de conservação anteriores à sua utilização são da responsabilidade do utilizador, não devendo ser normalmente superiores a 24 horas a 2-8 °C.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

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

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

##### Metalyse 5000 unidades (25 mg) pó para solução injetável

Frasco para injetáveis de vidro transparente de 10 ml, com uma rolha de borracha cinzenta revestida (B2-44) e uma cápsula de fecho frisada com o pó para solução injetável. Cada frasco para injetáveis contém 25 mg de tenecteplase.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Metalyse deve ser reconstituído através da adição de 5 ml de água para preparações injetáveis estéril ao frasco para injetáveis contendo o pó para solução injetável, utilizando uma agulha e seringa (não fornecidas na embalagem).

1. Remover a cápsula de fecho frisada do frasco para injetáveis.
2. Encher uma seringa com 5 ml de água para preparações injetáveis estéril e perfurar o centro da rolha do frasco para injetáveis com a agulha.
3. Adicionar toda a água para preparações injetáveis estéril ao frasco para injetáveis, premindo lentamente o êmbolo da seringa de modo a evitar que se forme espuma.
4. Manter a seringa encaixada no frasco para injetáveis e reconstituir agitando suavemente.
5. A solução injetável reconstituída resulta numa solução límpida, incolor a amarelo-pálido. Apenas deve ser utilizada uma solução límpida sem partículas.
6. Imediatamente antes da administração da solução, inverter o frasco para injetáveis com a seringa ainda acoplada, de modo a que a seringa fique por baixo do frasco para injetáveis.
7. Transferir o volume adequado de Metalyse solução reconstituída para a seringa, com base no peso corporal do doente.

Categoria de peso corporal do doente (kg)	Volume da solução reconstituída (ml)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)
< 60	3,0	3 000	15,0
≥ 60 a < 70	3,5	3 500	17,5
≥ 70 a < 80	4,0	4 000	20,0
≥ 80 a < 90	4,5	4 500	22,5
≥ 90	5,0	5 000	25,0

8. Uma via intravenosa preexistente pode ser utilizada para a administração de Metalyse apenas em solução de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%). Não deve ser adicionado qualquer outro medicamento à solução injetável.
9. Metalyse deve ser administrado ao doente por via intravenosa, durante cerca de 5 a 10 segundos. Este medicamento não deve ser administrado através de uma linha que contenha glucose, uma vez que Metalyse é incompatível com a solução de glucose.
10. A linha deve ser irrigada após a injeção de Metalyse para uma administração correta.
11. Qualquer solução reconstituída não utilizada deve ser eliminada.

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

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

EU/1/00/169/007

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

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

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## **ANEXO II**

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

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

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

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

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

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

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

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

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

Não aplicável.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Metalyse 8000 U (40 mg)  
pó e solvente para solução injetável  
tenecteplase

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

Cada frasco para injetáveis contém 8000 unidades (40 mg) de tenecteplase.  
Cada seringa pré-cheia contém 8 ml de solvente.  
A solução reconstituída contém 1000 unidades (5 mg) de tenecteplase por ml.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Pó: arginina, ácido fosfórico concentrado, polissorbato 20  
Vestígio residual do processo de fabrico: Gentamicina  
Solvente: água para preparações injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e solvente para solução injetável

1 frasco para injetáveis de pó para solução injetável  
1 seringa pré-cheia de solvente  
1 adaptador estéril para frasco para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa, após reconstituição com 8 ml de solvente

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Siga cuidadosamente as instruções de utilização. Se não o fizer, poderá ser administrada uma dose de Metalyse maior do que a desejada.

## 8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

## 9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30 °C.

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

## 10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

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

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

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

EU/1/00/169/005

## 13. NÚMERO DO LOTE

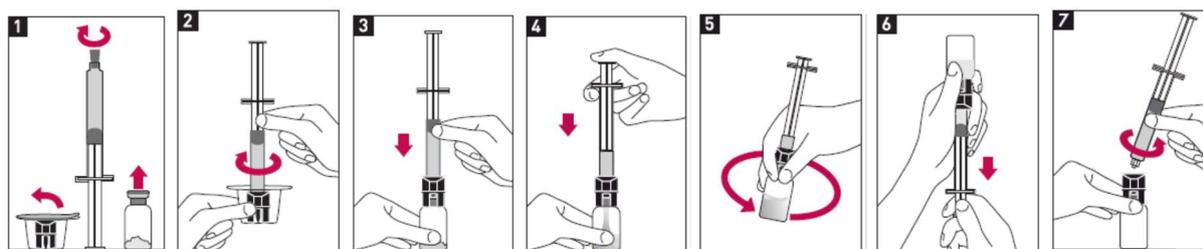
Lote

## 14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

## 15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Indicações a incluir no lado interno da tampa da caixa, em forma de um pictograma

### Instruções de utilização



- 1 Abrir a parte superior do adaptador para frasco para injetáveis. Remover a tampa de proteção da seringa. Remover a cápsula de fecho tipo “flip-off” do frasco para injetáveis.
- 2 Enroscar bem a seringa pré-cheia no adaptador para frasco para injetáveis.

- 3 Perfurar o centro da rolha do frasco para injetáveis com o espigão do adaptador para frasco para injetáveis.
- 4 Adicionar a água para preparações injetáveis, premindo lentamente o êmbolo da seringa de modo a evitar que se forme espuma.
- 5 Manter a seringa encaixada no frasco para injetáveis e reconstituir agitando suavemente.
- 6 Inverter o frasco para injetáveis/seringa e transferir o volume adequado da solução para a seringa, de acordo com as instruções posológicas.
- 7 Desenroscar a seringa do adaptador para frasco para injetáveis. A solução está agora pronta para injeção intravenosa em bólus.

## 16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****RÓTULO PARA FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Metalyse 8000 U (40 mg)  
pó para solução injetável  
tenecteplase

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

Cada frasco para injetáveis contém 8000 unidades (40 mg) de tenecteplase.  
A solução reconstituída contém 1000 unidades (5 mg) de tenecteplase por ml.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Arginina, ácido fosfórico concentrado, polissorbato 20  
Vestígio residual do processo de fabrico: gentamicina

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução injetável

1 frasco para injetáveis de pó para solução injetável

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intravenosa, após reconstituição com 8 ml de solvente

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS****7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

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

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

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

EU/1/00/169/005

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Não aplicável.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

Não aplicável.

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

**RÓTULO DA SERINGA PARA SOLVENTE**

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

Solvente para Metalyse 8000 U (40 mg), via intravenosa após a reconstituição

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

8 ml de água para preparações injetáveis

**6. OUTROS**

Após a reconstituição, para doentes com um peso corporal (kg):

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Metalyse 10 000 U (50 mg)  
pó e solvente para solução injetável  
tenecteplase

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

Cada frasco para injetáveis contém 10 000 unidades (50 mg) de tenecteplase.  
Cada seringa pré-cheia contém 10 ml de solvente.  
A solução reconstituída contém 1000 unidades (5 mg) de tenecteplase por ml.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Pó: arginina, ácido fosfórico concentrado, polissorbato 20  
Vestígio residual do processo de fabrico: Gentamicina  
Solvente: água para preparações injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e solvente para solução injetável

1 frasco para injetáveis de pó para solução injetável  
1 seringa pré-cheia de solvente  
1 adaptador estéril para frasco para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa, após reconstituição com 10 ml de solvente

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Siga cuidadosamente as instruções de utilização. Se não o fizer, poderá ser administrada uma dose de Metalyse maior do que a desejada.

## 8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

## 9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30 °C.

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

## 10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

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

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

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

EU/1/00/169/006

## 13. NÚMERO DO LOTE

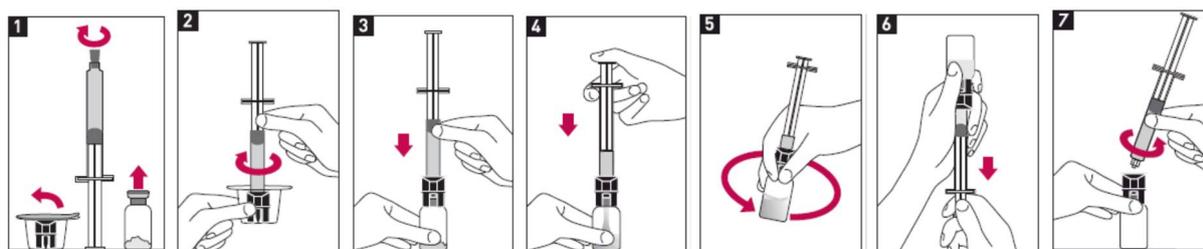
Lote

## 14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

## 15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Indicações a incluir no lado interno da tampa da caixa, em forma de um pictograma

### Instruções de utilização



- 1 Abrir a parte superior do adaptador para frasco para injetáveis. Remover a tampa de proteção da seringa. Remover a cápsula de fecho tipo “flip-off” do frasco para injetáveis.
- 2 Enroscar bem a seringa pré-cheia no adaptador para frasco para injetáveis.

- 3 Perfurar o centro da rolha do frasco para injetáveis com o espigão do adaptador para frasco para injetáveis.
- 4 Adicionar a água para preparações injetáveis, premindo lentamente o êmbolo da seringa de modo a evitar que se forme espuma.
- 5 Manter a seringa encaixada no frasco para injetáveis e reconstituir agitando suavemente.
- 6 Inverter o frasco para injetáveis/seringa e transferir o volume adequado da solução para a seringa, de acordo com as instruções posológicas.
- 7 Desenroscar a seringa do adaptador para frasco para injetáveis. A solução está agora pronta para injeção intravenosa em bólus.

## 16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****RÓTULO PARA FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Metalyse 10 000 U (50 mg)  
pó para solução injetável  
tenecteplase

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

Cada frasco para injetáveis contém 10 000 unidades (50 mg) de tenecteplase.  
A solução reconstituída contém 1000 unidades (5 mg) de tenecteplase por ml.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Arginina, ácido fosfórico concentrado, polissorbato 20  
Vestígio residual do processo de fabrico: gentamicina

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e solvente para solução injetável

1 frasco para injetáveis de pó para solução injetável

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intravenosa, após reconstituição com 10 ml de solvente

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS****7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

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

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

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

EU/1/00/169/006

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Não aplicável.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

Não aplicável.

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

**RÓTULO DA SERINGA PARA SOLVENTE**

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

Solvente para Metalyse 10 000 U (50 mg), via intravenosa após a reconstituição

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

10 ml de água para preparações injetáveis

**6. OUTROS**

Após a reconstituição, para doentes com um peso corporal (kg):

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Metalyse 5000 U (25 mg)  
pó para solução injetável  
tenecteplase

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

Cada frasco para injetáveis contém 5000 unidades (25 mg) de tenecteplase e arginina, ácido fosfórico concentrado, polissorbato 20.  
A solução reconstituída contém 1000 unidades (5 mg) de tenecteplase por ml.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Vestígio residual do processo de fabrico: Gentamicina

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução injetável

1 frasco para injetáveis de pó para solução injetável

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via IV, após reconstituição com 5 ml de água para preparações injetáveis estéril

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Siga cuidadosamente as instruções de utilização. Se não o fizer, poderá ser administrada uma dose de Metalyse maior do que a desejada.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30 °C.

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

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

EU/1/00/169/007

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

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

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

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

Metalyse 5000 U (25 mg)  
pó para solução injetável  
tenecteplase

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Via IV após reconstituição com 5 ml de água para preparações injetáveis

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1 frasco para injetáveis de pó para solução injetável

**6. OUTROS**

Manter o recipiente na embalagem exterior para proteger da luz.

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

**Metalyse 8000 unidades (40 mg) pó e solvente para solução injetável**  
**Metalyse 10 000 unidades (50 mg) pó e solvente para solução injetável**  
tenecteplase

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

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

### **O que contém este folheto:**

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

#### **1. O que é Metalyse e para que é utilizado**

Metalyse é um pó e solvente para solução injetável.

Metalyse pertence a um grupo de medicamentos denominados agentes trombolíticos. Estes medicamentos ajudam a dissolver os coágulos sanguíneos. O tenecteplase é um ativador do plasminogénio recombinante, específico para a fibrina.

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

#### **2. O que precisa de saber antes de receber Metalyse**

**Metalyse não será receitado nem administrado pelo seu médico**

- se já teve uma reação alérgica súbita e potencialmente fatal (hipersensibilidade grave) ao tenecteplase, a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6) ou à gentamicina (um vestígio residual do processo de fabrico). Se, apesar disso, o tratamento com Metalyse for considerado necessário, deverá ser possível aceder imediatamente a meios de reanimação, em caso de necessidade;
- se tem, ou se tiver tido recentemente, uma doença que aumente o risco de hemorragia, incluindo:
  - ❖ um distúrbio hemorrágico ou uma tendência para sangrar (hemorragia)
  - ❖ acidente vascular cerebral (AVC)
  - ❖ tensão arterial muito elevada, não controlada
  - ❖ um traumatismo craniano
  - ❖ doença hepática grave
  - ❖ uma úlcera gástrica (úlceras pépticas)
  - ❖ veias varicosas no esófago (varizes esofágicas)

- ❖ anomalia dos vasos sanguíneos (p. ex.: um aneurisma)
  - ❖ determinados tumores
  - ❖ inflamação do tecido que envolve o coração (pericardite); inflamação ou infecção das válvulas cardíacas (endocardite)
  - ❖ demência;
- se está a tomar comprimidos/cápsulas utilizados para fluidificar o sangue, tais como derivados da cumarina como a varfarina (anticoagulantes);
  - se tem uma inflamação do pâncreas (pancreatite);
  - se foi recentemente submetido a uma grande cirurgia, incluindo cirurgia ao cérebro ou à coluna;
  - se foi feita ressuscitação cardiopulmonar (compressão torácica) durante mais de 2 minutos, nas duas últimas semanas.

## Advertências e precauções

### O seu médico tomará especial cuidado com Metalyse

- se já teve outra reação alérgica, que não uma reação alérgica súbita e potencialmente fatal (hipersensibilidade grave), ao tenecteplase, a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6) ou à gentamicina (um vestígio residual do processo de fabrico);
- se tem tensão arterial elevada;
- se tem problemas de circulação sanguínea no cérebro (doença cerebrovascular);
- se tem tido nos últimos dez dias uma hemorragia gastrointestinal ou geniturinária (o que pode originar o aparecimento de sangue nas fezes ou na urina);
- se tem uma anomalia numa válvula cardíaca (p. ex.: estenose mitral) com um ritmo cardíaco anormal (p. ex.: fibrilhação auricular);
- se foi administrada uma injeção intramuscular nos últimos dois dias;
- se tem idade superior a 75 anos;
- se tem peso inferior a 60 kg;
- se já tiver recebido Metalyse antes.

### Crianças e adolescentes

A utilização de Metalyse em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não é recomendada.

### Outros medicamentos e Metalyse

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

### Gravidez e amamentação

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

## 3. Como é administrado Metalyse

O médico calcula a sua dose de Metalyse de acordo com o seu peso corporal, baseado no esquema seguinte:

Peso corporal (kg)	Inferior a 60	60 a 70	70 a 80	80 a 90	Superior a 90
Metalyse (U)	6000	7000	8000	9000	10 000

O seu médico administrar-lhe-á o medicamento para prevenir a coagulação sanguínea em adição ao Metalyse, logo que seja possível após o início da sua dor no peito.

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

O seu médico administrar-lhe-á Metalyse numa dose única, logo que seja possível após o início da sua dor no peito.

#### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

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

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

- Hemorragia

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Hemorragia no local da injeção ou da punção
- Hemorragia nasal
- Hemorragia geniturinária (poderá encontrar sangue na urina)
- Nódos negros
- Hemorragia gastrointestinal (p. ex., hemorragia do estômago ou intestinos)

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

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

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):

- Tensão arterial baixa (hipotensão)
- Sangue nos pulmões (hemorragia pulmonar)
- Hipersensibilidade (reações anafiláticas) p. ex., erupção na pele, urticária (erupção na pele com comichão), dificuldade em respirar (broncoespasmo)
- Hemorragia na área circundante ao coração (hemopericárdio)
- Coágulo sanguíneo no pulmão (embolismo pulmonar) e nos vasos de outros sistemas de órgãos (embolia trombótica)

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

- Embolia gorda (coágulos formados por gordura)
- Náuseas
- Vômitos
- Aumento da temperatura corporal (febre)
- Transfusão de sangue na sequência de hemorragia

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

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

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

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

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

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

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

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):

- Coágulo sanguíneo no pulmão (embolismo pulmonar)

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

Em caso de hemorragia no cérebro, foram comunicados acontecimentos relacionados com o sistema nervoso, p. ex., sonolência, perturbações da fala, paralisia de partes do corpo (hemiparesia) e convulsões.

### **Comunicação de efeitos secundários**

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

## **5. Como conservar Metalyse**

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior após VAL.

Não conservar acima de 30 °C.

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

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

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

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Metalyse**

- A substância ativa é o tenecteplase.
  - Cada frasco para injetáveis contém 8000 unidades (40 mg) de tenecteplase. Cada seringa pré-cheia contém 8 ml de solvente. Quando reconstituído com 8 ml de solvente, cada ml contém 1000 U de tenecteplase.
- ou
- Cada frasco para injetáveis contém 10 000 unidades (50 mg) de tenecteplase. Cada seringa pré-cheia contém 10 ml de solvente. Quando reconstituído com 10 ml de solvente, cada ml contém 1000 U de tenecteplase.
- Os outros componentes são arginina, ácido fosfórico concentrado e polissorbato 20.
- O solvente é água para preparações injetáveis.
- A gentamicina é um vestígio residual do processo de fabrico.

### **Qual o aspeto de Metalyse e conteúdo da embalagem**

A embalagem exterior contém:

- um frasco para injetáveis com pó liofilizado com 40 mg de tenecteplase, uma seringa pré-cheia pronta a usar com 8 ml de solvente e um adaptador para frasco para injetáveis.
- ou
- um frasco para injetáveis com pó liofilizado com 50 mg de tenecteplase, uma seringa pré-cheia pronta a usar com 10 ml de solvente e um adaptador para frasco para injetáveis.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.**

**Outras fontes de informação**

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

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

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Metalyse 5000 unidades (25 mg) pó para solução injetável** tenecteplase

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

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

#### **O que contém este folheto:**

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

#### **1. O que é Metalyse e para que é utilizado**

Metalyse é um pó para solução injetável.

Metalyse pertence a um grupo de medicamentos denominados agentes trombolíticos. Estes medicamentos ajudam a dissolver os coágulos sanguíneos. O tenecteplase é um ativador do plasminogénio recombinante, específico para a fibrina.

Metalyse é utilizado em adultos para o tratamento de AVCs causados por um coágulo de sangue numa artéria no cérebro (acidente vascular cerebral isquémico agudo) quando decorreram menos de 4,5 horas desde que foi visto pela última vez sem sintomas do seu AVC atual.

#### **2. O que precisa de saber antes de receber Metalyse**

##### **Metalyse não será receitado nem administrado pelo seu médico**

- se já teve uma reação alérgica súbita e potencialmente fatal (hipersensibilidade grave) ao tenecteplase, a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6) ou à gentamicina (um vestígio residual do processo de fabrico). Se, apesar disso, o tratamento com Metalyse for considerado necessário, deverá ser possível aceder imediatamente a meios de reanimação, em caso de necessidade;
- se tem, ou se tiver tido recentemente, uma doença que aumente o risco de hemorragia, incluindo:
  - ❖ um distúrbio hemorrágico ou uma tendência para sangrar (hemorragia);
  - ❖ tensão arterial muito elevada, não controlada;
  - ❖ um traumatismo craniano;
  - ❖ inflamação do tecido que envolve o coração (pericardite); inflamação ou infeção das válvulas cardíacas (endocardite);
  - ❖ doença hepática grave;
  - ❖ veias varicosas no esófago (varizes esofágicas);
  - ❖ uma úlcera gástrica (úlceras pépticas);
  - ❖ anomalia dos vasos sanguíneos (p. ex.: um aneurisma);

- ❖ determinados tumores;
  - ❖ hemorragia no cérebro ou no crânio.
- se está a tomar comprimidos/cápsulas utilizados para fluidificar o sangue (anticoagulantes), a menos que um teste apropriado tenha confirmado que não existe atividade clinicamente relevante do referido medicamento;
  - se tiver um AVC muito grave;
  - se o seu AVC está a causar apenas sintomas ligeiros;
  - se os sintomas melhoram rapidamente antes de receber Metalyse;
  - se os sintomas do seu AVC começaram há mais de 4,5 horas ou se for possível que os sintomas tenham começado há mais de 4,5 horas, porque não sabe quando é que começaram;
  - se teve câibras (convulsões) quando o seu AVC começou;
  - se o tempo de tromboplastina (uma análise ao sangue para verificar a capacidade de coagulação do sangue) for anormal. Este teste pode ser anormal se tiver recebido heparina (um medicamento utilizado para fluidificar o sangue) nas 48 horas anteriores;
  - se é diabético e alguma vez teve um AVC;
  - se teve um AVC nos últimos 3 meses;
  - se o número de plaquetas (trombócitos) no sangue estiver muito baixo;
  - se tiver uma tensão arterial muito alta (acima de 185/110) que só pode ser reduzida pela injeção de medicação;
  - se a quantidade de açúcar (glucose) no sangue for muito baixa (inferior a 50 mg/dl) ou muito alta (superior a 400 mg/dl);
  - se foi recentemente submetido a uma grande cirurgia, incluindo cirurgia ao cérebro ou à coluna vertebral;
  - se foi recentemente submetido a uma biopsia (um procedimento para obter uma amostra de tecido);
  - se recebeu ressuscitação cardiopulmonar (compressão torácica) durante mais de 2 minutos, nas duas últimas semanas;
  - se tem o pâncreas inflamado (pancreatite).

### **Advertências e precauções**

#### **O seu médico tomará especial cuidado com Metalyse**

- se já teve outra reação alérgica, que não uma reação alérgica súbita e potencialmente fatal (hipersensibilidade grave), ao tenecteplase, a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6) ou à gentamicina (um vestígio residual do processo de fabrico);
- se tem ou teve recentemente qualquer outra afeção que aumenta o seu risco de hemorragia, tal como:
  - uma injeção intramuscular;
  - uma pequena lesão, como uma punção de vasos importantes ou massagem cardíaca externa;
  - se tem um peso inferior a 60 kg;
- se tem mais de 80 anos de idade, poderá ter um desfecho menos bem-sucedido, independentemente do tratamento com Metalyse. Contudo, e em geral, o benefício-risco de Metalyse em doentes com mais de 80 anos de idade é positivo e a idade por si só não constitui um obstáculo ao tratamento com Metalyse;
- se já tiver recebido Metalyse antes.

#### **Crianças e adolescentes**

A utilização de Metalyse em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não é recomendada.

### **Outros medicamentos e Metalyse**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. É particularmente importante informar o seu médico de que está a tomar ou tomou recentemente:

- qualquer medicamento utilizado para “fluidificar” o sangue
- certos medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial alta (inibidores da ECA).

### **Gravidez e amamentação**

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

## **3. Como é administrado Metalyse**

O médico calcula a sua dose de Metalyse de acordo com o seu peso corporal, baseado no esquema seguinte:

Peso corporal (kg)	Inferior a 60	60 a 70	70 a 80	80 a 90	Superior a 90
Metalyse (U)	3000	3500	4000	4500	5000

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

O seu médico administrar-lhe-á Metalyse numa dose única, logo que seja possível após o início do seu AVC.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

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

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

- Hemorragia
- Hemorragia ao nível do cérebro (hemorragia cerebral). Pode ocorrer morte ou incapacidade permanente após uma hemorragia no cérebro ou outros acidentes hemorrágicos graves

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Hemorragia no local da injeção ou da punção
- Hemorragia nasal
- Hemorragia geniturinária (poderá encontrar sangue na urina)
- Nódos negros
- Hemorragia gastrointestinal (p. ex., hemorragia do estômago ou intestinos)

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

- Hemorragia interna no abdómen (hemorragia retroperitoneal)
- Hemorragia nos olhos (hemorragia ocular)

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):

- Tensão arterial baixa (hipotensão)
- Sangue nos pulmões (hemorragia pulmonar)
- Hipersensibilidade (reações anafiláticas) p. ex., erupção na pele, urticária (erupção na pele com comichão), dificuldade em respirar (broncoespasmo)
- Hemorragia na área circundante ao coração (hemopericárdio)

- Coágulo sanguíneo no pulmão (embolismo pulmonar) e nos vasos de outros sistemas de órgãos (embolia trombótica)

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

- Embolia gorda (coágulos formados por gordura)
- Náuseas
- Vômitos
- Aumento da temperatura corporal (febre)
- Transfusão de sangue na sequência de hemorragia

Em caso de hemorragia no cérebro, foram comunicados acontecimentos relacionados com o sistema nervoso, p. ex., sonolência, perturbações da fala, paralisia de partes do corpo (hemiparesia) e convulsões.

### **Comunicação de efeitos secundários**

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

## **5. Como conservar Metalyse**

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior após VAL.

Não conservar acima de 30 °C.

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

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

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

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Metalyse**

- A substância ativa é o tenecteplase.
  - Cada frasco para injetáveis contém 5000 unidades (25 mg) de tenecteplase. Quando reconstituído com 5 ml de água para preparações injetáveis, cada ml contém 1000 U de tenecteplase.
- Os outros componentes são arginina, ácido fosfórico concentrado e polissorbato 20.
- A gentamicina é um vestígio residual do processo de fabrico.

### **Qual o aspeto de Metalyse e conteúdo da embalagem**

A embalagem exterior contém um frasco para injetáveis com pó liofilizado com 25 mg de tenecteplase.

## **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.**

**Outras fontes de informação**

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

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