

METALYSE®

(tenecteplase)

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Pó liofilizado para solução injetável

40 mg e 50 mg + seringa pré-carregada com diluente

**Metalyse®
tenecteplase****APRESENTAÇÕES**

Pó liofilizado para solução injetável 40 mg ou 50 mg + seringa pré-carregada com diluente

USO INTRAVENOSO**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

METALYSE 40 mg: cada frasco ampola contém 8000U (40 mg) de tenecteplase e cada seringa pré-carregada contém 8 mL de água para injetáveis.

METALYSE 50 mg: cada frasco ampola contém 10000U (50 mg) de tenecteplase e cada seringa pré-carregada contém 10 mL de água para injetáveis.

Cada mL de solução reconstituída contém 5 mg de tenecteplase e os excipientes: arginina, ácido fosfórico, polissorbato 20 e água para injetáveis.

A potência do tenecteplase é expressa em unidades (U), baseando-se num padrão de referência específico para tenecteplase, e não pode ser comparada com as unidades utilizadas para outros agentes trombolíticos.

1. INDICAÇÕES

METALYSE é indicado para o tratamento trombolítico do infarto agudo do miocárdio. O tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível após o início dos sintomas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Estudo ASSENT 2**

Um amplo estudo de avaliação de mortalidade (ASSENT 2) realizado em aproximadamente 17.000 pacientes demonstrou que o tenecteplase é terapeuticamente equivalente ao alteplase na redução da mortalidade (6,2% para ambos os tratamentos, após 30 dias) e que o uso do tenecteplase está associado à incidência significativamente menor de hemorragias não intracranianas (26,4% vs 28,9%, $p = 0,0003$). A redução do risco de hemorragia está provavelmente relacionada à alta especificidade do tenecteplase pela fibrina e ao seu regime de acordo com o peso. Isto proporcionou uma necessidade de transfusões significativamente menor (4,3% vs 5,5%, $p = 0,0002$). Houve ocorrência de hemorragia intracraniana em 0,93% vs 0,94% para tenecteplase e alteplase, respectivamente. Em 475 pacientes tratados mais de 6 horas após a manifestação dos sintomas de infarto agudo do miocárdio, observaram-se muitas diferenças estatisticamente significativas a favor do tenecteplase em relação à mortalidade após 30 dias (4,3% vs 9,6%), acidente vascular cerebral (AVC) (0,4% vs 3,3%) e hemorragia intracraniana (0% vs 1,7%).

A facilidade de administração do tenecteplase, no entanto, representa uma vantagem adicional, principalmente ao se considerar o tratamento pré-hospitalar.¹

Estudo ASSENT 3

O estudo ASSENT 3 objetivou otimizar a terapia antitrombótica concomitante ao tenecteplase visando aumentar as taxas de patência precoce e manutenção da perfusão, principalmente para superar o efeito pró-coagulante paradoxal decorrente da liberação da trombina pela lise do coágulo. Três diferentes regimes antitrombóticos concomitantes foram comparados em 6.095 pacientes: dose total de tenecteplase + heparina não fracionada (HNF) versus a dose total de tenecteplase + heparina de baixo peso molecular (HBPM) (enoxaparina) versus metade da dose de tenecteplase + heparina não fracionada + dose total de abciximabe. A HNF foi usada conforme recomendado pela American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) em um regime de dose baixa adaptado ao peso corpóreo total como se segue: um único bolus i.v. de 60 UI/kg (máximo de 4000 UI) imediatamente seguido por infusão intravenosa de 12 UI/kg/hora (máximo de 1000 UI/h) nas primeiras 3 horas, depois disto, de acordo com o monitoramento do Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (TTPa) por até 48 horas, para manter o TTPa em 50-70 segundos. As taxas de mortalidade em 30 dias foram, respectivamente, 6,0%, 5,4% e 6,6%, as hemorragias intra-hospitalares maiores (exceto hemorragia intracraniana), 2,16%, 3,04% e 4,32%, e hemorragia intracraniana (HIC) 0,93%, 0,88% e 0,94%.

METALYSE PROFISSIONAL DA SAÚDE

O regime de dose baixa de heparina não fracionada ajustado ao peso corpóreo, recomendado pelo AHA/ACC, adotado no ASSENT 3, concomitantemente com tenecteplase, resulta em menos sangramento sistêmico, mas taxas similares de HIC comparado ao regime posológico mais agressivo de heparina não fracionada utilizado no ASSENT 2, sem perda de eficácia.²

Estudo ASSENT 3 PLUS

O ASSENT 3 PLUS, um estudo satélite do ASSENT 3, foi desenhado para investigar a fase pré-hospitalar. A eficácia e segurança da dose total de tenecteplase + heparina não fracionada versus dose total de tenecteplase + heparina de baixo peso molecular (HBPM) (enoxaparina), foi avaliada em 1.639 pacientes. O desenho do estudo e as dosagens dos tratamentos utilizados foram idênticos aos do estudo ASSENT 3. A terapia de reperfusão pré-hospitalar com tenecteplase e HNF ou enoxaparina permitiu o tratamento dentro de 2 horas do início dos sintomas em >50% dos pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMST).

Nos estudos ASSENT 3 e 3 PLUS, a terapia adjuvante pré-hospitalar ou intra-hospitalar com enoxaparina reduziu a incidência de complicações isquêmicas, quando comparada com a terapia adjuvante com HNF. Os resultados dos desfechos primários de eficácia (composição da incidência em 30 dias de mortalidade, reinfarto intra-hospitalar ou isquemia refratária intra-hospitalar) foram respectivamente 11,4% vs 15,4% no ASSENT 3 e 14,2% vs 17,4% no ASSENT 3 PLUS. No entanto, na fase pré-hospitalar, o uso de tenecteplase com enoxaparina na dose utilizada foi associado a aumento no risco de sangramento maior e HIC em pacientes com mais de 75 anos de idade.²

Patência coronariana e os dados limitados de desfechos clínicos mostraram que pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) foram tratados com sucesso com mais de 6 horas após o início dos sintomas.

Estudo ASSENT 4 PCI

O estudo ASSENT 4 PCI foi desenhado para mostrar se em 4.000 pacientes com infarto do miocárdio extenso, o pré-tratamento com dose total de tenecteplase e bolus único de até 4000 UI de heparina não fracionada concomitantemente administrada antes da Intervenção Coronariana Percutânea (ICP) primária, a ser realizada dentro de 60 a 180 minutos, levaria a melhores resultados que a ICP primária sozinha. O estudo foi finalizado prematuramente com 1.667 pacientes randomizados, devido à mortalidade maior no grupo com ICP facilitada recebendo tenecteplase. A ocorrência do desfecho primário, uma composição de morte ou choque cardiogênico ou insuficiência cardíaca congestiva dentro de 90 dias, foi significativamente maior no grupo que recebeu o regime em avaliação de tenecteplase seguido imediatamente de ICP: 18,6% (151/810) comparados a 13,4 % (110/819) no grupo de ICP isolada, $p = 0,0045$. Esta diferença significativa entre os grupos para o desfecho primário em 90 dias já estava presente no intra-hospitalar e em 30 dias. Numericamente, todos os componentes do desfecho clínico composto foram a favor do regime único de ICP: morte: 6,7% vs 4,9%, $p = 0,14$; choque cardiogênico: 6,3% vs 4,8%, $p = 0,19$; insuficiência cardíaca congestiva: 12,0% vs 9,2%, $p = 0,06$, respectivamente. Os desfechos secundários reinfarto e revascularização repetida do vaso-alvo foram significativamente maiores no grupo pré-tratado com tenecteplase: reinfarto: 6,1% vs 3,7%, $p = 0,0279$; revascularização repetida do vaso alvo: 6,6% vs 3,4%, $p = 0,0041$. Os seguintes eventos adversos ocorreram mais frequentemente com tenecteplase antes da ICP: hemorragia intracraniana: 1% vs 0%, $p = 0,0037$; acidente vascular cerebral: 1,8% vs 0%, $p < 0,0001$; grandes hemorragias: 5,6% vs 4,4%, $p = 0,3118$; pequenas hemorragias: 25,3% vs 19,0%, $p = 0,0021$; transfusões sanguíneas: 6,2% vs 4,2%, $p = 0,0873$; oclusão abrupta do vaso: 1,9% vs 0,1%, $p = 0,0001$.³

Estudo STREAM

O estudo STREAM foi desenhado para avaliar a eficácia e a segurança de uma estratégia fármaco-invasiva de tratamento fibrinolítico precoce com tenecteplase mais terapia adicional antiplaquetária e anticoagulante, seguidas de angiografia dentro de 6-24 horas ou intervenção coronariana de resgate versus uma estratégia de ICP primária padrão^{4,5}.

A população do estudo consistia em pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do seguimento ST, nas primeiras 3 horas do início dos sintomas, que não puderam ser submetidos à ICP primária dentro de uma hora do primeiro contato médico.

Planejou-se, para este estudo exploratório, uma amostra de cerca de 1000 pacientes por grupo de tratamento. Após a inclusão de 382 pacientes (19,5% da população planejada para o estudo), a dose do bolus de tenecteplase foi reduzida pela metade para os pacientes ≥ 75 anos, devido à maior incidência de hemorragia intracraniana (HIC) neste subgrupo.

METALYSE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Foram randomizados 1.892 pacientes por meio de um sistema de resposta de voz interativa. O desfecho primário, composto de morte ou choque cardiogênico ou insuficiência cardíaca congestiva ou reinfarto em 30 dias, foi observado em 12,4% (116/939) no braço fármaco-invasivo contra 14,3% (135/943) no braço ICP primária (risco relativo de 0,86 (0,68-1,09)).

Os componentes individuais do desfecho primário composto obtidos com estratégia fármaco-invasiva versus ICP primária, respectivamente, foram observados com as seguintes frequências:

	Fármaco-invasivo (n=944)	ICP primária (n=948)	P
Composto de morte, choque, insuficiência cardíaca congestiva, reinfarto	116/939 (12,4%)	135/943 (14,3%)	0,21
Mortalidade por todas as causas	43/939 (4,6%)	42/946 (4,4%)	0,88
Choque cardiogênico	41/939 (4,4%)	56/944 (5,9%)	0,13
Insuficiência cardíaca congestiva	57/939 (6,1%)	72/943 (7,6%)	0,18
Reinfarto	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 sangramentos não intracranianos (não HIC) maiores e menores foram semelhantes em ambos os grupos:

	Fármaco-invasivo (n=944)	ICP primária (n=948)	P
Sangramento maior não HIC	61/939 (6,5%)	45/944 (4,8%)	0,11
Sangramento menor não HIC	205/939 (21,8%)	191/944 (20,2%)	0,40

Incidência do total de acidentes vasculares cerebrais e hemorragia intracraniana:

	Fármaco-invasivo (n=944)	ICP primária (n=948)	P
Total de acidentes vasculares cerebrais (todos os tipos)	15/939 (1,6%)	5/946 (0,5%)	0,03*
HIC	9/939 (0,96%)	2/946 (0,21%)	0,04**
HIC após alteração do protocolo para metade da dose em pacientes ≥ 75 anos	4/747 (0,5%)	2/758 (0,3%)	0,45

* as incidências em ambos os grupos são as esperadas em pacientes com IAMST tratados com fibrinolíticos ou ICP primária (como observado em estudos clínicos prévios).

** a incidência no grupo fármaco-invasivo é a esperada para fibrinólise com METALYSE (como observado em estudos clínicos prévios).

Nenhuma das diferenças entre os grupos apresentados nas tabelas acima atingiram o limiar de significância estatística, exceto para a incidência do total de acidentes vasculares cerebrais e HIC, porém a incidência no grupo fármaco-invasivo foi conforme a observada em estudos clínicos anteriores.

Após a redução da dose de tenecteplase pela metade em pacientes ≥ 75 anos não houve mais hemorragia intracraniana (0 de 97 pacientes) (IC 95%: 0,0-3,7) versus 8,1% (3 de 37 pacientes) (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 se sobrepõem.

Em pacientes ≥ 75 anos, a incidência observada do desfecho composto primário de eficácia para a estratégia fármaco-invasiva e ICP primária foi como segue: antes da redução de dose 11/37 (29,7%) (IC 95%: 15,9-47,0) vs 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) contra 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 redução da dose se sobrepõem ^{4,5}.

Principais referências bibliográficas:

1. Werf F van de. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Lancet 1999; 354 (9180):716-722.

METALYSE PROFISSIONAL DA SAÚDE

2. Werf FJ van de. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358 (9282):605-613
3. Sarelin H, Van de Werf F, Bluhmki E. ASSENT 4 PCI A phase IIIb-IV, randomised, open label trial evaluating the efficacy and safety of tenecteplase together with unfractionated heparin prior to early PCI as compared to standard primary PCI in patients with acute myocardial infarction.
4. Regelin A. Comparison of the safety and efficacy of a strategy of early fibrinolytic treatment with tenecteplase and additional antiplatelet and antithrombin therapy followed by catheterisation within 6-24 hours or rescue coronary intervention versus a strategy of standard primary PCI in patients with acute myocardial infarction within 3 hours of onset of symptoms. STREAM (Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction) Trial 1123.28. Clinical Trial Report. 19 Aug 2013. (U13-2154-01).
5. Armstrong PW ea. STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; 368 (15):1379–1387. (P13-06468).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O tenecteplase é um ativador recombinante do plasminogênio específico para fibrina, derivado do ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) humano por meio de modificações em três posições da estrutura da proteína. O tenecteplase liga-se à fibrina, componente do trombo e seletivamente converte o plasminogênio ligado ao trombo em plasmina, a qual degrada a matriz de fibrina do trombo. O tenecteplase apresenta maior especificidade à fibrina e maior resistência à inativação por seu inibidor endógeno (PAI-1), comparado ao t-PA humano.

Após a administração de tenecteplase, verifica-se o consumo dose-dependente de alfa-2-antiplasmina (inibidor da fase líquida da plasmina), com consequente aumento nos níveis sistêmicos de geração de plasmina. Essa observação é coerente com o efeito intencional da ativação do plasminogênio. Em estudos comparativos, observou-se uma redução menor que 15% no fibrinogênio e menor que 25% no plasminogênio, em pacientes tratados com dose máxima de tenecteplase (10.000 U, correspondentes a 50 mg), enquanto o alteplase causou uma diminuição de aproximadamente 50% nos níveis de fibrinogênio e plasminogênio. Não se detectou formação clinicamente relevante de anticorpos após 30 dias.

Dados de patência coronariana provenientes de estudos angiográficos de fase I e II sugerem que o tenecteplase, administrado em um único bolus intravenoso, é eficaz em dissolver coágulos sanguíneos da artéria relacionada ao infarto e possui um efeito dose dependente em pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio.

Farmacocinética

Absorção e distribuição: o tenecteplase é uma proteína recombinante que ativa o plasminogênio, sendo administrado por via intravenosa. Após administração por bolus i.v. de 30 mg de tenecteplase em pacientes com infarto agudo do miocárdio, a concentração plasmática inicial estimada de tenecteplase foi $6,45 \pm 3,60$ $\mu\text{g/mL}$ (média \pm DP). A fase de distribuição representa $31\% \pm 22\%$ a $69\% \pm 15\%$ (média \pm DP) da área sob a curva (ASC) total após administração de doses de 5 a 50 mg.

Dados da distribuição tecidual foram obtidos em estudos com tenecteplase radioativo administrado em ratos. O fígado é o principal órgão no qual o tenecteplase é distribuído. Não se sabe se o tenecteplase se liga às proteínas plasmáticas em humanos e em qual extensão. O tempo médio de residência no organismo (TMR) é aproximadamente 1h e o volume médio (\pm DP) de distribuição no estado de equilíbrio (V_{ss}) variou de $6,3 \pm 2$ L a 15 ± 7 L.

Metabolismo: o tenecteplase é retirado da circulação ao ligar-se especificamente a receptores hepáticos, sendo posteriormente catabolizado em pequenos peptídeos. A ligação aos receptores hepáticos, entretanto, é menor quando comparado ao t-PA humano, resultando numa meia-vida prolongada.

Eliminação: após uma única injeção intravenosa em bolus de tenecteplase em pacientes com infarto agudo do miocárdio, os antígenos de tenecteplase apresentam eliminação plasmática bifásica. Dentro da faixa terapêutica, a depuração do tenecteplase não é dose-dependente. A meia-vida inicial dominante é de $24 \pm$

METALYSE PROFISSIONAL DA SAÚDE

5,5 min (média \pm DP), a qual é 5 vezes maior que a meia-vida do t-PA humano. A meia-vida terminal é de 129 ± 87 min e a depuração plasmática é de 119 ± 49 mL/min.

Maior peso corpóreo resultou em aumento moderado na depuração do tenecteplase e o aumento da idade resultou numa leve diminuição na depuração. Normalmente, as mulheres apresentam depuração menor que os homens, o que pode ser explicado pelas mulheres geralmente apresentarem peso corpóreo menor que os homens.

Linearidade/Não-Linearidade: a análise da linearidade da dose baseada na ASC sugeriu que o tenecteplase apresenta farmacocinética não linear no intervalo de dose estudado, isto é, de 5 a 50 mg.

Populações Especiais - insuficiência renal e hepática: como o tenecteplase é eliminado pelo fígado, não se espera que a disfunção renal afete sua farmacocinética. Há, inclusive, dados de estudos realizados com animais sustentando esta afirmação. Entretanto, os efeitos da disfunção renal e hepática na farmacocinética de tenecteplase em humanos ainda não foram especificamente investigados.

4. CONTRAINDICAÇÕES

METALYSE é contraindicado nas seguintes situações:

- Pacientes com hipersensibilidade conhecida à substância ativa tenecteplase, à gentamicina (resíduo do processo de fabricação) ou a qualquer componente da fórmula
- Situações associadas ao risco de hemorragia, como:
 - distúrbios hemorrágicos significativos no presente ou nos últimos 6 meses, diátese hemorrágica conhecida;
 - qualquer ocorrência anterior de lesão no sistema nervoso central (como neoplasia, aneurisma, cirurgia intracraniana ou espinhal);
 - hipertensão arterial grave não-controlada (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES);
 - ressuscitação cardiopulmonar traumática ou prolongada (>2 minutos) nas últimas 2 semanas;
 - hepatopatias graves, incluindo insuficiência hepática, cirrose, hipertensão portal (varizes esofágicas) e hepatite ativa;
 - doença gastrointestinal ulcerativa ativa;
 - aneurisma arterial e malformações arteriais/venosas conhecidas;
 - neoplasia com aumento do risco de sangramento;
 - endocardite bacteriana, pericardite;
 - pancreatite aguda;
 - acidente vascular cerebral hemorrágico ou acidente vascular cerebral de origem desconhecida em qualquer momento;
- pacientes recebendo tratamento anticoagulante oral efetivo (por exemplo, antagonistas da vitamina K com Índice Internacional Normalizado (INR) $>1,3$ - vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Sangramentos);
- acidente vascular cerebral isquêmico ou ataque isquêmico transitório (AIT) nos 6 meses anteriores.
- cirurgia de grande porte, biópsia de um órgão parenquimatoso ou traumatismo grave nos últimos 2 meses (inclui qualquer trauma associado ao infarto agudo do miocárdio presente), trauma recente da cabeça ou crânio;

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

METALYSE deve ser prescrito por médicos com experiência em tratamento trombolítico e com disponibilidade de monitorar o seu uso. Isto não exclui o uso pré-hospitalar de METALYSE. Assim como com outros trombolíticos, recomenda-se que, quando METALYSE for administrado, tenha-se à disposição medicamentos e equipamentos de ressuscitação em todas as circunstâncias.

A fim de melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, é recomendado que o nome comercial e o número do lote do produto administrado sejam claramente registrados no prontuário do paciente.

Sangramentos: a complicação mais comum durante o tratamento com METALYSE é o sangramento. O uso concomitante do anticoagulante heparina pode contribuir para a ocorrência de sangramentos. Como a fibrina é lisada durante o tratamento com METALYSE, podem ocorrer sangramentos em locais de punção. Portanto, o tratamento trombolítico requer cuidadosa atenção a todos os possíveis locais de sangramento

METALYSE PROFISSIONAL DA SAÚDE

(incluindo aqueles após inserção de cateter, punção arterial e venosa, dissecação e punções com agulhas). Deve-se evitar o uso de cateteres rígidos, injeções intramusculares e manipulações desnecessárias em pacientes durante o tratamento com METALYSE.

Se ocorrerem sangramentos graves, principalmente hemorragia cerebral, a administração concomitante de heparina deve ser interrompida imediatamente. Deve-se considerar a administração de protamina se heparina tiver sido administrada até 4 horas antes do início do sangramento. Nos poucos pacientes que não respondem a essas medidas conservadoras, pode-se indicar o uso criterioso de produtos de transfusão. A transfusão de crioprecipitados, plasma fresco congelado e plaquetas deve ser considerada, com reavaliação clínica e laboratorial após cada administração. Com a infusão de crioprecipitados, pretende-se atingir um nível de 1 g/L de fibrinogênio. Agentes antifibrinolíticos também devem ser considerados.

O uso de METALYSE deve ser avaliado cuidadosamente quanto aos riscos potenciais de hemorragia em relação aos benefícios esperados nas seguintes condições:

- paciente em uso de anticoagulante oral: o uso de METALYSE pode ser considerado, caso exame(s) apropriado(s) da atividades anticoagulante não mostrarem ação clinicamente relevante do produto em questão;
- recente injeção intramuscular ou traumas pequenos recentes, tais como biópsias, punções de grandes vasos;
- pressão arterial sistólica >160 mmHg (vide 4. CONTRAINDICAÇÕES);
- sangramento gastrointestinal ou geniturinário recente (nos últimos 10 dias);
- qualquer injeção intramuscular recente (nos últimos 2 dias);
- idade avançada (pacientes com 75 anos ou mais);
- baixo peso corpóreo (<60 kg);
- doença vascular cerebral;

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

Hipersensibilidade: não foi observada formação sustentada de anticorpos para a molécula de tenecteplase após o tratamento. No entanto, não há experiência sistemática com a readministração de METALYSE. Reações anafilactoides associadas à administração de METALYSE são raras e podem ser causadas por hipersensibilidade ao tenecteplase, à gentamicina (resíduo do processo de fabricação) ou a qualquer um dos excipientes. Se ocorrer reação anafilactoide, a injeção deve ser interrompida e deve ser iniciado tratamento apropriado.

Tromboembolismo: o uso de METALYSE pode aumentar o risco de eventos tromboembólicos em pacientes com trombo no lado esquerdo do coração como, por exemplo, na estenose mitral ou fibrilação atrial.

Intervenção coronariana:

Transferência para unidade preparada para Intervenção Coronariana Percutânea concomitante: os pacientes que recebem METALYSE como tratamento de recanalização coronariana primária devem ser transferidos, sem demora, para uma unidade preparada para angiografia e intervenção coronariana oportuna, dentro de 6-24 horas ou menos, se clinicamente indicado (vide “Características farmacológicas”).

Intervenção coronariana percutânea primária: se a ICP primária está programada de acordo com um protocolo de tratamento, METALYSE, como utilizado no estudo ASSENT 4 PCI, não deve ser administrado (vide “Resultados de Eficácia”).

Arritmias: a trombólise coronariana pode resultar em arritmias de reperfusão, podendo levar à parada cardíaca, ser fatal e pode requerer tratamento antiarrítmico convencional.

Antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa: o uso concomitante de antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa aumenta o risco de sangramento.

Gravidez, lactação e fertilidade

METALYSE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Gravidez: há dados limitados sobre o uso de METALYSE em mulheres grávidas. Estudos não clínicos realizados com tenecteplase mostraram sangramento com mortalidade secundária de fêmeas devido à atividade farmacológica conhecida do fármaco e em alguns casos ocorreu aborto e reabsorção do feto (efeitos observados somente com a administração de doses repetidas). O tenecteplase não é considerado teratogênico.

Lactação: não se sabe se o tenecteplase é excretado no leite humano.

Deve-se ter cautela quando METALYSE é administrado em lactantes e deve ser tomada uma decisão sobre a interrupção da amamentação nas primeiras 24 horas após a administração de METALYSE.

Fertilidade: não estão disponíveis dados clínicos ou não clínicos em fertilidade para tenecteplase (METALYSE).

METALYSE está classificado na categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

População pediátrica: METALYSE não é recomendado para uso em crianças (abaixo de 18 anos), uma vez que não há dados disponíveis sobre segurança e eficácia nesta população.

Excipientes: METALYSE contém polissorbato 20.

Esse medicamento contém 3,2 mg de polissorbato 20 a cada frasco ampola de 40 mg. Esse medicamento contém 4,0 mg de polissorbato 20 a cada frasco ampola de 50 mg.

Polissorbato pode causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não se realizaram estudos específicos de interações entre METALYSE e medicamentos normalmente administrados em pacientes com infarto agudo do miocárdio. Entretanto, a análise de dados de mais de 12.000 pacientes tratados durante estudos de fases I, II e III não revelou nenhuma interação relevante no uso concomitante de METALYSE e medicamentos normalmente administrados a pacientes com infarto agudo do miocárdio.

Medicamentos que interfiram na coagulação ou na função plaquetária

Medicamentos que interfiram na coagulação ou na função plaquetária podem aumentar o risco de sangramento antes, durante ou após o tratamento com METALYSE (vide 4. CONTRAINDICAÇÕES).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger da luz. O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

METALYSE deve ser usado imediatamente após reconstituição.

A solução reconstituída demonstrou ser estável por 24 horas, sob temperaturas entre 2 °C e 8 °C e por 8 horas a 30 °C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente após reconstituição. Caso contrário, o período e as condições de armazenamento da solução reconstituída antes do uso são de responsabilidade do usuário e, normalmente, não se deve prolongar por mais de 24 horas, sob temperaturas entre 2 °C e 8 °C, ou 8 horas a 30 °C.

O frasco ampola de METALYSE apresenta um pó liofilizado injetável de cor branca a amarelo claro, quase sem cheiro. A seringa pré-carregada com água para injetáveis se apresenta como um líquido transparente, límpido e praticamente livre de partículas em suspensão. Após a diluição do pó liofilizado com a água para injetáveis, a solução resultante é límpida, de incolor a amarela clara.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

METALYSE deve ser reconstituído adicionando-se o conteúdo completo da seringa pré-carregada ao frasco contendo o pó para injeção.

1. Assegurar-se de que a dose foi escolhida corretamente, de acordo com o peso corpóreo do paciente.
2. Conferir se a tampa do frasco está intacta.
3. Remover a tampa flip-off do frasco-ampola.
4. Remover a tampa da ponta da seringa. Imediatamente rosquear a seringa pré-carregada no adaptador do frasco e introduzir a agulha do adaptador no meio da tampa do frasco-ampola.
5. Introduzir a água para injetáveis no frasco, empurrando para baixo o pistão da seringa, lentamente para evitar a formação de espuma.
6. Manter a seringa colocada no adaptador do frasco e reconstituir rodando e invertendo o frasco cuidadosamente.
7. O preparado reconstituído é uma solução límpida, de incolor a amarela clara. Utilizar somente soluções límpidas, sem partículas.
8. Imediatamente antes de administrar a solução, inverter o frasco com a seringa ainda conectada, de modo que ela fique situada abaixo do frasco.
9. Transferir o volume apropriado de solução reconstituída de METALYSE para a seringa, conforme o peso do paciente.
10. Desenroscar a seringa do adaptador do frasco.
11. Pode-se usar um acesso venoso preexistente para a administração de METALYSE, desde que tenha sido utilizado somente para a administração de solução de cloreto de sódio 0,9%. METALYSE não deve ser administrado concomitantemente com outras drogas, nem no mesmo frasco de infusão, nem no mesmo acesso venoso (nem mesmo com heparina).
12. METALYSE deve ser administrado intravenosamente durante aproximadamente 5 a 10 segundos. Não deve ser administrado por acesso venoso contendo glicose. METALYSE é incompatível com solução glicosada.
13. O acesso venoso deve ser lavado após a injeção de METALYSE para seu suprimento adequado.
14. Qualquer solução não utilizada deve ser descartada.
15. Alternativamente, a reconstituição pode ser realizada com uma agulha ao invés do adaptador do frasco incluído na embalagem.

A solução reconstituída contém 5 mg de tenecteplase por mL.

METALYSE deve ser administrado o mais rápido possível após o início dos sintomas levando-se em conta o peso corpóreo, sendo a dose máxima de 10000 unidades (50 mg de tenecteplase). O volume necessário para a administração da dose correta pode ser calculado conforme o seguinte esquema:

Peso corpóreo do paciente (kg)	tenecteplase (U)	tenecteplase (mg)	Volume correspondente à 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	10000	50	10

A solução reconstituída deve ser administrada intravenosamente e é para uso imediato.

A dose necessária deve ser administrada como um único bolus intravenoso, durante aproximadamente 5 a 10 segundos.

Tratamento concomitante

A terapia antitrombótica adjunta está recomendada de acordo com os consensos internacionais* de manuseio de pacientes com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST.

Para intervenção coronariana, vide “Advertências e precauções”.

* European Society of Cardiology (2003); American College of Cardiology / American Heart Association (2004)

9. REAÇÕES ADVERSAS

Assim como outros agentes trombolíticos, a hemorragia é a reação adversa mais comum associada ao uso de METALYSE. Hemorragia de qualquer local ou cavidade corpórea pode ocorrer e resultar em situações de risco de vida, incapacidade permanente ou morte.

O tipo de hemorragia associada à terapia trombolítica pode ser dividido em duas categorias:

- sangramento superficial, normalmente no local da injeção
- sangramentos internos em qualquer local ou cavidade corpórea

Podem estar associados sintomas neurológicos hemorrágicos intracranianos como sonolência, afasia, hemiparesia, convulsão.

Resumo tabulado de reações adversas

Na tabela abaixo são apresentadas as reações adversas, classificadas pelo sistema MedDRA de classificação de órgãos:

	Reações adversas	Frequência
Distúrbios do sistema imunológico	reação anafilactóide <ul style="list-style-type: none"> • Rash • Urticária • Broncoespasmo • Edema de laringe 	Rara
Distúrbios do sistema nervoso	Hemorragia intracraniana <ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia cerebral • Hematoma cerebral • AVC hemorrágico • Transformação hemorrágica de AVC • Hematoma intracraniano • Hemorragia subaracnóidea 	Incomum
Distúrbios da visão	Hemorragia ocular	Incomum
Distúrbios cardíacos	Arritmias de reperfusão que ocorrem em relação temporal próxima ao tratamento com METALYSE <ul style="list-style-type: none"> • Assistolia • Arritmia idioventricular acelerada • Arritmia • Extrassístoles • Fibrilação atrial • Bloqueio atrioventricular de primeiro grau • Bloqueio atrioventricular total • Bradicardia • Taquicardia • Arritmia ventricular • Fibrilação ventricular • Taquicardia ventricular 	Incomum
	Hemorragia pericárdica	Rara
	Parada cardíaca	Desconhecida
Distúrbios vasculares	Hemorragias	Muito comum
	Embolismo	Rara
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Epistaxe	Comum
	Hemorragia pulmonar	Rara
Distúrbios gastrointestinais	Hemorragia gastrointestinal <ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia gástrica 	Comum

METALYSE PROFISSIONAL DA SAÚDE

	<ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia de úlcera gástrica • Hemorragia retal • Hematêmese • Melena • Hemorragia bucal 	
	Náuseas	Desconhecida
	Vômito	Desconhecida
	Hemorragia retroperitoneal • Hematoma retroperitoneal	Incomum
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Equimose	Comum
Distúrbios renais e urinários	Hemorragia urogenital • Hematúria • Hemorragia do trato urinário	Comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Hemorragia no local de injeção Hemorragia no local de punção	Comum
Investigações	Hipotensão	Rara
	Aumento da temperatura corpórea	Desconhecida
Lesão, intoxicação e complicações de intervenções	Embolia gordurosa que pode levar às correspondentes consequências nos órgãos envolvidos	Desconhecida
Procedimentos médicos e cirúrgicos	Transfusão	Desconhecida

Reação muito comum: $\geq 1/10$

Reações comuns: $\geq 1/100$ - $< 1/10$

Reações incomuns: $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$

Reações raras: $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$

Reação com frequência desconhecida: não pode ser estimada através dos dados disponíveis.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A superdosagem pode aumentar o risco de sangramento. Em casos de sangramentos graves e prolongados, recomenda-se a infusão de plasma fresco congelado ou de sangue fresco. Se necessário, podem ser administrados antifibrinolíticos sintéticos.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro: 1.0367.0133

Importado e Registrado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.
 Av. das Nações Unidas nº 14171, Torre Marble 17º/18º andares
 Vila Gertrudes – São Paulo – SP – CEP 04794-000
 CNPJ: 60.831.658/0001-77

SAC 0800 7016633

Produzido por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
 Biberach an der Riss – Alemanha

Uso restrito a estabelecimentos de saúde

Venda sob prescrição.

METALYSE PROFISSIONAL DA SAÚDE



09-6062725/P24-03

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ¹	Versões (VP/VPS) ²	Apresentações relacionadas ³
11/04/2013	0277039/13-3	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	11/04/2013	0277039/13-3	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	11/04/2013	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula	VPS	40 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 8 ML + ADAPTADOR + AGULHA 50 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 10 ML + ADAPTADOR + AGULHA
09/01/2014	0017128/14-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/01/2014	0017128/14-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/01/2014	2. RESULTADOS DE EFICACIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	40 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 8 ML + ADAPTADOR + AGULHA 50 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 10 ML + ADAPTADOR + AGULHA
01/12/2014	1076546/14-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/12/2014	1076546/14-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/12/2014	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	40 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 8 ML + ADAPTADOR + AGULHA 50 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 10 ML + ADAPTADOR + AGULHA
04/02/2015	0102055/15-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/12/2014	1108035/14-3	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	08/01/2015	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	40 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 8 ML + ADAPTADOR + AGULHA 50 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 10 ML + ADAPTADOR + AGULHA
22/04/2019	0354093/19-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/04/2019	0354093/19-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/04/2019	Dizeres legais - Alteração da Farmacêutica Responsável Técnica	VPS	40 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 8 ML + ADAPTADOR + AGULHA 50 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 10 ML + ADAPTADOR + AGULHA

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ¹	Versões (VP/VPS) ²	Apresentações relacionadas ³
29/04/2019	0380569/19-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	29/04/2019	0380569/19-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	29/04/2019	Ressubmissão expediente 0354093/19-6 decorrente a erro de visualização da bula do profissional no bulário eletrônico	VPS	40 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 8 ML + ADAPTADOR + AGULHA 50 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 10 ML + ADAPTADOR + AGULHA
24/03/2021	1136467/21-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/03/2021	1136467/21-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/03/2021	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	40 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 8 ML + ADAPTADOR + AGULHA 50 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 10 ML + ADAPTADOR + AGULHA
06/05/2021	1746765/21-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/05/2021	1746765/21-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/05/2021	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	40 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 8 ML + ADAPTADOR + AGULHA 50 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 10 ML + ADAPTADOR + AGULHA
28/04/2022	2612670/22-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/04/2022	2612670/22-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/04/2022	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	40 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 8 ML + ADAPTADOR + AGULHA 50 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 10 ML + ADAPTADOR + AGULHA
29/07/2022	4472700/22-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/07/2022	4427835/22-7	11980 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 68. Exclusão de uma embalagem - Menor (*)	14/07/2022	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	40 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 8 ML + ADAPTADOR 50 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 10 ML + ADAPTADOR

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ¹	Versões (VP/VPS) ²	Apresentações relacionadas ³
23/08/2022	4587261/22-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/08/2022	4587261/22-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/08/2022	8.POSOLOGIA E MODO DE USAR 9.REAÇÕES ADVERSAS	VPS	40 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 8 ML + ADAPTADOR 50 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 10 ML + ADAPTADOR
09/02/2023	0136986/23-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/02/2023	0136986/23-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/02/2023	DIZERES LEGAIS: Responsável técnico, Dados do importador/ detentor do registro	VPS	40 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 8 ML + ADAPTADOR 50 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 10 ML + ADAPTADOR
12/09/2023	0968210/23-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/01/2023	0085995/23-8	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	21/08/2023	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO	VPS	40 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 8 ML + ADAPTADOR 50 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 10 ML + ADAPTADOR
19/09/2024	1290562/24-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/09/2024	1290562/24-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/09/2024	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	40 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 8 ML + ADAPTADOR 50 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 10 ML + ADAPTADOR
20/12/2024	--	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/12/2024	--	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/12/2024	APRESENTAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VPS	40 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 8 ML + ADAPTADOR 50 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 10 ML + ADAPTADOR

1 Informar quais itens da bula foram alterados, conforme a RDC 47/09.

2 Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

3 Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiveram suas bulas alteradas.