

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 abcximabe. 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.

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

METALYSE PROFISSIONAL DA SAÚDE

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.
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

METALYSE PROFISSIONAL DA SAÚDE

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 et al. 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 $6,45 \pm 3,60$ µg/mL (média ± DP). A fase de distribuição representa $31\% \pm 22\%$ a $69\% \pm 15\%$ (média ± 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 (± DP) de distribuição no estado de equilíbrio (Vss) 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 $24 \pm 5,5$ min (média ± 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

METALYSE PROFISSIONAL DA SAÚDE

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);
 - hepatopatias graves, incluindo insuficiência hepática, cirrose, hipertensão portal (varizes esofagianas) e hepatite ativa;
 - doença gastrointestinal ulcerativa ativa;
 - aneurisma arterial e/ou 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);
- 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

A apresentação apropriada do produto contendo tenecteplase deve ser escolhida cuidadosamente e de acordo com a indicação. METALYSE 40 mg e 50 mg são indicados apenas para o infarto agudo do miocárdio. METALYSE 25 mg é indicado apenas para o acidente vascular cerebral (AVC).

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 de outras substâncias ativas que afetam a coagulação ou função plaquetária (por exemplo 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 (incluindo aqueles após inserção de cateter, punção arterial e venosa, dissecação e punções com agulhas). Deve-se evitar o uso de cateteres

METALYSE PROFISSIONAL DA SAÚDE

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;
- ressuscitação cardiopulmonar prolongada (> 2 minutos) ou traumática ou massagem cardíaca;
- recente injeção intramuscular ou traumas pequenos recentes, tais como biópsias, punções de grandes vasos;
- histórico de acidente vascular cerebral prévio ou ataque isquêmico transitório (AIT);
- pressão arterial sistólica >160 mmHg (vide 4. CONTRAINDICAÇÕES);
- sangramento gastrointestinal ou geniturinário recente (nos últimos 10 dias);
- idade avançada (pacientes com 75 anos ou mais);
- baixo peso corpóreo (<50 kg);

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 re-administração de METALYSE. Reações anafilatóides 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 anafilatóide, 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

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

METALYSE PROFISSIONAL DA SAÚDE

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 PROFISSIONAL DA SAÚDE

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. Desenroskar 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

METALYSE PROFISSIONAL DA SAÚDE

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 • Rash • Urticária • Broncoespasmo • Edema de laringe	Rara
Distúrbios do sistema nervoso	Hemorragia intracraniana • 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 • 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	
	Parada cardíaca	
Distúrbios vasculares	Hemorragias	Muito comum
	Embolismo	Rara
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Epistaxe	Comum
	Hemorragia pulmonar	Rara
Distúrbios gastrointestinais	Hemorragia gastrointestinal • Hemorragia gástrica • Hemorragia de úlcera gástrica • Hemorragia retal	Comum

METALYSE PROFISSIONAL DA SAÚDE

	• Hematêmese • Mena • 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.



08-749259 | 09-6055576 | P26-01

METALYSE[®]

(tenecteplase)

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Pó liofilizado para solução injetável

25 mg

**Metalyse[®]
tenecteplase****APRESENTAÇÕES**

Pó liofilizado para solução injetável de 25 mg

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

METALYSE 25 mg: cada frasco ampola contém 5.000U (25 mg) de tenecteplase.

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

A solução reconstituída contém 1000 U (5 mg) de tenecteplase por mL.

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 25 mg é indicado para o tratamento trombolítico do acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico agudo em adultos, dentro de 4,5 horas do início dos sintomas e após a exclusão de hemorragia intracraniana.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

- **Estudo AcT**

O estudo Alteplase Comparado a Tenecteplase (AcT) foi concebido como um estudo pragmático, baseado em registro, prospectivo, randomizado, aberto e controlado de tenecteplase intravenoso vs. alteplase intravenoso para fornecer evidências de que o tenecteplase não é inferior ao alteplase em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico dentro de 4,5 h desde o início dos sintomas, caso contrário, elegível para trombólise intravenosa de acordo com as diretrizes atuais. O estudo alcançou seu desfecho primário demonstrando uma não inferioridade clinicamente relevante com tenecteplase 0,25 mg/kg (máx. 25 mg) vs. alteplase 0,9 mg/kg (máx. 90 mg): 296 (36,9%) de 802 pacientes no grupo tenecteplase e 266 (34,8%) de 765 pacientes no grupo alteplase tiveram uma pontuação mRS de 0-1 em 90-120 dias (diferença de risco não ajustada 2,1% [95% IC - 2,6 a 6,9], atingindo o limite de não inferioridade pré-especificado de -5 %). Os principais resultados de segurança foram hemorragia intracerebral sintomática, angioedema orolingual e sangramento extracraniano exigindo transfusão de sangue, todos ocorrendo dentro de 24 horas após a administração do trombolítico, e mortalidade por todas as causas em 90 dias.

Não houve diferenças significativas na taxa de hemorragia intracerebral sintomática em 24 horas. As taxas de hemorragia intracraniana definida por imagem (avaliada cegamente para o estado dos sintomas e alocação de tratamento) não mostraram diferenças entre os dois grupos, e as taxas definidas por imagem de hematoma parenquimatoso tipo 2 (ou seja, hematoma ocupando $\geq 30\%$ do infarto com efeito de massa evidente) foram semelhantes às taxas observadas de hemorragia intracerebral sintomática no estudo. Não houve diferenças significativas na taxa de mortalidade em 90 dias. Angioedema orolingual e sangramento periférico exigindo transfusão de sangue foram raros e semelhantes em ambos os grupos (ver Tabela 1).¹

Tabela 1: Incidência de desfechos de segurança principais nos grupos tenecteplase e alteplase

	Grupo tenecteplase	Grupo alteplase	Diferença de risco (95% IC)
hemorragia intracerebral sintomática em 24 horas	27/800 (3,4%)	24/763 (3,2%)	0,2 (-1,5 a 2,0)
hemorragia intracraniana definida por imagem	154/800 (19,3%)	157/763 (20,6%)	-1,3 (-5,3 a 2,6)
sangramento extracraniano exigindo transfusão de sangue	6/800 (0,8%)	6/763 (0,8%)	0,0 (-0,9 a 0,8)

METALYSE PROFISSIONAL DA SAÚDE

mortalidade em 90 dias da randomização (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 tipo 2 (hematoma ocupando $\geq 30\%$ do infarto com efeito de massa evidente)	21/800 (2,6%)	18/763 (2,4%)	0,3 (-1,3 a 1,8)

• Estudo EXTEND-IA TNK

O EXTEND-IA TNK foi projetado para avaliar se o tenecteplase é não inferior ao alteplase em alcançar a reperfusão na angiografia inicial quando administrado dentro de 4,5 h do início do AVC isquêmico em pacientes planejados para se submeter à terapia endovascular.

Pacientes com AVC isquêmico com oclusão da artéria carótida interna, basilar ou cerebral média e elegíveis para trombectomia foram randomizados para receber tenecteplase 0,25 mg/kg ou alteplase 0,9 mg/kg dentro de 4,5 horas após o início dos sintomas. Havia 101 pacientes em cada grupo de tratamento. O resultado primário foi a reperfusão de mais de 50% do território isquêmico envolvido ou ausência de trombo recuperável no momento da avaliação angiográfica inicial. A não inferioridade do tenecteplase foi testada, seguida pela superioridade.

O desfecho primário ocorreu em 22% dos pacientes tratados com tenecteplase versus 10% daqueles tratados com alteplase (diferença de incidência, 12%; 95% IC 2, 21; razão de incidência, 2,2; 95% IC 1,1, 4,4; $p=0,002$ para não inferioridade; $p=0,03$ para superioridade).

Os resultados secundários incluíram a pontuação mRS em 90 dias. Em uma análise ordinal da pontuação da escala de Rankin modificada em 90 dias, os pacientes no grupo tenecteplase tiveram uma pontuação mediana de 2 (intervalo interquartil, 0 a 3), o que indicou uma função significativamente melhor do que a pontuação mediana de 3 (intervalo interquartil, 1 a 5) entre os pacientes no grupo alteplase (razão de probabilidade comum, 1,7; IC 95%, 1,0 a 2,8; $p = 0,04$). Não houve diferença significativa na incidência de recuperação para a função independente (pontuação da escala de Rankin modificada de 0 a 2 ou nenhuma alteração da função basal) no dia 90, que ocorreu em 65 de 101 pacientes (64%) no grupo tenecteplase e em 52 de 101 pacientes (51%) no grupo alteplase (razão de incidência ajustada, 1,2; IC 95%, 1,0 a 1,5; $p = 0,06$; razão de probabilidade ajustada, 1,8; IC 95%, 1,0 a 3,4; $p = 0,06$).

A proporção de mRS 0-1 aos 90 dias foi de 51% para o grupo tenecteplase e 43% para o grupo alteplase ($p=0,23$).

Hemorragia intracraniana ocorreu em 1% dos pacientes em cada grupo. Houve 10 mortes (10%) no grupo tenecteplase e 18 (18%) no grupo alteplase, o que não foi significativo na análise de regressão logística pré-especificada. A maioria das mortes foi relacionada à progressão de AVC grave (9 no grupo tenecteplase e 14 no grupo alteplase). O tenecteplase 0,25 mg/kg mostrou um perfil de segurança semelhante em comparação com alteplase 0,9 mg/kg.²

• Estudo EXTEND-IA TNK Part 2

EXTEND-IA TNK Parte 2 foi desenhado para determinar se 0,4 mg/kg de tenecteplase melhora com segurança a reperfusão antes da trombectomia endovascular versus 0,25 mg/kg de tenecteplase em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico por oclusão de grandes vasos.

Pacientes adultos com acidente vascular cerebral isquêmico devido à oclusão da artéria carótida interna intracraniana, basilar ou cerebral média foram incluídos no estudo com menos de 4,5 h após o início dos sintomas usando critérios de elegibilidade para trombólise IV padrão. Os pacientes foram distribuídos de forma randomizada (1:1) para receber tenecteplase 0,25 mg/kg ou 0,4 mg/kg. O desfecho primário foi a reperfusão de mais de 50% do território isquêmico envolvido antes da trombectomia, avaliada cegamente por consenso de 2 neurorradiologistas.

O número de participantes com mais de 50% de reperfusão do território vascular previamente ocluído foi de 29 de 150 (19,3%) no grupo de 0,4 mg/kg versus 29 de 150 (19,3%) no grupo de 0,25 mg/kg (diferença de risco não ajustada, 0,0% [95% IC -8,9%, 8,9%]; razão de risco ajustada (RR), 1,03 [95% IC 0,66, 1,61]; $p=0,89$). Não houve diferenças significativas em nenhum dos 4 resultados funcionais entre os grupos de 0,4 mg/kg e 0,25 mg/kg nem em todas as causas de mortalidade (26 [17%] vs 22 [15%], diferença de risco não ajustada, 2,7% [95% IC -5,6%, 11,0%]).

Hemorragia intracraniana sintomática ocorreu em 7 pacientes (4,7%) no grupo de 0,40 mg/kg e em 2 pacientes (1,3%) no grupo de 0,25 mg/kg (diferença de risco não ajustada, 3,3% [95% CI, -0,5, 7,2]; razão de risco [RR], 3,50 [95% IC 0,74, 16,62]; $p=0,12$). Houve 26 mortes (17%) no grupo tenecteplase 0,40

METALYSE PROFISSIONAL DA SAÚDE

mg/kg e 22 mortes (15%) no grupo tenecteplase 0,25 mg/kg (RR ajustado, 1,27 [95% IC 0,77, 2,11]; p=0,35).³

• Evidências de mundo real

Vários estudos não intervencionais compararam tenecteplase (0,25 mg/kg) vs. alteplase (0,9 mg/kg) em AVC isquêmico agudo com ou sem oclusão de grandes vasos dentro de 4,5 horas após o início dos sintomas. Esses estudos observacionais relataram estimativas ajustadas (ou pareadas por pontuação de propensão), incluíram no total > 2.900 pacientes com AVC isquêmico agudo (de estudos com mais de 100 pacientes tratados com tenecteplase) e relataram um perfil de segurança e eficácia semelhante ou favorável consistente de tenecteplase em comparação com alteplase intravenoso. Os desfechos medidos incluíram resultado funcional (pontuação mRS de 3 meses), mortalidade por todas as causas, hemorragia intracraniana e hemorragia intracraniana sintomática, taxas de angioedema, tempo porta-agulha, tempo entrada-saída do hospital primário, tempo imagem-trombólise, tempo trombólise-punção e tempo de início dos sintomas à punção.⁴⁻⁷

Principais referências bibliográficas:

1. Menon BK, Buck BH, Singh N, Deschaintre Y, Almekhlafi MA, Coutts SB, Thirunavukkarasu S, Khosravani H, Appireddy R, Moreau F, Gubitz G, Tkach A, Catanese L, Dowlatshahi D, Medvedev G, Mandzia J, Pikula A, Shankar J, Williams H, Field TS, Manosalva A, Siddiqui M, Zafar A, Imoukhuede O, Hunter G, Demchuk AM, Mishra S, Gioia LC, Jalini S, Cayer C, Phillips S, Elamin E, Shoamanesh A, Subramaniam S, Kate M, Jacquin G, Camden MC, Benali F, Alhabli I, Bala F, Horn M, Stotts G, Hill MD, Gladstone DJ, Poppe A, Sehgal A, Zhang Q, Lethebe BC, Doram C, Ademola A, Shamy M, Kenney C, Sajobi TT, Swartz RH. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (AcT): a pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*, published online: 29 Jun 2022, online first, doi: 10.1016/S0140-6736(22)01107-2; 2022. P. 161-169 (P22-05053).
2. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al., Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2018;37817:1573-1582 (P18-03928)
3. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al., Effect of intravenous tenecteplase dose on cerebral reperfusion before thrombectomy in patients with large vessel occlusion ischemic stroke: the EXTEND-IA TNK part 2 randomized clinical trial. *JAMA*, Published online February 20,2020, doi: 10.1001/jama.2020.1511; 2020. p. 1257-1265 (P20-01928).
4. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Christogiannis C, et al. IV thrombolysis with tenecteplase for the treatment of acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2022. doi: 10.1002/ana.26445 (22-04770).
5. Warach SJ, Dula AN, Milling TJ, et al. Prospective observational cohort study of tenecteplase versus alteplase in routine clinical practice. *Stroke* 2022;53(12):3583-3593 (P22-07546).
6. Gerschenfeld G, Liegey JS, Laborne FX, et al. Treatment times, functional outcome, and hemorrhage rates after switching to tenecteplase for stroke thrombolysis: insights from the TETRIS registry. *Eur Stroke J* 2022;7(4):358-364 (P22-05938).
7. Zhong CS, Beharry J, Salazar D, et al. Routine use of tenecteplase for thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke* 2021;52:1087-1090 (P21-01816).

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.

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 $24 \pm 5,5$ 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;
 - pacientes recebendo tratamento anticoagulante oral efetivo (por exemplo, varfarina sódica; Índice Internacional Normalizado (INR) $>1,3$ - vide “Advertências e precauções” - Sangramentos);
 - qualquer ocorrência anterior de lesão no sistema nervoso central (como neoplasia, aneurisma, cirurgia intracraniana ou espinhal);
 - hipertensão arterial grave não-controlada;
 - 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;
 - 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 ulcerativa gastrointestinal ativa;
 - aneurisma arterial e/ou malformações arteriais/venosas conhecidos;
 - neoplasia com aumento do risco de sangramento;
 - endocardite bacteriana, pericardite;
 - pancreatite aguda;

METALYSE PROFISSIONAL DA SAÚDE

- acidente vascular isquêmico sem déficit neurológico incapacitante, ou que estejam melhorando rapidamente, antes do início da infusão;
- histórico ou suspeita de hemorragia intracraniana
- sintomas sugestivos de hemorragia subaracnóidea, mesmo que exame tomográfico esteja normal;
- acidente vascular cerebral grave demonstrado clinicamente (por exemplo NIHSS>25) e/ou por técnicas de imagem apropriadas;
- aparecimento dos sintomas da isquemia há mais de 4,5 horas antes do início da infusão ou momento do aparecimento dos sintomas desconhecido;
- crise convulsiva no início do acidente vascular cerebral;
- administração de heparina dentro de 48 horas antes do acidente vascular cerebral, com aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) excedendo o limite superior do normal para laboratório;
- combinação de acidente vascular cerebral anterior e diabetes mellitus;
- histórico de acidente vascular cerebral prévio ou traumatismo craniano grave nos últimos 3 meses;
- contagem de plaquetas inferior a 100 000/mm³;
- pressão sistólica > 185 mmHg, pressão diastólica > 110 mmHg, ou necessidade de manejo agressivo (farmacoterapia intravenosa) para reduzir a PA a esses limites;
- glicemia < 50 mg/dL ou > 400 mg/dL (< 2.8 mM ou > 22.2 mM)

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A apresentação apropriada do produto contendo tenecteplase deve ser escolhida cuidadosamente e de acordo com a indicação. METALYSE 25 mg é indicado apenas para o acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico agudo. METALYSE 40 mg e 50 mg são indicados apenas para o infarto agudo do miocárdio.

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.

O tratamento deve ser realizado sob responsabilidade de médicos treinados e com experiência em cuidados neurovasculares. Para a verificação da indicação, medidas de diagnóstico remoto podem ser consideradas apropriadas.

Rastreabilidade: 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 de outras substâncias ativas que afetam a coagulação ou a função plaquetária (por exemplo heparina) pode contribuir para a ocorrência de sangramentos (vide também 4. CONTRAINDICAÇÕES e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Tratamento concomitante).

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 (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:

METALYSE PROFISSIONAL DA SAÚDE

- baixo peso corpóreo (<60 kg); pacientes em uso de anticoagulante oral: o uso de METALYSE pode ser considerado, caso exame(s) apropriado(s) da atividade anticoagulante não mostrem ação clinicamente relevante do produto (por exemplo $\text{INR} \leq 1.3$ para antagonistas da vitamina K ou outro(s) teste(s) relevante(s) para outros anticoagulantes orais estão dentro do respectivo limite superior da normalidade), vide também 4. CONTRAINDICAÇÕES).
- injeção intramuscular recente ou pequenos traumas recentes, tais como biópsias, punção de grandes vasos ou massagem cardíaca para reanimação;

Hemorragias intracerebrais representam o evento adverso mais frequente (até aproximadamente 19% dos pacientes). No entanto, isso não levou a um aumento geral da morbidade ou mortalidade.

O risco de hemorragia intracraniana em pacientes com AVC isquêmico agudo pode ser aumentado com o uso de METALYSE.

Isto aplica-se em particular aos seguintes casos:

- todas as situações que envolvam alto risco de hemorragia, incluindo aquelas listadas no item 4. CONTRAINDICAÇÕES;
- início tardio do tratamento;
- pacientes pré-tratados com ácido acetilsalicílico (AAS) podem apresentar maior risco de hemorragia intracerebral, particularmente se o tratamento com METALYSE for tardio;
- em comparação com pacientes mais jovens, pacientes de idade avançada (mais de 80 anos) podem ter um resultado um pouco pior independente do tratamento e podem ter um risco aumentado de hemorragia intracerebral quando trombolisados. Em geral, o benefício/risco da trombólise em pacientes de idade avançada permanece positivo. A trombólise em pacientes com AVC isquêmico agudo deve ser avaliada com base no benefício-risco individual;
- o tratamento não deve ser iniciado depois de 4,5 horas do início dos sintomas devido à relação benefício-risco desfavorável baseada principalmente no seguinte:
 - efeitos positivos do tratamento diminuem com o tempo;
 - taxa de mortalidade aumenta particularmente em pacientes com tratamento prévio com AAS;
 - risco de hemorragia sintomática aumenta.

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: As reações de hipersensibilidade imunomediadas associadas à administração de METALYSE podem ser causadas pela substância ativa tenecteplase, gentamicina (resíduo do processo de fabricação) ou qualquer um dos excipientes (ver também o item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Não foi observada formação sustentada de anticorpos contra a molécula de tenecteplase após o tratamento. Entretanto, não há experiência sistemática com a re-administração de METALYSE.

Existe também o risco de reações de hipersensibilidade mediadas por um mecanismo não imunológico.

Angioedema representa a reação de hipersensibilidade mais comum relatada com METALYSE. Este risco pode ser aumentado na indicação de acidente vascular cerebral isquêmico agudo e/ou pelo tratamento concomitante com inibidores da ECA.

Os pacientes tratados com METALYSE devem ser monitorados quanto a angioedema durante e até 24 horas após a administração.

Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade grave (por exemplo, angioedema), o tratamento apropriado deve ser imediatamente iniciado. Isso pode incluir intubação.

Tromboembolismo: O uso de METALYSE pode aumentar o risco de eventos tromboembólicos em pacientes com trombos existentes, por exemplo, trombo no lado esquerdo do coração (estenose mitral ou fibrilação atrial, etc).

Monitoramento da pressão arterial:

É necessária a monitorização da PA até 24 horas após o tratamento com tenecteplase. A terapia anti-hipertensiva intravenosa é recomendada se a PA sistólica > 180 mmHg ou PA diastólica > 105 mmHg.

METALYSE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Grupos especiais de pacientes com benefício-risco reduzido: A relação benefício-risco da terapia trombolítica é considerada menos favorável em pacientes com antecedentes de AVC ou com diabetes não controlada, embora ainda positiva nesses pacientes.

Em pacientes com AVC, a probabilidade de um resultado favorável diminui com o tempo mais longo desde o início dos sintomas até o tratamento trombolítico, aumento da idade, aumento da gravidade do AVC e aumento dos níveis de glicose no sangue na admissão, enquanto a probabilidade de incapacidade grave e morte ou sangramento intracraniano sintomático aumenta, independentemente de tratamento.

Edema cerebral:

A reperfusão da área isquêmica pode induzir edema cerebral na zona infartada.

População pediátrica: Dados de segurança e eficácia em crianças com menos de 18 anos de idade não estão disponíveis para METALYSE. Portanto, METALYSE não é recomendado para uso em crianças com menos de 18 anos de idade.

Idosos (> 80 anos): METALYSE deve ser administrado com cautela em idosos (> 80 anos) devido ao maior risco de sangramento.

Gravidez, lactação e fertilidade

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.

Os benefícios do tratamento devem ser avaliados em relação aos riscos potenciais durante a gravidez.

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.

Excipientes: METALYSE contém polissorbato 20.

Esse medicamento contém 2,0 mg de polissorbato 20 a cada frasco ampola de 25 mg. Polissorbato pode causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos específicos de interações entre METALYSE e medicamentos normalmente administrados em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico agudo.

Medicamentos que interferem na coagulação ou na função plaquetária

Medicamentos que afetam a coagulação ou que alteram a função plaquetária podem aumentar o risco de sangramento. Portanto, a terapia com METALYSE deve ser evitada nas primeiras 24 horas após o tratamento para AVC isquêmico agudo. (vide também 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Inibidores da ECA: O tratamento concomitante com inibidores da ECA pode aumentar o risco de ter uma reação de hipersensibilidade (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Outros medicamentos

METALYSE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Estudos randomizados acadêmicos publicados envolvendo mais de 2.000 pacientes tratados com tenecteplase não mostraram qualquer interação clinicamente relevante com outros medicamentos comumente usados em pacientes com AVC isquêmico agudo.

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. 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 administrado o mais rápido possível e em até 4,5 horas após o início dos sintomas e após a exclusão de hemorragia intracraniana através de técnicas de imagem apropriadas. O efeito do tratamento é tempo-dependente; portanto, o tratamento precoce aumenta a probabilidade de um resultado favorável.

METALYSE deve ser administrado com base no peso corporal, com uma dose única máxima de 5000 U (25 mg) de tenecteplase.

O benefício-risco do tratamento com tenecteplase deve ser avaliado cuidadosamente em pacientes com peso igual ou inferior a 50 kg devido à disponibilidade limitada de dados.

O volume necessário para administrar a dose total correta pode ser calculada de acordo com o seguinte esquema (Tabela 3):

Tabela 3 – Tratamento trombolítico do acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico agudo (25 mg)

Peso corpóreo do paciente (kg)	tenecteplase (U)	tenecteplase (mg)	Volume correspondente à solução reconstituída (mL)
<60	3.000	15,0	3,0
≥60 a <70	3.500	17,5	3,5
≥70 a <80	4.000	20,0	4,0
≥80 a <90	4.500	22,5	4,5
≥90	5.000	25,0	5,0

Tratamento concomitante

Medicamentos que afetam a coagulação/função plaquetária

A segurança e eficácia deste regime com tratamento concomitante com heparina ou inibidores de agregação plaquetária, como o ácido acetilsalicílico, durante as primeiras 24 horas de tratamento com METALYSE não foram suficientemente investigadas. Assim, a administração de heparina intravenosa ou inibidores de agregação plaquetária, como o ácido acetilsalicílico, deve ser evitada durante as primeiras 24 horas após o tratamento com METALYSE devido a um risco hemorrágico aumentado.

Se a heparina for necessária para outra indicação, a dose não deve exceder 10.000 UI por dia, administrada por via subcutânea.

Modo de usar

METALYSE deve ser reconstituído adicionando-se o volume apropriado de água estéril para injetáveis ao frasco-ampola contendo o pó para solução injetável, usando uma agulha e uma seringa (não fornecidas na embalagem).

1. Remover o lacre de alumínio do frasco-ampola.
2. Preencher uma seringa com 5 mL de água estéril para injetáveis e introduzir a agulha no meio da tampa do frasco-ampola.
3. Adicionar toda a água estéril para injetáveis no frasco-ampola, empurrando lentamente para baixo o êmbolo da seringa para evitar a formação de espuma.
4. Manter a seringa no frasco-ampola e reconstituir rodando suavemente.
5. A preparação reconstituída é uma solução límpida, incolor a amarela clara. Apenas a solução límpida, sem partículas deve ser utilizada.
6. Imediatamente antes da administração da solução, inverter o frasco-ampola com a seringa conectada, de modo que a seringa fique por baixo do frasco-ampola.
7. Transferir o volume apropriado da solução reconstituída de METALYSE para a seringa, conforme o peso do paciente (vide Tabela 3).
8. 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 outros medicamentos, nem no mesmo frasco-ampola, nem no mesmo acesso venoso (nem mesmo com heparina).
9. METALYSE deve ser administrado intravenosamente ao paciente como uma dose única, durante aproximadamente 5 a 10 segundos. Não deve ser administrado em um acesso venoso contendo glicose, uma vez que METALYSE é incompatível com solução glicosada.
10. O acesso venoso deve ser lavado após a injeção de METALYSE para seu suprimento adequado.
11. Qualquer solução não utilizada deve ser descartada.

Método de administração

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.

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

Nas tabelas a seguir são apresentadas as reações adversas, classificadas pelo sistema MedDRA de classificação de órgãos, e conforme indicação do medicamento:

Tabela 4: Reações adversas

	Reações adversas	Frequência
Distúrbios do sistema imunológico	• Reação anafilactoide • Rash • Urticária • Broncoespasmo • Edema de laringe	Rara
Distúrbios da visão	Hemorragia ocular	Incomum

METALYSE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Distúrbios cardíacos	Hemorragia pericárdica	Rara
Distúrbios vasculares	Hemorragias	Muito comum
	Embolismo	Rara
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Epistaxe	Comum
	Hemorragia pulmonar	Rara
Distúrbios gastrointestinais	Hemorragia gastrointestinal • Hemorragia gástrica • Hemorragia de úlcera gástrica • Hemorragia retal • Hematêmese • Melena • Hemorragia bucal	Comum
	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
	• 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
Distúrbios do sistema nervoso	Hemorragia intracraniana - Hemorragia cerebral - Hematoma cerebral - AVC hemorrágico - Transformação hemorrágica de AVC - Hematoma intracraniano - Hemorragia subaracnóidea	Muito comum

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 $< 1/1.000$

Reações muito raras: $< 1/10.000$

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

METALYSE PROFISSIONAL DA SAÚDE

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



09-7475656/P25-02

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	1744922/24-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/12/2024	1744922/24-1	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

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
18/12/2025	1619261/25-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/01/2024	0079858/24-4	11922 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. Alteração da descrição ou composição do produto terminado - Maior	01/09/2025	Envio do texto aprovado para a apresentação listada e ajustes nos seguintes itens: APRESENTAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR Dizeres legais	VPS	25 MG PÓ LIOF INJ CT FA
			11/01/2024	0037173/24-4	11933 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 42. Alteração do processo de fabricação do produto terminado - Moderada	01/09/2025			
			11/01/2024	0037168/24-8	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	08/12/2025			
			18/12/2025	1619261/25-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2025			
13/02/2026	---	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/02/2026	---	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/02/2026	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

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.