

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Metalyse 8 000 unità (40 mg) polvere e solvente per soluzione iniettabile  
Metalyse 10 000 unità (50 mg) polvere e solvente per soluzione iniettabile

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### Metalyse 8 000 unità (40 mg) polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 8 000 unità (40 mg) di tenecteplase.

Ogni siringa preriempita contiene 8 mL di solvente.

### Metalyse 10 000 unità (50 mg) polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 10 000 unità (50 mg) di tenecteplase.

Ogni siringa preriempita contiene 10 mL di solvente.

La soluzione ricostituita contiene 1 000 unità (5 mg) di tenecteplase per mL.

Il titolo di tenecteplase è espresso in unità (U) utilizzando un riferimento standard che è specifico per tenecteplase e non è paragonabile alle unità utilizzate per altri agenti trombolitici.

Tenecteplase è un attivatore del plasminogeno fibrino-specifico prodotto in una linea di cellule ovariche di criceto cinese mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

La polvere è di colore da bianco a bianco sporco.

Il solvente è limpido e incolore.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Metalyse è indicato negli adulti per il trattamento trombolitico dell'infarto miocardico sospetto con sopraslivellamento persistente del tratto ST o recente blocco di branca sinistra entro 6 ore dall'insorgenza dei sintomi dell'infarto miocardico acuto (IMA).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

Metalyse deve essere prescritto da medici esperti nell'utilizzo del trattamento trombolitico e che dispongano delle attrezzature necessarie per monitorare tale uso.

Il trattamento con Metalyse dovrebbe essere iniziato il prima possibile dall'insorgenza dei sintomi.

La scelta della formulazione appropriata del medicinale a base di tenecteplase deve essere effettuata con attenzione e conformemente all'indicazione. Le formulazioni da 40 mg e 50 mg sono destinate esclusivamente all'uso nell'infarto miocardico acuto.

Metalyse deve essere somministrato sulla base del peso corporeo, con una dose massima di 10 000 unità (50 mg di tenecteplase). Il volume necessario per somministrare la dose corretta può essere calcolato dal seguente schema:

Classe di peso corporeo (kg)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)	Corrispondente volume della soluzione ricostituita (mL)
< 60	6 000	30	6
da ≥ 60 a < 70	7 000	35	7
da ≥ 70 a < 80	8 000	40	8
da ≥ 80 a < 90	9 000	45	9
≥ 90	10 000	50	10

Per i dettagli, vedere paragrafo 6.6: Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

#### *Anziani (≥ 75 anni)*

Metalyse deve essere somministrato con cautela agli anziani (≥ 75 anni) a causa di un rischio maggiore di sanguinamento (vedere le informazioni sul sanguinamento al paragrafo 4.4 e sullo studio STREAM al paragrafo 5.1).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Metalyse nei bambini (età inferiore a 18 anni) non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Terapia aggiuntiva

La terapia antitrombotica aggiuntiva con inibitori delle piastrine ed anticoagulanti deve essere somministrata in accordo alle attuali linee guida di trattamento relative alla gestione dei pazienti con infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST.

Per l'intervento coronarico, vedere paragrafo 4.4.

Eparina non frazionata ed enoxaparina sono state utilizzate come terapia antitrombotica aggiuntiva negli studi clinici con Metalyse.

L'acido acetilsalicilico deve essere somministrato il prima possibile dopo l'insorgenza dei sintomi e continuato come trattamento cronico, se non controindicato.

#### Modo di somministrazione

La soluzione ricostituita deve essere somministrata per via endovenosa e deve essere utilizzata immediatamente. La soluzione ricostituita è una soluzione limpida da incolore a leggermente gialla.

La dose necessaria deve essere somministrata come singolo bolo endovenoso in circa 10 secondi.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o alla gentamicina (una traccia residua dal processo produttivo). Se tuttavia il trattamento con tenecteplase si ritiene necessario, devono essere immediatamente disponibili idonee strutture per la rianimazione in caso di necessità.

Inoltre, Metalyse è controindicato nei seguenti casi, perché la terapia trombolitica è associata ad un più elevato rischio di sanguinamento:

- Significativi disturbi emorragici in corso o negli ultimi 6 mesi

- Pazienti che ricevono un trattamento anticoagulante orale efficace, per es. warfarin sodico (INR > 1,3) (vedere paragrafo 4.4, sottoparagrafo “Sanguinamento”)
- Qualsiasi storia di danno al sistema nervoso centrale (ossia neoplasia, aneurisma, intervento chirurgico intracranico o spinale)
- Diatesi emorragica nota
- Ipertensione grave non controllata
- Interventi chirurgici maggiori, biopsia di un organo parenchimale o trauma significativo negli ultimi 2 mesi (questo comprende qualsiasi trauma associato al presente IMA)
- Trauma recente alla testa o al cranio
- Rianimazione cardiopolmonare prolungata (> 2 minuti) nelle ultime 2 settimane
- Pericardite acuta e/o endocardite batterica subacuta
- Pancreatite acuta
- Grave disfunzione epatica, comprese insufficienza epatica, cirrosi, ipertensione portale (varici esofagee) ed epatite attiva
- Ulcera peptica attiva
- Aneurisma arterioso e malformazione venosa/arteriosa nota
- Neoplasia con aumentato rischio di sanguinamento
- Qualsiasi storia nota di ictus emorragico o di ictus di origine sconosciuta
- Storia nota di ictus ischemico o di attacco ischemico transitorio nei 6 mesi precedenti
- Demenza

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego**

##### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

##### Intervento coronarico

Se è programmato un Intervento Coronarico Percutaneo (PCI) primario in accordo alle attuali linee guida di trattamento, tenecteplase non deve essere somministrato (vedere paragrafo 5.1 studio ASSENT-4).

I pazienti che non possono essere sottoposti a PCI primario entro un’ora come raccomandato dalle linee guida e che ricevono tenecteplase come trattamento primario di ricanalizzazione coronarica devono essere trasferiti immediatamente ad una struttura idonea all’intervento coronarico per l’angiografia e per l’intervento coronarico aggiuntivo tempestivo entro 6-24 ore o prima se indicato dal punto di vista clinico (vedere paragrafo 5.1 studio STREAM).

##### Sanguinamento

La complicanza più comunemente riscontrata durante la terapia con tenecteplase è il sanguinamento. L’uso concomitante di terapia anticoagulante con eparina può contribuire al sanguinamento. Poiché la fibrina subisce una lisi durante la terapia con tenecteplase, può verificarsi sanguinamento nella sede di una recente puntura. Pertanto la terapia trombolitica richiede un’attenzione particolare per tutte le possibili sedi in cui può verificarsi un sanguinamento (incluse le sedi di inserzione del catetere, le sedi di puntura arteriosa e venosa, le sedi di incannulamento e le sedi di puntura da ago). Durante il trattamento con tenecteplase occorre evitare l’uso di cateteri rigidi come pure di iniezioni intramuscolari e la manipolazione non essenziale del paziente.

Sono state osservate più frequentemente emorragie in sede di iniezione e occasionalmente sanguinamento genitourinario e gengivale.

Nel caso si verifichi grave sanguinamento, in particolare emorragia cerebrale, la somministrazione concomitante di eparina deve essere interrotta immediatamente. Si deve considerare la somministrazione di protamina se è stata somministrata eparina entro 4 ore prima dell’insorgenza del

sanguinamento. Per i pochi pazienti che non hanno risposto a queste misure conservative, può essere indicato un uso prudente di prodotti di trasfusione. La trasfusione di crioprecipitato, plasma fresco congelato e piastrine deve essere considerata con una rivalutazione clinica e di laboratorio dopo ogni somministrazione. Con l'infusione di crioprecipitato è auspicabile un livello target di fibrinogeno pari a 1 g/L. Come ultima alternativa sono disponibili agenti antifibrinolitici. Nelle condizioni seguenti, il rischio della terapia con tenecteplase può aumentare e deve essere pesato rispetto ai benefici attesi:

- Pressione sistolica > 160 mm Hg, vedere paragrafo 4.3
- Malattia cerebrovascolare
- Sanguinamento gastrointestinale o genitourinario recente (negli ultimi 10 giorni)
- Alta probabilità di trombo cardiaco sinistro, per esempio in caso di stenosi mitralica con fibrillazione atriale
- Qualsiasi iniezione intramuscolare recente nota (negli ultimi 2 giorni)
- Età avanzata, ossia pazienti di età superiore a 75 anni
- Basso peso corporeo < 60 kg
- Pazienti che assumono anticoagulanti orali: l'uso di Metalyse può essere preso in considerazione qualora la dose o il tempo intercorso dall'ultima assunzione del trattamento anticoagulante ne rendano improbabile l'efficacia residua e qualora appropriato/i test dell'attività anticoagulante per il/i prodotto/i interessato/i non mostrino un'attività clinicamente rilevante sul sistema della coagulazione (per es. INR ≤ 1,3 per gli antagonisti della vitamina K o altro/i test rilevante/i per altri anticoagulanti orali rientrano nel rispettivo limite superiore di normalità).

#### Aritmie

La trombolisi coronarica può indurre aritmie associate alla riperfusione. Le aritmie da riperfusione possono portare ad arresto cardiaco, possono essere pericolose per la vita e richiedere l'uso di terapie antiaritmiche convenzionali. Si raccomanda di tenere disponibile una terapia antiaritmica per bradicardia e/o tachiaritmie ventricolari (pacemaker, defibrillatore) quando viene somministrato tenecteplase.

#### Antagonisti del GPIIb/IIIa

L'uso concomitante degli antagonisti del GPIIb/IIIa aumenta il rischio di sanguinamento.

#### Ipersensibilità/risomministrazione

Non è stata osservata alcuna formazione continua di anticorpi verso la molecola di tenecteplase dopo il trattamento. Tuttavia non c'è esperienza sistematica con la risomministrazione di tenecteplase. È necessaria cautela nella somministrazione di tenecteplase a persone con ipersensibilità nota (diversa dalla reazione anafilattica) al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti o alla gentamicina (una traccia residua dal processo produttivo). Nel caso si verifichi una reazione anafilattoide, l'iniezione deve essere interrotta immediatamente e deve essere iniziata una terapia appropriata. In ogni caso tenecteplase non deve essere risomministrato prima di aver valutato i livelli dei fattori emostatici quali fibrinogeno, plasminogeno e alfa2-antiplasmina.

#### Popolazione pediatrica

L'uso di Metalyse nei bambini (età inferiore a 18 anni) non è raccomandato per la mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi formali d'interazione con tenecteplase e altri medicinali comunemente somministrati a pazienti con IMA. Tuttavia, l'analisi dei dati di più di 12 000 pazienti trattati durante la fase I, II e III non ha rivelato alcuna interazione clinicamente rilevante con medicinali comunemente utilizzati nei pazienti con IMA e utilizzati contemporaneamente a tenecteplase.

## Medicinali che influenzano la coagulazione/la funzione delle piastrine

Il rischio di sanguinamento prima, durante o dopo la terapia con tenecteplase può aumentare con l'uso di medicinali che influenzano la coagulazione o che alterano la funzione delle piastrine (per esempio ticlopidina, clopidogrel, LMWH).

L'uso concomitante degli antagonisti del GPIIb/IIIa aumenta il rischio di sanguinamento.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di Metalyse in donne in gravidanza sono in numero limitato.

I dati non clinici ottenuti con tenecteplase hanno mostrato sanguinamento con mortalità secondaria delle madri dovuto all'attività farmacologica nota del principio attivo e in alcuni casi si sono verificati aborto e riassorbimento del feto (gli effetti sono stati osservati solo con la somministrazione ripetuta della dose). Tenecteplase non è considerato teratogeno (vedere paragrafo 5.3).

Il beneficio del trattamento deve essere valutato rispetto ai rischi potenziali in caso di infarto miocardico durante la gravidanza.

#### Allattamento

Non è noto se tenecteplase sia escreto nel latte materno.

Occorre prestare cautela quando Metalyse è somministrato a donne in allattamento e deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento nelle prime 24 ore successive alla somministrazione di Metalyse.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati clinici né studi non clinici sulla fertilità per tenecteplase (Metalyse).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non pertinente.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

L'emorragia è un effetto indesiderato molto comune associato all'uso di tenecteplase. L'emorragia è principalmente superficiale nel sito di iniezione. Comunemente si osservano ecchimosi ma solitamente non richiedono nessun trattamento specifico. In pazienti che hanno avuto un ictus (inclusa emorragia intracranica) ed altri episodi di grave sanguinamento sono state riportate morte ed invalidità permanente.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse di seguito elencate sono riportate in accordo alla frequenza ed alla classificazione per sistemi e organi.

I raggruppamenti per frequenza sono definiti in accordo alla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), molto raro ( $< 1/10\ 000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

La tabella 1 riporta la frequenza delle reazioni avverse.

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa
Disturbi del sistema immunitario	
Raro	Reazione anafilattoide (compresi eruzione cutanea, orticaria, broncospasmo, edema della laringe)
Patologie del sistema nervoso	
Non comune	Emorragia intracranica (quale emorragia cerebrale, ematoma cerebrale, ictus emorragico, trasformazione emorragica di ictus, ematoma intracranico, emorragia subaracnoidea) compresi sintomi associati quali sonnolenza, afasia, emiparesi, convulsioni
Patologie dell'occhio	
Non comune	Emorragia dell'occhio
Patologie cardiache	
Non comune	Aritmie da riperfusione (quali asistole, aritmia idioventricolare accelerata, aritmia, extrasistoli, fibrillazione atriale, blocco atrioventricolare da primo grado a completo, bradicardia, tachicardia, aritmia ventricolare, fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare) si verificano in stretta relazione temporale al trattamento con tenecteplase.
Raro	Emorragia pericardica
Patologie vascolari	
Molto comune	Emorragia
Raro	Embolia (embolizzazione trombotica)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune	Epistassi
Raro	Emorragia polmonare
Patologie gastrointestinali	
Comune	Emorragia gastrointestinale (quali emorragia gastrica, emorragia di ulcera gastrica, emorragia rettale, ematemesi, melena, emorragia della bocca)
Non comune	Emorragia retroperitoneale (quale ematoma retroperitoneale)
Non nota	Nausea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Ecchimosi
Patologie renali e urinarie	
Comune	Emorragia urogenitale (quali ematuria, emorragia delle vie urinarie)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Emorragia in sede di iniezione, emorragia in sede di puntura
Esami diagnostici	
Raro	Pressione arteriosa diminuita
Non nota	Temperatura corporea aumentata
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	
Non nota	Embolia adiposa che può portare alle corrispondenti conseguenze negli organi coinvolti

Come con altri agenti trombolitici, sono stati riportati, come conseguenze di un infarto miocardico e/o della somministrazione di trombolitici, i seguenti eventi:

- molto comune: ipotensione, disturbi della frequenza e del ritmo cardiaco, angina pectoris
- comune: ischemia ricorrente, insufficienza cardiaca, infarto miocardico, shock cardiogeno, pericardite, edema polmonare
- non comune: arresto cardiaco, incompetenza della valvola mitrale, versamento pericardico, trombosi venosa, tamponamento cardiaco, rottura del miocardio
- raro: embolia polmonare.

Questi eventi cardiovascolari possono essere pericolosi per la vita e possono portare alla morte.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

#### Sintomi

Nel caso di sovradosaggio, ci può essere un aumentato rischio di sanguinamento.

#### Terapia

Nel caso di prolungato sanguinamento grave, si può considerare una terapia di sostituzione (plasma, piastrine), vedere anche paragrafo 4.4.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici, enzimi, codice ATC: B01A D11

#### Meccanismo d'azione

Tenecteplase è un attivatore ricombinante del plasminogeno fibrino-specifico che deriva dal t-PA nativo tramite modifiche in tre punti della struttura della proteina. Si lega alla componente di fibrina del trombo (coagulo di sangue) e converte selettivamente il plasminogeno legato al trombo in plasmina, che a sua volta degrada la matrice di fibrina del trombo. Tenecteplase ha una più alta fibrinospecificità e una maggiore resistenza all'inattivazione da parte del suo inibitore endogeno (PAI-1) rispetto al t-PA nativo.

#### Effetti farmacodinamici

Dopo la somministrazione di tenecteplase, sono stati osservati un consumo dose-dipendente di  $\alpha_2$ -antiplasmina (l'inibitore in fase fluida della plasmina) e un conseguente aumento del livello di formazione della plasmina sistemica. Questa osservazione è coerente con l'effetto previsto di attivazione del plasminogeno. In studi comparativi, una riduzione inferiore al 15% del fibrinogeno e una riduzione inferiore al 25% del plasminogeno sono state osservate nei soggetti trattati con la dose massima di tenecteplase (10 000 U, corrispondenti a 50 mg), mentre alteplase ha causato una diminuzione di circa il 50% dei livelli di fibrinogeno e plasminogeno. A 30 giorni non è stata rilevata una formazione di anticorpi clinicamente rilevante.

#### Efficacia e sicurezza clinica

I dati di pervietà emersi dagli studi angiografici di fase I e II suggeriscono che tenecteplase, somministrato come singolo bolo endovenoso, è efficace in maniera dose-dipendente nel dissolvere il coagulo di sangue nell'arteria correlata all'infarto nei pazienti con IMA in corso.

#### ASSENT-2

Uno studio su vasta scala sulla mortalità (ASSENT-2) in circa 17 000 pazienti ha mostrato che tenecteplase è terapeuticamente equivalente ad alteplase nel ridurre la mortalità (6,2% per entrambi i trattamenti a 30 giorni, limite superiore dell'IC 95% per il rapporto di rischio relativo di 1,124) e che l'utilizzo di tenecteplase è associato ad una incidenza significativamente minore di sanguinamenti non

intracranici (26,4% vs. 28,9%,  $p = 0,0003$ ). Questo si traduce in una necessità significativamente inferiore di trasfusioni (4,3% vs. 5,5%,  $p = 0,0002$ ). L'emorragia intracranica si è verificata nello 0,93% e nello 0,94% dei casi trattati rispettivamente con tenecteplase ed alteplase.

La pervietà coronarica e i limitati dati sugli esiti clinici hanno mostrato che i pazienti con IMA sono stati trattati con successo anche oltre 6 ore dall'insorgenza della sintomatologia.

#### ASSENT-4

Lo studio ASSENT-4 PCI è stato disegnato per dimostrare se, in 4 000 pazienti con infarti miocardici estesi, il pretrattamento con una dose intera di tenecteplase e concomitante bolo singolo fino a 4 000 UI di eparina non frazionata somministrato prima del PCI primario da effettuarsi tra 60 e 180 minuti potesse portare a risultati migliori rispetto al solo PCI primario. Lo studio è stato terminato anticipatamente con 1 667 pazienti randomizzati a causa della mortalità numericamente superiore nel gruppo del PCI facilitato trattato con tenecteplase. Il verificarsi dell'endpoint primario, endpoint composito di morte o shock cardiogeno o insufficienza cardiaca congestizia entro 90 giorni, era significativamente maggiore nel gruppo trattato con lo schema in valutazione di tenecteplase seguito da un immediato PCI di routine: 18,6% (151/810) rispetto a 13,4% (110/819) nel gruppo sottoposto solo a PCI,  $p = 0,0045$ . Questa differenza significativa fra i gruppi per l'endpoint primario a 90 giorni si manifestava già in ospedale ed a 30 giorni.

Numericamente, tutti i componenti dell'endpoint clinico composito erano a favore del regime con solo PCI: morte: 6,7% vs. 4,9%  $p = 0,14$ ; shock cardiogeno: 6,3% vs. 4,8%  $p = 0,19$ ; insufficienza cardiaca congestizia: 12,0% vs. 9,2%  $p = 0,06$  rispettivamente. Gli endpoint secondari di re-infarto e di rivascolarizzazione ripetuta del vaso target erano significativamente aumentati nel gruppo pretrattato con tenecteplase: re-infarto: 6,1% vs. 3,7%  $p = 0,0279$ ; rivascolarizzazione ripetuta del vaso target: 6,6% vs. 3,4%  $p = 0,0041$ . I seguenti eventi avversi si sono verificati più frequentemente con la somministrazione di tenecteplase prima del PCI: emorragia intracranica: 1% vs. 0%  $p = 0,0037$ ; ictus: 1,8% vs. 0%  $p < 0,0001$ ; sanguinamenti maggiori: 5,6% vs. 4,4%  $p = 0,3118$ ; sanguinamenti minori: 25,3% vs. 19,0%  $p = 0,0021$ ; trasfusioni di sangue: 6,2% vs. 4,2%  $p = 0,0873$ ; improvvisa chiusura del vaso: 1,9% vs. 0,1%  $p = 0,0001$ .

#### Studio STREAM

Lo studio STREAM è stato disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza di una strategia farmaco-invasiva rispetto ad una strategia di PCI primario standard in pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST entro 3 ore dall'insorgenza dei sintomi, non in grado di sottoporsi a PCI primario entro un'ora dal primo contatto medico. La strategia farmaco-invasiva consisteva nel trattamento fibrinolitico precoce con tenecteplase in bolo e una terapia aggiuntiva antiaggregante e anticoagulante seguita da angiografia entro 6-24 ore o intervento coronarico di salvataggio.

La popolazione dello studio era costituita da 1 892 pazienti randomizzati tramite un sistema interattivo di risposta vocale. L'endpoint primario, composito di morte o shock cardiogeno o insufficienza cardiaca congestizia o re-infarto entro 30 giorni, è stato osservato nel 12,4% (116/939) del braccio farmaco-invasivo rispetto al 14,3% (135/943) del braccio PCI primario (rischio relativo 0,86 (0,68-1,09)).

I singoli componenti dell'endpoint primario composito per la strategia farmaco-invasiva rispetto al PCI primario rispettivamente sono stati osservati con le seguenti frequenze:

	<b>Farmaco-invasivo (n = 944)</b>	<b>PCI primario (n = 948)</b>	<b>p</b>
Composito di morte, shock, insufficienza cardiaca congestizia, re-infarto	116/939 (12,4%)	135/943 (14,3%)	0,21
Mortalità per tutte le cause	43/939 (4,6%)	42/946 (4,4%)	0,88
Shock cardiogeno	41/939 (4,4%)	56/944 (5,9%)	0,13
Insufficienza cardiaca congestizia	57/939 (6,1%)	72/943 (7,6%)	0,18
Re-infarto	23/938 (2,5%)	21/944 (2,2%)	0,74
Mortalità cardiaca	31/939 (3,3%)	32/946 (3,4%)	0,92

L'incidenza osservata dei sanguinamenti non ICH maggiori e minori è stata simile in entrambi i gruppi:

	<b>Farmaco-invasivo (n = 944)</b>	<b>PCI primario (n = 948)</b>	<b>p</b>
Sanguinamento non ICH maggiore	61/939 (6,5%)	45/944 (4,8%)	0,11
Sanguinamento non ICH minore	205/939 (21,8%)	191/944 (20,2%)	0,40

Incidenza di ictus totali ed emorragia intracranica

	<b>Farmaco-invasivo (n = 944)</b>	<b>PCI primario (n = 948)</b>	<b>p</b>
Ictus totali (tutti i tipi)	15/939 (1,6%)	5/946 (0,5%)	0,03*
Emorragia intracranica	9/939 (0,96%)	2/946 (0,21%)	0,04**
Emorragia intracranica dopo modifica del protocollo a metà della dose in pazienti $\geq 75$ anni:	4/747 (0,5%)	2/758 (0,3%)	0,45

\* le incidenze in entrambi i gruppi sono quelle attese nei pazienti con STEMI trattati con fibrinolitici o PCI primario (come osservato negli studi precedenti).

\*\* l'incidenza nel gruppo farmaco-invasivo è quella attesa per la fibrinolisi con tenecteplase (come osservato negli studi precedenti).

Dopo la riduzione a metà dose di tenecteplase nei pazienti  $\geq 75$  anni, non si sono verificate ulteriori emorragie intracraniche (0 pazienti su 97) (IC 95%: 0,3-3,7) rispetto all'8,1% (3 pazienti su 37) (IC 95%: 1,7-21,9) prima della riduzione della dose. I limiti dell'intervallo di confidenza delle incidenze osservate prima e dopo la riduzione si sovrappongono.

In pazienti  $\geq 75$  anni, l'incidenza osservata dell'endpoint primario composito di efficacia per la strategia farmaco-invasiva e per il PCI primario è stata come segue: prima della riduzione della dose 11/37 (29,7%) (IC 95%: 15,9-47,0) rispetto a 10/32 (31,3%) (IC 95%: 16,1-50,0), dopo la riduzione della dose: 25/97 (25,8%) (IC 95%: 17,4-35,7) rispetto a 25/88 (24,8%) (IC 95%: 19,3-39,0). In entrambi i gruppi, i limiti dell'intervallo di confidenza delle incidenze osservate prima e dopo la riduzione si sovrappongono.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento e distribuzione

Tenecteplase è una proteina ricombinante somministrata per via endovenosa che attiva il plasminogeno.

Dopo somministrazione con bolo endovenoso di 30 mg di tenecteplase in pazienti con infarto miocardico acuto, la concentrazione plasmatica di tenecteplase stimata inizialmente era pari a  $6,45 \pm 3,60 \mu\text{g/mL}$  (media  $\pm$  SD). La fase di distribuzione rappresenta dal  $31\% \pm 22\%$  al  $69\% \pm 15\%$

(media  $\pm$  SD) dell'AUC totale dopo somministrazione di intervalli di dosi da 5 a 50 mg.

I dati sulla distribuzione nei tessuti sono stati ottenuti da studi nel ratto con tenecteplase radiomarcato. Tenecteplase si distribuisce principalmente nel fegato. Non è noto se e in quale percentuale tenecteplase si leghi alle proteine plasmatiche nell'uomo. Il tempo medio di residenza (MRT) nel corpo è circa 1 ora e il volume di distribuzione medio ( $\pm$  SD) allo stato stazionario ( $V_{ss}$ ) variava da  $6,3 \pm 2$  L a  $15 \pm 7$  L.

#### Biotrasformazione

Tenecteplase è eliminato dal compartimento sanguigno attraverso il legame a recettori specifici nel fegato dove viene catabolizzato a piccoli peptidi. Il legame con i recettori epatici è tuttavia ridotto rispetto al t-PA nativo, con conseguente prolungamento dell'emivita.

#### Eliminazione

Dopo iniezione di tenecteplase come singolo bolo endovenoso in pazienti con infarto miocardico acuto, l'antigene di tenecteplase mostra un'eliminazione bifasica dal plasma. Non c'è dose-dipendenza della clearance di tenecteplase nell'intervallo di dosaggio terapeutico. L'emivita iniziale, dominante, è di  $24 \pm 5,5$  minuti (media  $\pm$  SD), che è 5 volte più lunga rispetto al t-PA nativo. L'emivita terminale è di  $129 \pm 87$  minuti e la clearance plasmatica è di  $119 \pm 49$  mL/minuto.

Con l'aumento del peso corporeo si ha un moderato aumento della clearance di tenecteplase e con l'avanzare dell'età si ha una leggera diminuzione della clearance. In generale le donne mostrano una clearance minore rispetto agli uomini, ma ciò può essere spiegato dal peso corporeo generalmente minore nelle donne.

#### Linearità/Non linearità

L'analisi della linearità della dose basata sull'AUC ha suggerito che tenecteplase mostra una farmacocinetica non lineare nell'intervallo di dosi studiato, ossia da 5 a 50 mg.

#### Compromissione renale ed epatica

Poiché l'eliminazione di tenecteplase avviene attraverso il fegato, non si prevede che la disfunzione renale ne influenzi la farmacocinetica. Questo è anche supportato da dati negli animali. Tuttavia l'effetto della disfunzione renale ed epatica sulla farmacocinetica di tenecteplase nell'uomo non è stato studiato in modo specifico. Di conseguenza non esistono indicazioni per l'aggiustamento della dose di tenecteplase in pazienti con insufficienza epatica e renale grave.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Nel ratto, nel coniglio e nel cane la somministrazione di una singola dose endovenosa ha mostrato solamente alterazioni reversibili dose-dipendenti dei parametri di coagulazione con emorragia locale in sede di iniezione, che sono state considerate come una conseguenza dell'effetto farmacodinamico di tenecteplase. Studi di tossicità a dosi multiple nel ratto e nel cane hanno confermato le osservazioni sopra citate, ma la durata dello studio si è limitata a due settimane per la formazione di anticorpi contro la proteina umana tenecteplase, che ha portato all'anafilassi.

Dati di sicurezza farmacologica nella scimmia cynomolgus hanno mostrato una riduzione della pressione arteriosa seguita da variazioni dell'ECG, verificatesi tuttavia ad esposizioni che erano considerevolmente più elevate rispetto all'esposizione clinica.

Tenendo conto dell'indicazione e della somministrazione di una singola dose nell'uomo, i test di tossicità della riproduzione si sono limitati ad uno studio di embriotossicità nel coniglio, come specie sensibile. Tenecteplase ha provocato la morte di tutte le cucciolate durante il periodo centrale dell'organogenesi. Quando tenecteplase è stato somministrato durante i periodi centrale o finale

dell'organogenesi le madri hanno mostrato sanguinamento vaginale il giorno successivo alla prima dose. Mortalità secondaria è stata osservata 1-2 giorni più tardi. Non sono disponibili dati sul periodo fetale.

Non sono attese mutagenicità e cancerogenicità per questa classe di proteine ricombinanti e prove di genotossicità e di cancerogenicità non sono state necessarie.

Non si è osservata irritazione locale del vaso sanguigno dopo somministrazione della formulazione finale di tenecteplase per via endovenosa, endoarteriosa o paravenosa.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Polvere

Arginina  
Acido fosforico concentrato  
Polisorbato 20  
Traccia residua dal processo produttivo: gentamicina

#### Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Metalyse è incompatibile con soluzioni di glucosio per infusione.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Validità del prodotto confezionato per la vendita

3 anni

#### Soluzione ricostituita

È stata dimostrata una stabilità chimica e fisica durante l'uso per 24 ore a 2-8 °C e per 8 ore a 30 °C.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente. Se non utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione d'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e generalmente non devono superare le 24 ore a 2-8 °C.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C. Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere il paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

#### Metalyse 8 000 unità (40 mg) polvere e solvente per soluzione iniettabile

Flaconcino di vetro di tipo I da 20 mL, con tappo in gomma grigia (B2-42) e cappuccio a strappo riempito con polvere per soluzione iniettabile. Ogni flaconcino contiene 40 mg di tenecteplase. Siringa preriempita in plastica da 10 mL con 8 mL di solvente.

Adattatore sterile per flaconcino.

### Metalyse 10 000 unità (50 mg) polvere e solvente per soluzione iniettabile

Flaconcino di vetro di tipo I da 20 mL, con tappo in gomma grigia (B2-42) e cappuccio a strappo riempito con polvere per soluzione iniettabile. Ogni flaconcino contiene 50 mg di tenecteplase.

Siringa preriempita in plastica da 10 mL con 10 mL di solvente.

Adattatore sterile per flaconcino.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Metalyse deve essere ricostituito aggiungendo l'intero volume di solvente dalla siringa preriempita al flaconcino contenente la polvere per soluzione iniettabile.

1. Assicurarsi che sia stata scelta la dimensione del flaconcino appropriato a seconda del peso corporeo del paziente.

Classe di peso corporeo (kg)	Volume della soluzione ricostituita (mL)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)
< 60	6	6 000	30
da ≥ 60 a < 70	7	7 000	35
da ≥ 70 a < 80	8	8 000	40
da ≥ 80 a < 90	9	9 000	45
≥ 90	10	10 000	50

2. Controllare che il cappuccio del flaconcino sia ancora intatto.
3. Rimuovere il cappuccio a strappo dal flaconcino.
4. Aprire la parte superiore dell'adattatore per flaconcino. Rimuovere il cappuccio della siringa preriempita contenente il solvente. Quindi avvitare immediatamente e saldamente la siringa preriempita all'adattatore per flaconcino e introdurre il tappo del flaconcino nel mezzo con la punta dell'adattatore per flaconcino.
5. Aggiungere il solvente nel flaconcino spingendo lo stantuffo della siringa lentamente verso il basso per evitare il formarsi di schiuma.
6. Tenere la siringa attaccata all'adattatore per flaconcino e ricostituire agitando delicatamente.
7. La soluzione iniettabile ricostituita si presenta come una soluzione limpida da incolore a giallo pallido. La soluzione deve essere utilizzata solo se si presenta limpida e priva di particelle.
8. Immediatamente prima di somministrare la soluzione, capovolgere il flaconcino con la siringa ancora attaccata, di modo che la siringa si trovi sotto il flaconcino.
9. Prelevare il volume adeguato di soluzione ricostituita di Metalyse nella siringa, a seconda del peso corporeo del paziente.
10. Svitare la siringa dall'adattatore per flaconcino.
11. Una preesistente linea endovenosa può essere utilizzata per la somministrazione di Metalyse solo con soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Nessun altro medicinale deve essere aggiunto alla soluzione iniettabile.
12. Metalyse deve essere somministrato al paziente per via endovenosa in circa 10 secondi. Non deve essere somministrato in una linea contenente glucosio, poiché Metalyse è incompatibile con soluzione di glucosio.
13. La linea deve essere lavata dopo l'iniezione di Metalyse per una corretta somministrazione.
14. La soluzione ricostituita non utilizzata deve essere eliminata.

In alternativa, la ricostituzione può essere effettuata con un ago, invece che con l'adattatore del flaconcino incluso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Metalyse 8 000 unità (40 mg) polvere e solvente per soluzione iniettabile

EU/1/00/169/005

Metalyse 10 000 unità (50 mg) polvere e solvente per soluzione iniettabile

EU/1/00/169/006

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 23 febbraio 2001

Data del rinnovo più recente: 23 febbraio 2006

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Metalyse 5 000 unità (25 mg) polvere per soluzione iniettabile

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Metalyse 5 000 unità (25 mg) polvere per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 5 000 unità (25 mg) di tenecteplase.

La soluzione ricostituita contiene 1 000 unità (5 mg) di tenecteplase per mL.

Il titolo di tenecteplase è espresso in unità (U) utilizzando un riferimento standard che è specifico per tenecteplase e non è paragonabile alle unità utilizzate per altri agenti trombolitici.

Tenecteplase è un attivatore del plasminogeno fibrino-specifico prodotto in una linea di cellule ovariche di criceto cinese mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per soluzione iniettabile.

La polvere è di colore da bianco a bianco sporco.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Metalyse è indicato negli adulti per il trattamento trombolitico dell'ictus ischemico acuto (AIS) entro 4,5 ore dall'esordio dei sintomi e dopo avere escluso la presenza di emorragia intracranica.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

Metalyse deve essere prescritto da medici esperti nel trattamento delle patologie neurovascolari e nell'utilizzo del trattamento trombolitico e che dispongano delle attrezzature necessarie per monitorare tale uso, vedere paragrafo 4.4.

Il trattamento con Metalyse deve essere iniziato il prima possibile e comunque non più di 4,5 ore dall'esordio dei sintomi e dopo avere escluso la presenza di emorragia intracranica mediante idonee tecniche di imaging, vedere paragrafo 4.4. L'effetto del trattamento è tempo-dipendente; pertanto, un trattamento precoce aumenta la probabilità di un esito favorevole.

La scelta della formulazione appropriata del medicinale a base di tenecteplase deve essere effettuata con attenzione e conformemente all'indicazione. La formulazione da 25 mg di tenecteplase è destinata esclusivamente all'uso nell'ictus ischemico acuto.

Metalyse deve essere somministrato sulla base del peso corporeo, con una singola dose massima di 5 000 unità (25 mg di tenecteplase) per l'indicazione di ictus ischemico acuto.

Il rapporto beneficio/rischio del trattamento con tenecteplase deve essere valutato attentamente in pazienti di peso pari o inferiore a 50 kg per la limitata disponibilità di dati.

Il volume necessario per somministrare la dose totale corretta può essere calcolato dal seguente schema:

Classe di peso corporeo (kg)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)	Corrispondente volume della soluzione ricostituita (mL)
< 60	3 000	15,0	3,0
da ≥ 60 a < 70	3 500	17,5	3,5
da ≥ 70 a < 80	4 000	20,0	4,0
da ≥ 80 a < 90	4 500	22,5	4,5
≥ 90	5 000	25,0	5,0

Per i dettagli, vedere paragrafo 6.6: Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

#### *Anziani (> 80 anni)*

Metalyse deve essere somministrato con cautela agli anziani (> 80 anni) a causa di un rischio maggiore di sanguinamento (vedere le informazioni sul sanguinamento al paragrafo 4.4).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Metalyse nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Terapia aggiuntiva

La sicurezza e l'efficacia di questo regime terapeutico con la somministrazione concomitante di eparina o inibitori dell'aggregazione piastrinica come l'acido acetilsalicilico nelle prime 24 ore dopo il trattamento con Metalyse non sono state sufficientemente studiate. Pertanto, la somministrazione di eparina per via endovenosa o inibitori dell'aggregazione piastrinica come l'acido acetilsalicilico deve essere evitata nelle prime 24 ore dopo il trattamento con Metalyse a causa di un aumentato rischio di emorragia.

Qualora l'eparina sia necessaria per altre indicazioni, la dose non deve superare 10 000 UI al giorno e deve essere somministrata per via sottocutanea.

#### Modo di somministrazione

La soluzione ricostituita deve essere somministrata per via endovenosa e deve essere utilizzata immediatamente. La soluzione ricostituita è una soluzione limpida da incolore a leggermente gialla.

La dose necessaria deve essere somministrata come singolo bolo endovenoso in circa 5-10 secondi.

I flaconcini da 40 mg e 50 mg di tenecteplase non sono destinati all'uso nell'ictus ischemico acuto. Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o alla gentamicina (una traccia residua dal processo produttivo).

Inoltre, a causa dell'aumentato rischio di sanguinamento con la terapia trombolitica, Metalyse è controindicato nei seguenti casi:

- Significativi disturbi emorragici in corso o negli ultimi 6 mesi
- Pazienti con anticoagulazione efficace (per es. INR > 1,3) (vedere paragrafo 4.4, sottoparagrafo "Sanguinamento")
- Storia nota o sospetto di emorragia intracranica
- Sintomi suggestivi di emorragia subaracnoidea, anche se la TC è normale
- Ictus severo secondo la valutazione clinica (per es. NIHSS > 25) e/o secondo tecniche di imaging appropriate
- Ictus ischemico acuto senza deficit neurologico invalidante o sintomi in rapido miglioramento

- prima dell'inizio dell'iniezione
- Qualsiasi storia di danno al sistema nervoso centrale (ossia neoplasia, aneurisma, intervento chirurgico intracranico o spinale)
- Diatesi emorragica nota
- Iperensione arteriosa grave non controllata
- Intervento chirurgico maggiore, biopsia di un organo parenchimale o trauma significativo negli ultimi 2 mesi
- Trauma recente alla testa o al cranio
- Rianimazione cardiopolmonare prolungata (> 2 minuti) nelle ultime 2 settimane
- Pericardite acuta e/o endocardite batterica subacuta
- Pancreatite acuta
- Grave disfunzione epatica, comprese insufficienza epatica, cirrosi, ipertensione portale (varici esofagee) ed epatite attiva
- Ulcera peptica attiva
- Aneurisma arterioso e malformazione venosa/arteriosa nota
- Neoplasia con aumentato rischio di sanguinamento
- Sintomi di attacco ischemico comparsi più di 4,5 ore prima dell'iniezione o sintomi il cui momento di esordio non è noto e che potrebbe potenzialmente risalire a più di 4,5 ore prima
- Convulsioni all'esordio dell'ictus
- Somministrazione di eparina nelle 48 ore precedenti e tempo di tromboplastina superiore al limite superiore di normalità per il laboratorio
- Pazienti con storia di ictus precedente e diabete concomitante
- Ictus precedente negli ultimi 3 mesi
- Conta piastrinica inferiore a 100 000/mm<sup>3</sup>
- Valori di pressione arteriosa (PA) sistolica > 185 mmHg o PA diastolica > 110 mmHg o necessità di una gestione aggressiva (farmacoterapia endovenosa) per riportare la pressione sanguigna a questi limiti
- Glicemia < 50 mg/dL o > 400 mg/dL (< 2,8 mM o > 22,2 mM).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Il trattamento trombolitico richiede un monitoraggio adeguato. Metalyse deve essere utilizzato esclusivamente sotto la responsabilità e il controllo di medici qualificati ed esperti nel trattamento delle patologie neurovascolari e nell'utilizzo dei trattamenti trombolitici e che dispongano delle attrezzature necessarie per monitorare tale uso. Per la verifica dell'indicazione al trattamento possono essere prese in considerazione misure diagnostiche da remoto, secondo necessità, vedere paragrafi 4.1 e 4.2.

##### Sanguinamento

La complicanza più comunemente riscontrata durante la terapia con tenecteplase è il sanguinamento. L'uso concomitante di altri principi attivi che influenzano la coagulazione o la funzione delle piastrine (per es. eparina) può contribuire al sanguinamento, vedere paragrafi 4.2 e 4.3. Poiché la fibrina subisce una lisi durante la terapia con tenecteplase, può verificarsi sanguinamento nella sede di una recente puntura. Pertanto la terapia trombolitica richiede un'attenzione particolare per tutte le possibili sedi in cui può verificarsi un sanguinamento (incluse le sedi di inserzione del catetere, le sedi di puntura arteriosa e venosa, le sedi di incannulamento e le sedi di puntura da ago). Durante il trattamento con tenecteplase occorre evitare l'uso di cateteri rigidi come pure di iniezioni intramuscolari e la manipolazione non essenziale del paziente.

Nel caso si verifichi grave sanguinamento, in particolare emorragia cerebrale, la somministrazione concomitante di eparina deve essere interrotta immediatamente. Si deve considerare la

somministrazione di protamina se è stata somministrata eparina entro 4 ore prima dell'insorgenza del sanguinamento. Per i pochi pazienti che non hanno risposto a queste misure conservative, può essere indicato un uso prudente di prodotti di trasfusione. La trasfusione di crioprecipitato, plasma fresco congelato e piastrine deve essere considerata con una rivalutazione clinica e di laboratorio dopo ogni somministrazione. Con l'infusione di crioprecipitato è auspicabile un livello target di fibrinogeno pari a 1 g/L. Come ultima alternativa sono disponibili agenti antifibrinolitici.

Nelle seguenti condizioni, il rischio della terapia con tenecteplase può aumentare e deve essere pesato rispetto ai benefici attesi:

- Iniezione intramuscolare recente o piccoli traumi recenti, punture dei grossi vasi sanguigni o massaggio cardiaco per la rianimazione
- Condizioni caratterizzate da un aumentato rischio di emorragia non menzionate al paragrafo 4.3
- Basso peso corporeo < 60 kg
- Pazienti che assumono anticoagulanti orali: l'uso di Metalyse può essere preso in considerazione qualora appropriato/i test non mostrino alcuna attività clinicamente rilevante sul sistema della coagulazione (per es.  $INR \leq 1,3$  per gli antagonisti della vitamina K o altro/i test rilevante/i per altri anticoagulanti orali rientrano nel rispettivo limite superiore di normalità), vedere paragrafo 4.3.

L'emorragia intracerebrale rappresenta la reazione avversa maggiore nel trattamento dell'ictus ischemico acuto (fino al 19% dei pazienti senza aumento della morbilità o della mortalità complessive).

Il rischio di emorragia intracranica in pazienti con ictus ischemico acuto può risultare aumentato con l'uso di Metalyse.

Ciò riguarda in particolare i seguenti casi:

- tutte le situazioni che implicano un rischio elevato di emorragia, incluse quelle elencate al paragrafo 4.3
- inizio ritardato del trattamento dall'esordio dei sintomi. Pertanto, la somministrazione di Metalyse non deve essere ritardata
- i pazienti pre-trattati con acido acetilsalicilico (ASA) possono essere a maggior rischio di emorragia intracerebrale, in particolare se il trattamento con Metalyse viene ritardato
- rispetto ai pazienti più giovani, i pazienti di età avanzata (superiore a 80 anni) possono presentare un esito relativamente peggiore indipendentemente dal trattamento e possono presentare un rischio aumentato di emorragia intracerebrale quando sottoposti a trattamento trombolitico. In generale, il rapporto beneficio/rischio della trombolisi in pazienti di età avanzata rimane positivo. La trombolisi nei pazienti con AIS deve essere valutata sulla base del rapporto beneficio/rischio individuale.

Il trattamento non deve essere iniziato oltre le 4,5 ore dall'esordio dei sintomi a causa di un rapporto beneficio/rischio sfavorevole, dovuto principalmente a quanto segue:

- gli effetti positivi del trattamento diminuiscono nel tempo
- il tasso di mortalità aumenta in particolare nei pazienti precedentemente trattati con ASA
- vi è un aumentato rischio di emorragia sintomatica.

#### Monitoraggio della pressione arteriosa

È necessario il monitoraggio della PA fino a 24 ore dopo il trattamento con tenecteplase; in caso di PA sistolica > 180 mmHg o PA diastolica > 105 mmHg, si raccomanda un trattamento antipertensivo per via endovenosa.

#### Gruppi speciali nei quali il rapporto beneficio/rischio è ridotto

Il rapporto beneficio/rischio è considerato meno favorevole, pur se comunque positivo, nei pazienti con storia di ictus o in quelli affetti da diabete noto non controllato.

Nei pazienti con ictus, la probabilità di un esito favorevole diminuisce con l'aumentare del tempo intercorso tra l'esordio dei sintomi e il trattamento trombolitico, con l'aumento dell'età, della severità dell'ictus e della glicemia al momento dell'accettazione, mentre aumenta la probabilità di disabilità severa e morte o emorragie intracraniche sintomatiche, indipendentemente dal trattamento.

#### Edema cerebrale

La riperfusione dell'area ischemica può indurre edema cerebrale nella zona infartuata.

#### Ipersensibilità/risomministrazione

Le reazioni da ipersensibilità immuno-mediate associate alla somministrazione di Metalyse possono essere causate dal principio attivo tenecteplase, dalla gentamicina (una traccia residua dal processo produttivo) o da uno qualsiasi degli eccipienti, vedere paragrafi 4.3 e 6.1.

Non è stata osservata alcuna formazione continua di anticorpi verso la molecola di tenecteplase dopo il trattamento. Tuttavia non c'è esperienza sistematica con la risomministrazione di tenecteplase. Vi è anche il rischio di reazioni da ipersensibilità mediate da un meccanismo non immunologico.

L'angioedema rappresenta la reazione da ipersensibilità più comune segnalata con Metalyse. Tale rischio può essere aumentato nell'indicazione di ictus ischemico acuto e/o dal trattamento concomitante con ACE-inibitori. I pazienti trattati con Metalyse devono essere monitorati per la comparsa di angioedema durante e fino a 24 ore dopo la somministrazione. Qualora si verifichi una reazione da ipersensibilità severa (per es. angioedema), deve essere tempestivamente avviato un trattamento adeguato, che può includere l'intubazione.

#### Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati sulla sicurezza e sull'efficacia per Metalyse nei bambini di età inferiore a 18 anni. Pertanto, l'uso di Metalyse non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 18 anni.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi formali d'interazione con Metalyse e altri medicinali comunemente somministrati a pazienti con ictus ischemico acuto.

#### Medicinali che influenzano la coagulazione/la funzione delle piastrine

Il rischio di sanguinamento prima, durante o dopo la terapia con tenecteplase può aumentare con l'uso di medicinali che influenzano la coagulazione o che alterano la funzione delle piastrine, che devono quindi essere evitati nelle prime 24 ore dopo il trattamento dell'ictus ischemico acuto, vedere paragrafo 4.3.

#### ACE-inibitori

Il trattamento concomitante con ACE-inibitori può aumentare il rischio di reazioni da ipersensibilità, vedere paragrafo 4.4.

Alcuni studi accademici randomizzati pubblicati, condotti su oltre 2 000 pazienti trattati con tenecteplase, non hanno evidenziato interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali comunemente utilizzati nei pazienti con AIS.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di Metalyse in donne in gravidanza sono in numero limitato.

I dati non clinici ottenuti con tenecteplase hanno mostrato sanguinamento con mortalità secondaria delle madri dovuto all'attività farmacologica nota del principio attivo e in alcuni casi si sono verificati aborto e riassorbimento del feto (gli effetti sono stati osservati solo con la somministrazione ripetuta della dose). Tenecteplase non è considerato teratogeno (vedere paragrafo 5.3).

Il beneficio del trattamento deve essere valutato rispetto ai rischi potenziali durante la gravidanza.

#### Allattamento

Non è noto se tenecteplase sia escreto nel latte materno.

Occorre prestare cautela quando Metalyse è somministrato a donne in allattamento e deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento nelle prime 24 ore successive alla somministrazione di Metalyse.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati clinici né studi non clinici sulla fertilità per tenecteplase (Metalyse).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non pertinente.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

L'emorragia è l'effetto indesiderato più comune associato all'uso di tenecteplase. L'emorragia può essere superficiale nel sito di iniezione oppure interna, in qualsiasi sede o cavità corporea.

In pazienti che hanno avuto episodi di sanguinamento sono state riportate morte ed invalidità permanente.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse di seguito elencate sono riportate in accordo alla frequenza ed alla classificazione per sistemi e organi.

I raggruppamenti per frequenza sono definiti in accordo alla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), molto raro ( $< 1/10\ 000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Fatta eccezione per il verificarsi della reazione avversa "aritmie da riperfusione" nell'indicazione di infarto miocardico acuto e per la frequenza della reazione avversa "emorragia intracranica" nell'indicazione di ictus ischemico acuto, non c'è alcuna motivazione medica per supporre che il profilo di sicurezza di Metalyse nell'indicazione di ictus ischemico acuto differisca dal profilo emerso nell'indicazione di infarto miocardico acuto.

La tabella 1 riporta la frequenza delle reazioni avverse.

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa
Disturbi del sistema immunitario	
Raro	Reazione anafilattoide (compresi eruzione cutanea, orticaria, broncospasmo, edema della laringe)

Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Emorragia intracranica (quale emorragia cerebrale, ematoma cerebrale, ictus emorragico, trasformazione emorragica di ictus, ematoma intracranico, emorragia subaracnoidea) compresi sintomi associati quali sonnolenza, afasia, emiparesi, convulsioni
Patologie dell'occhio	
Non comune	Emorragia dell'occhio
Patologie cardiache	
Raro	Emorragia pericardica
Patologie vascolari	
Molto comune	Emorragia
Raro	Embolia (embolizzazione trombotica)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune	Epistassi
Raro	Emorragia polmonare
Patologie gastrointestinali	
Comune	Emorragia gastrointestinale (quali emorragia gastrica, emorragia di ulcera gastrica, emorragia rettale, ematemesi, melena, emorragia della bocca)
Non comune	Emorragia retroperitoneale (quale ematoma retroperitoneale)
Non nota	Nausea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Ecchimosi
Patologie renali e urinarie	
Comune	Emorragia urogenitale (quali ematuria, emorragia delle vie urinarie)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Emorragia in sede di iniezione, emorragia in sede di puntura
Esami diagnostici	
Raro	Pressione arteriosa diminuita
Non nota	Temperatura corporea aumentata
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	
Non nota	Embolia adiposa che può portare alle corrispondenti conseguenze negli organi coinvolti
Procedure mediche e chirurgiche	
Non nota	Trasfusione

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

Nel caso di sovradosaggio, ci può essere un aumentato rischio di sanguinamento.

### Terapia

Nel caso di prolungato sanguinamento grave, si può considerare una terapia di sostituzione (plasma, piastrine), vedere anche paragrafo 4.4.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici, enzimi, codice ATC: B01A D11

#### Meccanismo d'azione

Tenecteplase è un attivatore ricombinante del plasminogeno fibrino-specifico che deriva dal t-PA nativo tramite modifiche in tre punti della struttura della proteina. Si lega alla componente di fibrina del trombo (coagulo di sangue) e converte selettivamente il plasminogeno legato al trombo in plasmina, che a sua volta degrada la matrice di fibrina del trombo. Tenecteplase ha una più alta fibrinospecificità e una maggiore resistenza all'inattivazione da parte del suo inibitore endogeno (PAI-1) rispetto al t-PA nativo.

#### Effetti farmacodinamici

Dopo la somministrazione di tenecteplase, sono stati osservati un consumo dose-dipendente di  $\alpha$ 2-antiplasmina (l'inibitore in fase fluida della plasmina) e un conseguente aumento del livello di formazione della plasmina sistemica. Questa osservazione è coerente con l'effetto previsto di attivazione del plasminogeno. In studi comparativi, una riduzione inferiore al 15% del fibrinogeno e una riduzione inferiore al 25% del plasminogeno sono state osservate nei soggetti trattati con la dose massima di tenecteplase (10 000 U, corrispondenti a 50 mg), mentre alteplase ha causato una diminuzione di circa il 50% dei livelli di fibrinogeno e plasminogeno. A 30 giorni non è stata rilevata una formazione di anticorpi clinicamente rilevante.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### Studio AcT

Lo studio Alteplase Compared to Tenecteplase (AcT) è stato disegnato come uno studio di registro randomizzato, controllato, in aperto, prospettico, pragmatico, con valutazione dell'endpoint in cieco, di tenecteplase per via endovenosa vs. alteplase per via endovenosa volto a dimostrare la non inferiorità di tenecteplase rispetto ad alteplase in pazienti con ictus ischemico acuto entro 4,5 ore dall'esordio dei sintomi altrimenti idonei a trombolisi endovenosa conformemente alle linee guida attuali. Lo studio ha raggiunto l'outcome primario, dimostrando una non inferiorità di tenecteplase 0,25 mg/kg (massimo 25 mg) vs. alteplase 0,9 mg/kg (massimo 90 mg): 296 pazienti su 802 (36,9%) nel gruppo tenecteplase e 266 pazienti su 765 (34,8%) nel gruppo alteplase presentavano un punteggio mRS di 0-1 a 90-120 giorni (differenza di rischio non aggiustata: 2,1% [IC 95% da -2,6 a 6,9]). Sono stati ottenuti risultati simili nella popolazione mITT e nella popolazione mPP.

I principali outcome di sicurezza sono stati emorragia intracerebrale sintomatica, angioedema orolinguale e sanguinamento extracranico che richiede emotrasfusione, tutti verificatisi entro 24 ore dalla somministrazione trombolitica, e mortalità a 90 giorni per tutte le cause.

Non sono state osservate differenze significative quanto ai tassi di emorragia intracerebrale sintomatica entro 24 ore. I tassi di emorragia intracranica identificata tramite imaging (valutata in cieco rispetto allo stato dei sintomi e al trattamento assegnato) non hanno mostrato alcuna differenza tra i due gruppi e i tassi di ematoma parenchimale di tipo 2 (ossia ematoma che occupa  $\geq$  30% dell'area infartuata con un evidente effetto massa) identificato tramite imaging sono risultati simili ai tassi di emorragia intracerebrale sintomatica osservati nello studio. Non sono state osservate differenze significative nel tasso di mortalità a 90 giorni, dopo 90 giorni dal trattamento. L'incidenza di angioedema orolinguale e di sanguinamento periferico che necessita di emotrasfusione è stata rara e simile in entrambi i gruppi (vedere Tabella 2).

Tabella 2. Incidenza dei principali risultati di sicurezza nel gruppo di trattamento con tenecteplase e nel gruppo di trattamento con alteplase.

	Gruppo tenecteplase	Gruppo alteplase	Differenza di rischio (IC 95%)
Emorragia intracerebrale sintomatica entro 24 ore	27/800 (3,4%)	24/763 (3,2%)	0,2 (da -1,5 a 2,0)
Emorragia intracranica identificata tramite imaging	154/800 (19,3%)	157/763 (20,6%)	-1,3 (da -5,3 a 2,6)
Sanguinamento extracranico con necessità di emotrasfusioni	6/800 (0,8%)	6/763 (0,8%)	0,0 (da -0,9 a 0,8)
Morte entro 90 giorni dalla randomizzazione (n = 1 554)	122/796 (15,3%)	117/758 (15,4%)	-0,1 (da -3,7 a 3,5)
Angioedema orolinguale	9/800 (1,1%)	9/763 (1,2%)	-0,1 (da -1,1 a 1,0)
Ematoma parenchimale di tipo 2 (ematoma che occupa $\geq$ 30% dell'area infartuata con un evidente effetto massa)	21/800 (2,6%)	18/763 (2,4%)	0,3 (da -1,3 a 1,8)

#### Studio EXTEND-IA TNK

Lo studio EXTEND-IA TNK è stato disegnato per valutare se tenecteplase, somministrato entro 4,5 ore dall'esordio dell'ictus ischemico in pazienti con terapia endovascolare programmata, fosse non inferiore ad alteplase nel raggiungimento della riperfusione all'angiogramma iniziale.

Pazienti con ictus ischemico che presentavano occlusione di arteria carotide interna, basilare o cerebrale media e idonei a sottoporsi a trombectomia sono stati randomizzati a ricevere tenecteplase 0,25 mg/kg oppure alteplase 0,9 mg/kg entro 4,5 ore dall'insorgenza dei sintomi. Ciascun gruppo di trattamento era composto da 101 pazienti. L'outcome primario era definito come riperfusione maggiore del 50% del territorio ischemico coinvolto oppure assenza di trombo rinvenibile al momento della valutazione angiografica iniziale. È stata testata la non inferiorità di tenecteplase, seguita dalla superiorità.

Il 22% dei pazienti trattati con tenecteplase ha raggiunto l'outcome primario vs. il 10% di quelli trattati con alteplase (differenza di incidenza: 12%; IC 95%: 2-21; tasso di incidenza 2,2; IC 95%: 1,1-4,4).

Gli outcome secondari comprendevano il punteggio mRS a 90 giorni. La percentuale di pazienti con punteggio mRS 0-1 a 90 giorni era del 51% nel gruppo tenecteplase e del 43% nel gruppo alteplase (tasso di incidenza aggiustato 1,2; IC 95%: 0,9-1,6).

Si è verificata emorragia intracerebrale sintomatica (sICH) nell'1% dei pazienti in ciascun gruppo. Si sono verificati 10 decessi (10%) nel gruppo tenecteplase e 18 (18%) nel gruppo alteplase, un risultato non significativo nell'analisi di regressione logistica prespecificata. I decessi, per la maggior parte, erano correlati alla progressione dell'ictus maggiore (9 nel gruppo tenecteplase e 14 nel gruppo alteplase). Tenecteplase 0,25 mg/kg ha esibito un profilo di sicurezza simile a quello di alteplase 0,9 mg/kg.

Diversi studi non interventistici hanno messo a confronto tenecteplase (0,25 mg/kg) e alteplase (0,9 mg/kg) nell'AIS, con o senza occlusione dei grandi vasi (LVO) entro 4,5 ore dall'insorgenza dei sintomi. Questi studi osservazionali hanno riportato stime aggiustate (o appaiate in base all'indice di propensione), hanno incluso un totale di oltre 2 900 pazienti con AIS (da studi condotti su oltre 100 pazienti trattati con tenecteplase) e hanno evidenziato un profilo di sicurezza ed efficacia simile per tenecteplase rispetto ad alteplase.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento e distribuzione

Tenecteplase è una proteina ricombinante somministrata per via endovenosa che attiva il plasminogeno.

Dopo somministrazione con bolo endovenoso di 30 mg di tenecteplase in pazienti con infarto miocardico acuto, la concentrazione plasmatica di tenecteplase stimata inizialmente era pari a  $6,45 \pm 3,60$   $\mu\text{g/mL}$  (media  $\pm$  SD). La fase di distribuzione rappresenta dal  $31\% \pm 22\%$  al  $69\% \pm 15\%$  (media  $\pm$  SD) dell'AUC totale dopo somministrazione di intervalli di dosi da 5 a 50 mg.

I dati sulla distribuzione nei tessuti sono stati ottenuti da studi nel ratto con tenecteplase radiomarcato. Tenecteplase si distribuisce principalmente nel fegato. Non è noto se e in quale percentuale tenecteplase si leghi alle proteine plasmatiche nell'uomo. Il tempo medio di residenza (MRT) nel corpo è circa 1 ora e il volume di distribuzione medio ( $\pm$  SD) allo stato stazionario ( $V_{ss}$ ) variava da  $6,3 \pm 2$  L a  $15 \pm 7$  L.

### Biotrasformazione

Tenecteplase è eliminato dal compartimento sanguigno attraverso il legame a recettori specifici nel fegato dove viene catabolizzato a piccoli peptidi. Il legame con i recettori epatici è tuttavia ridotto rispetto al t-PA nativo, con conseguente prolungamento dell'emivita.

### Eliminazione

Dopo iniezione di tenecteplase come singolo bolo endovenoso in pazienti con infarto miocardico acuto, l'antigene di tenecteplase mostra un'eliminazione bifasica dal plasma. Non c'è dose-dipendenza della clearance di tenecteplase nell'intervallo di dosaggio terapeutico. L'emivita iniziale, dominante, è di  $24 \pm 5,5$  minuti (media  $\pm$  SD), che è 5 volte più lunga rispetto al t-PA nativo. L'emivita terminale è di  $129 \pm 87$  minuti e la clearance plasmatica è di  $119 \pm 49$  mL/minuto.

Con l'aumento del peso corporeo si ha un moderato aumento della clearance di tenecteplase e con l'avanzare dell'età si ha una leggera diminuzione della clearance. In generale le donne mostrano una clearance minore rispetto agli uomini, ma ciò può essere spiegato dal peso corporeo generalmente minore nelle donne.

### Linearità/Non linearità

L'analisi della linearità della dose basata sull'AUC ha suggerito che tenecteplase mostra una farmacocinetica non lineare nell'intervallo di dosi studiato, ossia da 5 a 50 mg.

### Compromissione renale ed epatica

Poiché l'eliminazione di tenecteplase avviene attraverso il fegato, non si prevede che la disfunzione renale ne influenzi la farmacocinetica. Questo è anche supportato da dati negli animali. Tuttavia l'effetto della disfunzione renale ed epatica sulla farmacocinetica di tenecteplase nell'uomo non è stato studiato in modo specifico. Di conseguenza non esistono indicazioni per l'aggiustamento della dose di tenecteplase in pazienti con insufficienza epatica e renale grave.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel ratto, nel coniglio e nel cane la somministrazione di una singola dose endovenosa ha mostrato solamente alterazioni reversibili dose-dipendenti dei parametri di coagulazione con emorragia locale in sede di iniezione, che sono state considerate come una conseguenza dell'effetto farmacodinamico di tenecteplase. Studi di tossicità a dosi multiple nel ratto e nel cane hanno confermato le osservazioni sopra citate, ma la durata dello studio si è limitata a due settimane per la formazione di anticorpi contro la proteina umana tenecteplase, che ha portato all'anafilassi.

Dati di sicurezza farmacologica nella scimmia cynomolgus hanno mostrato una riduzione della pressione arteriosa seguita da variazioni dell'ECG, verificatesi tuttavia ad esposizioni che erano considerevolmente più elevate rispetto all'esposizione clinica.

Tenendo conto dell'indicazione e della somministrazione di una singola dose nell'uomo, i test di tossicità della riproduzione si sono limitati ad uno studio di embriotossicità nel coniglio, come specie sensibile. Tenecteplase ha provocato la morte di tutte le cucciolate durante il periodo centrale dell'organogenesi. Quando tenecteplase è stato somministrato durante i periodi centrale o finale dell'organogenesi le madri hanno mostrato sanguinamento vaginale il giorno successivo alla prima dose. Mortalità secondaria è stata osservata 1-2 giorni più tardi. Non sono disponibili dati sul periodo fetale.

Non sono attese mutagenicità e cancerogenicità per questa classe di proteine ricombinanti e prove di genotossicità e di cancerogenicità non sono state necessarie.

Non si è osservata irritazione locale del vaso sanguigno dopo somministrazione della formulazione finale di tenecteplase per via endovenosa, endoarteriosa o paravenosa.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Arginina  
Acido fosforico concentrato  
Polisorbato 20  
Traccia residua dal processo produttivo: gentamicina

### **6.2 Incompatibilità**

Metalyse è incompatibile con soluzioni di glucosio per infusione.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Validità del prodotto confezionato per la vendita

3 anni

#### Soluzione ricostituita

È stata dimostrata una stabilità chimica e fisica durante l'uso per 24 ore a 2-8 °C e per 8 ore a 30 °C.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente. Se non utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione d'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e generalmente non devono superare le 24 ore a 2-8 °C.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C. Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere il paragrafo 6.3.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

### Metalyse 5 000 unità (25 mg) polvere per soluzione iniettabile

Flaconcino di vetro trasparente da 10 mL, con tappo in gomma grigia (B2-44) e cappuccio a ghiera riempito con polvere per soluzione iniettabile. Ogni flaconcino contiene 25 mg di tenecteplase.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Metalyse deve essere ricostituito aggiungendo 5 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili al flaconcino contenente la polvere per soluzione iniettabile utilizzando un ago e una siringa (non inclusi nella confezione).

1. Rimuovere il cappuccio a ghiera dal flaconcino.
2. Riempire una siringa con 5 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili e perforare il tappo del flaconcino nel mezzo con l'ago.
3. Aggiungere tutta l'acqua sterile per preparazioni iniettabili nel flaconcino spingendo lo stantuffo della siringa lentamente verso il basso per evitare il formarsi di schiuma.
4. Tenere la siringa attaccata al flaconcino e ricostituire agitando delicatamente.
5. La soluzione iniettabile ricostituita si presenta come una soluzione limpida da incolore a giallo pallido. La soluzione deve essere utilizzata solo se si presenta limpida e priva di particelle.
6. Immediatamente prima di somministrare la soluzione, capovolgere il flaconcino con la siringa ancora attaccata, di modo che la siringa si trovi sotto il flaconcino.
7. Prelevare il volume adeguato di soluzione ricostituita di Metalyse nella siringa, a seconda del peso corporeo del paziente.

Classe di peso corporeo del paziente (kg)	Volume della soluzione ricostituita (mL)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)
< 60	3,0	3 000	15,0
da $\geq$ 60 a < 70	3,5	3 500	17,5
da $\geq$ 70 a < 80	4,0	4 000	20,0
da $\geq$ 80 a < 90	4,5	4 500	22,5
$\geq$ 90	5,0	5 000	25,0

8. Una preesistente linea endovenosa può essere utilizzata per la somministrazione di Metalyse solo con soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Nessun altro medicinale deve essere aggiunto alla soluzione iniettabile.
9. Metalyse deve essere somministrato al paziente per via endovenosa in circa 5-10 secondi. Non deve essere somministrato in una linea contenente glucosio, poiché Metalyse è incompatibile con soluzione di glucosio.
10. La linea deve essere lavata dopo l'iniezione di Metalyse per una corretta somministrazione.
11. La soluzione ricostituita non utilizzata deve essere eliminata.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/00/169/007

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 23 febbraio 2001

Data del rinnovo più recente: 23 febbraio 2006

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I)  
E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO  
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E  
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Parigi  
Francia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE  
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED  
EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA ESTERNA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Metalyse 8 000 U (40 mg)  
polvere e solvente per soluzione iniettabile  
tenecteplase

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene 8 000 unità (40 mg) di tenecteplase.  
Ogni siringa preriempita contiene 8 mL di solvente.  
La soluzione ricostituita contiene 1 000 unità (5 mg) di tenecteplase per mL.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Polvere: arginina, acido fosforico concentrato, polisorbato 20  
Traccia residua dal processo produttivo: gentamicina  
Solvente: acqua per preparazioni iniettabili

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile  
1 siringa preriempita di solvente  
1 adattatore sterile per flaconcino

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso endovenoso dopo ricostituzione con 8 mL di solvente

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Seguire accuratamente le istruzioni per l'uso. Il loro mancato rispetto può determinare la somministrazione di una dose di Metalyse superiore a quanto richiesto.

## 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.  
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

## 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

## 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

## 12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/169/005

## 13. NUMERO DI LOTTO

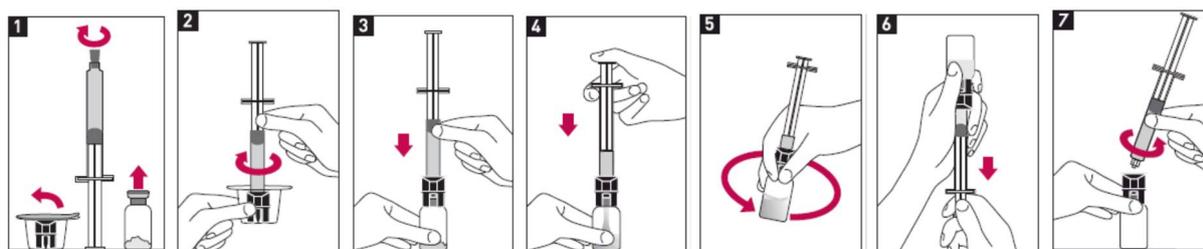
Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

Informazioni da apporre sulla parte interna della linguetta della scatola come pittogramma

### Istruzioni per l'uso



- 1** Aprire il tappo dell'adattatore per flaconcino. Rimuovere il cappuccio della siringa. Rimuovere il cappuccio a strappo dal flaconcino.
- 2** Avvitare saldamente la siringa preriempita all'adattatore per flaconcino.

- 3 Introdurre il tappo del flaconcino nel mezzo con la punta dell'adattatore per flaconcino.
- 4 Aggiungere l'acqua per preparazioni iniettabili spingendo lo stantuffo della siringa lentamente verso il basso per evitare il formarsi di schiuma.
- 5 Tenere la siringa attaccata al flaconcino e ricostituire agitando delicatamente.
- 6 Capovolgere il flaconcino/la siringa e prelevare il volume adeguato di soluzione nella siringa, secondo le istruzioni di dosaggio.
- 7 Svitare la siringa dall'adattatore per flaconcino. Ora la soluzione è pronta per l'iniezione in bolo e.v.

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

## 17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

## 18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC  
SN  
NN

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

### ETICHETTA DEL FLACONCINO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Metalyse 8 000 U (40 mg)  
polvere per soluzione iniettabile.  
tenecteplase

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 8 000 unità (40 mg) di tenecteplase.  
La soluzione ricostituita contiene 1 000 unità (5 mg) di tenecteplase per mL.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Arginina, acido fosforico concentrato, polisorbato 20  
Traccia residua dal processo produttivo: gentamicina

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione iniettabile

1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso EV dopo ricostituzione con 8 mL di solvente

#### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

#### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

#### 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

#### 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.  
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/00/169/005

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Non pertinente.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

Non pertinente.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA SIRINGA CONTENENTE IL SOLVENTE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Solvente per Metalyse 8 000 U (40 mg) uso endovenoso dopo ricostituzione

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

8 mL di acqua per preparazioni iniettabili

**6. ALTRO**

Dopo ricostituzione, per pazienti di peso corporeo (kg):

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA ESTERNA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Metalyse 10 000 U (50 mg)  
polvere e solvente per soluzione iniettabile  
tenecteplase

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene 10 000 unità (50 mg) di tenecteplase.  
Ogni siringa preriempita contiene 10 mL di solvente.  
La soluzione ricostituita contiene 1 000 unità (5 mg) di tenecteplase per mL.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Polvere: arginina, acido fosforico concentrato, polisorbato 20  
Traccia residua dal processo produttivo: gentamicina  
Solvente: acqua per preparazioni iniettabili

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile  
1 siringa preriempita di solvente  
1 adattatore sterile per flaconcino

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso endovenoso dopo ricostituzione con 10 mL di solvente

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Seguire accuratamente le istruzioni per l'uso. Il loro mancato rispetto può determinare la somministrazione di una dose di Metalyse superiore a quanto richiesto.

## 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

## 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

## 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

## 12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/169/006

## 13. NUMERO DI LOTTO

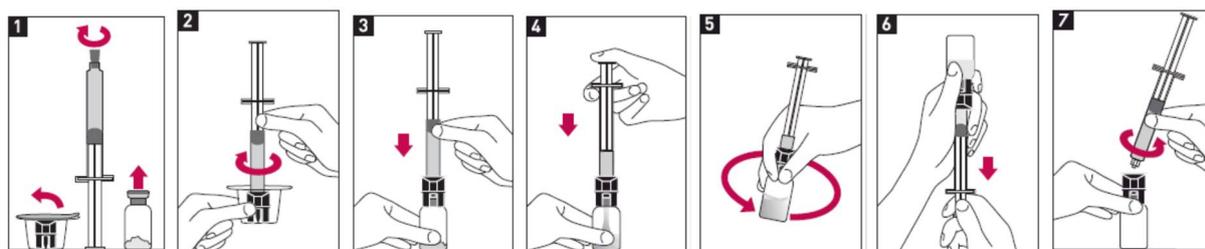
Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

Informazioni da apporre sulla parte interna della linguetta della scatola come pittogramma

### Istruzioni per l'uso



**1** Aprire il tappo dell'adattatore per flaconcino. Rimuovere il cappuccio della siringa. Rimuovere il cappuccio a strappo dal flaconcino.

**2** Avvitare saldamente la siringa preriempita all'adattatore per flaconcino.

- 3 Introdurre il tappo del flaconcino nel mezzo con la punta dell'adattatore per flaconcino.
- 4 Aggiungere l'acqua per preparazioni iniettabili spingendo lo stantuffo della siringa lentamente verso il basso per evitare il formarsi di schiuma.
- 5 Tenere la siringa attaccata al flaconcino e ricostituire agitando delicatamente.
- 6 Capovolgere il flaconcino/la siringa e prelevare il volume adeguato di soluzione nella siringa, secondo le istruzioni di dosaggio.
- 7 Svitare la siringa dall'adattatore per flaconcino. Ora la soluzione è pronta per l'iniezione in bolo e.v.

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

## 17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

## 18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC  
SN  
NN

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

### ETICHETTA DEL FLACONCINO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Metalyse 10 000 U (50 mg)  
polvere per soluzione iniettabile.  
tenecteplase

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 10 000 unità (50 mg) di tenecteplase.  
La soluzione ricostituita contiene 1 000 unità (5 mg) di tenecteplase per mL.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Arginina, acido fosforico concentrato, polisorbato 20  
Traccia residua dal processo produttivo: gentamicina

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

EV dopo ricostituzione con 10 mL di solvente

#### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

#### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

#### 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

#### 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.  
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/00/169/006

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Non pertinente.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

Non pertinente.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA SIRINGA CONTENENTE IL SOLVENTE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Solvente per Metalyse 10 000 U (50 mg) uso endovenoso dopo ricostituzione

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

10 mL di acqua per preparazioni iniettabili

**6. ALTRO**

Dopo ricostituzione, per pazienti di peso corporeo (kg):

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA ESTERNA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Metalyse 5 000 U (25 mg)  
polvere per soluzione iniettabile  
tenecteplase

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene 5 000 unità (25 mg) di tenecteplase e arginina, acido fosforico concentrato, polisorbato 20.  
La soluzione ricostituita contiene 1 000 unità (5 mg) di tenecteplase per mL.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Traccia residua dal processo produttivo: gentamicina

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per soluzione iniettabile

1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
EV, dopo ricostituzione con 5 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Seguire accuratamente le istruzioni per l'uso. Il loro mancato rispetto può determinare la somministrazione di una dose di Metalyse superiore a quanto richiesto.

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.  
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/00/169/007

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DEL FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Metalyse 5 000 U (25 mg)  
polvere per soluzione iniettabile  
tenecteplase

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

EV dopo ricostituzione con 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile

**6. ALTRO**

Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

**Metalyse 8 000 unità (40 mg) polvere e solvente per soluzione iniettabile**  
**Metalyse 10 000 unità (50 mg) polvere e solvente per soluzione iniettabile**  
tenecteplase

**Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Metalyse e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Metalyse
3. Come viene somministrato Metalyse
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Metalyse
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Metalyse e a cosa serve**

Metalyse è una polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Metalyse appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati agenti trombolitici. Questi medicinali aiutano a dissolvere i coaguli di sangue. Tenecteplase è un attivatore ricombinante del plasminogeno fibrino-specifico.

Metalyse è utilizzato per il trattamento dell'infarto miocardico (attacco di cuore) entro 6 ore dall'insorgenza dei sintomi ed aiuta a dissolvere i coaguli di sangue che si sono formati nei vasi sanguigni del cuore. Ciò aiuta a prevenire il danno causato dall'infarto concorrendo a salvare la vita.

#### **2. Cosa deve sapere prima di ricevere Metalyse**

##### **Il suo medico non le prescriverà e non le darà Metalyse**

- se ha avuto una precedente reazione allergica improvvisa con pericolo di vita (ipersensibilità grave) a tenecteplase, ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6) o alla gentamicina (una traccia residua dal processo produttivo). Se tuttavia il trattamento con Metalyse si ritiene necessario, devono essere immediatamente disponibili idonee strutture per la rianimazione in caso di necessità;
- se ha o ha recentemente avuto, una malattia che aumenta il suo rischio di sanguinamento (emorragia), compresi:
  - ❖ disturbi emorragici o tendenza al sanguinamento (emorragia)
  - ❖ ictus (evento cerebrovascolare)
  - ❖ pressione arteriosa molto alta non controllata
  - ❖ lesioni alla testa
  - ❖ grave malattia epatica
  - ❖ ulcera allo stomaco (ulcera peptica)
  - ❖ vene varicose nell'esofago (varici esofagee)
  - ❖ anomalie dei vasi sanguigni (per esempio aneurisma)

- ❖ alcuni tumori
  - ❖ infiammazione della membrana che riveste il cuore (pericardite); infiammazione o infezione delle valvole cardiache (endocardite)
  - ❖ demenza;
- se sta assumendo compresse/capsule utilizzate per “fluidificare” il sangue, come derivati della cumarina quali warfarin (anticoagulanti);
  - se ha un’infiammazione del pancreas (pancreatite);
  - se ha avuto recentemente un intervento chirurgico maggiore, compresi interventi al cervello o spinali;
  - se è stato sottoposto a rianimazione cardiopolmonare (compressione del torace) per più di 2 minuti nelle ultime due settimane.

## Avvertenze e precauzioni

### Il suo medico presterà particolare attenzione con Metalyse

- se ha avuto una qualsiasi reazione allergica diversa da una reazione allergica improvvisa con pericolo di vita (ipersensibilità grave) a tenecteplase, ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6) o alla gentamicina (una traccia residua dal processo produttivo);
- se ha la pressione arteriosa alta;
- se ha disturbi della circolazione del sangue nel cervello (malattia cerebrovascolare);
- se ha avuto sanguinamento gastrointestinale (intestino) o genitourinario negli ultimi dieci giorni (ciò potrebbe causare sangue nelle feci o nell’urina);
- se ha un’anomalia ad una valvola cardiaca (per esempio una stenosi della valvola mitrale) associata ad un’alterazione del battito cardiaco (per esempio fibrillazione atriale);
- se ha ricevuto un’iniezione intramuscolare negli ultimi 2 giorni;
- se ha più di 75 anni;
- se pesa meno di 60 kg;
- se ha mai ricevuto Metalyse in precedenza.

### Bambini e adolescenti

L’uso di Metalyse nei bambini e negli adolescenti fino all’età di 18 anni non è raccomandato.

### Altri medicinali e Metalyse

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

### Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima che le venga somministrato questo medicinale.

## 3. Come viene somministrato Metalyse

Il medico calcola la sua dose di Metalyse in base al suo peso corporeo, in accordo al seguente schema:

Peso corporeo (kg)	Minore di 60	Da 60 a 70	Da 70 a 80	Da 80 a 90	Maggiore di 90
Metalyse (U)	6 000	7 000	8 000	9 000	10 000

Il suo medico le somministrerà il medicinale per prevenire la coagulazione del sangue in aggiunta a Metalyse, il più presto possibile dopo l’inizio del dolore al torace.

Metalyse viene somministrato con una singola iniezione in vena da un medico specializzato nell’uso di questo tipo di medicinale.

Il medico le somministrerà Metalyse come dose singola il più presto possibile dopo l'inizio del dolore al torace.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati di seguito descritti si sono verificati in pazienti trattati con Metalyse:

Molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10):

- Sanguinamento

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10):

- Sanguinamento nella sede dell'iniezione o della puntura
- Sangue dal naso
- Sanguinamento genitourinario (potrebbe notare del sangue nelle sue urine)
- Lividi
- Sanguinamento gastrointestinale (per esempio sanguinamento dello stomaco e dell'intestino)

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100):

- Battito cardiaco irregolare (aritmie da ripercussione), che talvolta porta ad arresto cardiaco. L'arresto cardiaco (del cuore) può essere pericoloso per la vita.
- Sanguinamento interno nell'addome (sanguinamento retroperitoneale)
- Sanguinamento nel cervello (emorragia cerebrale). In seguito ad emorragia cerebrale o ad altri episodi di grave sanguinamento possono verificarsi morte o invalidità permanente
- Sanguinamento oculare (emorragia dell'occhio)

Raro (può riguardare fino a 1 persona su 1 000):

- Pressione arteriosa bassa (ipotensione)
- Sanguinamento nei polmoni (emorragia polmonare)
- Ipersensibilità (reazioni anafilattoidi), per esempio eruzione cutanea, orticaria, difficoltà di respirazione (broncospasmo)
- Sanguinamento nella zona intorno al cuore (emopericardio)
- Coaguli di sangue nei polmoni (embolia polmonare) e nei vasi di altri organi (embolizzazione trombotica)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Embolia adiposa (trombi costituiti da grasso)
- Nausea
- Vomito
- Temperatura corporea aumentata (febbre)
- Trasfusioni di sangue come conseguenza del sanguinamento

Come con altri agenti trombolitici, sono stati riportati, come conseguenze di un infarto miocardico e/o della somministrazione di trombolitici, i seguenti eventi:

Molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10):

- Pressione arteriosa bassa (ipotensione)
- Battito cardiaco irregolare
- Dolore al torace (angina pectoris)

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10):

- Ulteriore dolore al torace/angina (ischemia ricorrente)

- Attacco di cuore
- Insufficienza cardiaca
- Shock causato da insufficienza cardiaca
- Infiammazione del rivestimento intorno al cuore
- Liquido nei polmoni (edema polmonare)

Non comune (può riguardare fino a 1 su 100 persone):

- Arresto cardiaco
- Problemi alla valvola o al rivestimento del cuore (incompetenza della valvola mitrale, versamento pericardico)
- Coagulo di sangue nelle vene (trombosi venosa)
- Liquido tra il rivestimento del cuore e il cuore (tamponamento cardiaco)
- Rottura del muscolo cardiaco (rottura del miocardio)

Raro (può riguardare fino a 1 persona su 1 000):

- Coagulo di sangue nei polmoni (embolia polmonare)

Questi eventi cardiovascolari possono essere pericolosi per la vita e condurre alla morte.

In caso di sanguinamento a livello del cervello sono stati riportati eventi correlati al sistema nervoso, per esempio sonnolenza (torpore), disturbi del linguaggio, paralisi di parti del corpo (emiparesi) e crisi (convulsioni).

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Metalyse**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo "Scad."

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

Tenere il contenitore nella scatola esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

Una volta ricostituito, Metalyse può essere conservato per 24 ore a 2-8 °C e per 8 ore a 30 °C.

Tuttavia, per ragioni microbiologiche il suo medico, come da prassi, utilizzerà immediatamente la soluzione iniettabile ricostituita.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Metalyse**

- Il principio attivo è tenecteplase.
  - Ogni flaconcino contiene 8 000 unità (40 mg) di tenecteplase. Ogni siringa preriempita contiene 8 mL di solvente. Quando ricostituito con 8 mL di solvente, ogni mL contiene 1 000 U di tenecteplase.

oppure

- Ogni flaconcino contiene 10 000 unità (50 mg) di tenecteplase. Ogni siringa preriempita contiene 10 mL di solvente. Quando ricostituito con 10 mL di solvente, ogni mL contiene 1 000 U di tenecteplase.
- Gli altri componenti sono arginina, acido fosforico concentrato, polisorbato 20.
- Il solvente è acqua per preparazioni iniettabili.
- La gentamicina è contenuta come traccia residua dal processo produttivo.

### **Descrizione dell'aspetto di Metalyse e contenuto della confezione**

La scatola contiene:

- un flaconcino con una polvere liofilizzata contenente 40 mg di tenecteplase, una siringa preriempita pronta per l'uso con 8 mL di solvente e un adattatore per flaconcino
- oppure
- un flaconcino con una polvere liofilizzata contenente 50 mg di tenecteplase, una siringa preriempita pronta per l'uso con 10 mL di solvente e un adattatore per flaconcino.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Parigi  
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Metalyse 5 000 unità (25 mg) polvere per soluzione iniettabile tenecteplase

**Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Metalyse e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Metalyse
3. Come viene somministrato Metalyse
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Metalyse
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Metalyse e a cosa serve**

Metalyse è una polvere per soluzione iniettabile.

Metalyse appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati agenti trombolitici. Questi medicinali aiutano a dissolvere i coaguli di sangue. Tenecteplase è un attivatore ricombinante del plasminogeno fibrino-specifico.

Metalyse è utilizzato negli adulti per il trattamento dell'ictus causato da un coagulo di sangue in un'arteria del cervello (ictus ischemico acuto) se sono trascorse meno di 4,5 ore da quando ha iniziato a manifestare i sintomi dell'ictus.

#### **2. Cosa deve sapere prima di ricevere Metalyse**

##### **Il suo medico non le prescriverà e non le darà Metalyse**

- se ha avuto una precedente reazione allergica improvvisa con pericolo di vita (ipersensibilità grave) a tenecteplase, ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6) o alla gentamicina (una traccia residua dal processo produttivo). Se tuttavia il trattamento con Metalyse si ritiene necessario, devono essere immediatamente disponibili idonee strutture per la rianimazione in caso di necessità;
- se ha o ha recentemente avuto, una malattia che aumenta il suo rischio di sanguinamento (emorragia), compresi:
  - ❖ disturbi emorragici o tendenza al sanguinamento (emorragia);
  - ❖ pressione arteriosa molto alta non controllata;
  - ❖ lesione alla testa;
  - ❖ infiammazione della membrana che riveste il cuore (pericardite); infiammazione o infezione delle valvole cardiache (endocardite);
  - ❖ grave malattia epatica;
  - ❖ vene varicose nell'esofago (varici esofagee);
  - ❖ ulcera allo stomaco (ulcera peptica);
  - ❖ anomalie dei vasi sanguigni (per esempio aneurisma);

- ❖ alcuni tumori;
- ❖ sanguinamento all'interno del cervello o del cranio;
- se sta assumendo compresse/capsule utilizzate per “fluidificare” il sangue (anticoagulanti), a meno che un apposito esame non confermi l'assenza di attività clinicamente rilevante di quel medicinale;
- se ha un ictus molto grave;
- se l'ictus causa solo sintomi lievi;
- se i sintomi stanno migliorando rapidamente prima di ricevere Metalyse;
- se i sintomi dell'ictus sono iniziati da più di 4,5 ore o se è possibile che i sintomi siano iniziati da più di 4,5 ore perché non sa quando sono iniziati;
- se ha avuto convulsioni quando l'ictus è iniziato;
- se ha un tempo di tromboplastina (un esame del sangue che misura la capacità di coagulazione del sangue) anomalo. Questo esame può risultare anomalo se ha ricevuto eparina (un medicinale usato per “fluidificare” il sangue) nelle 48 ore precedenti;
- se ha il diabete e ha già avuto un ictus in precedenza;
- se ha avuto un ictus negli ultimi tre mesi;
- se ha un numero di piastrine (trombociti) nel sangue molto basso;
- se la pressione arteriosa è molto alta (sopra 185/110) ed è possibile ridurla solo mediante l'iniezione di medicinali;
- se ha un livello di zuccheri (glicemia) nel sangue molto basso (meno di 50 mg/dL) o molto alto (più di 400 mg/dL);
- se ha recentemente avuto un intervento chirurgico maggiore, compreso un intervento chirurgico al cervello o alla colonna vertebrale;
- se ha recentemente avuto una biopsia (una procedura usata per raccogliere un campione di tessuto);
- se è stato sottoposto a rianimazione cardiopolmonare (compressione del torace) per più di 2 minuti nelle ultime due settimane;
- se ha un'inflammatione del pancreas (pancreatite).

### **Avvertenze e precauzioni**

#### **Il suo medico presterà particolare attenzione con Metalyse**

- se ha avuto una qualsiasi reazione allergica diversa da una reazione allergica improvvisa con pericolo di vita (ipersensibilità grave) a tenecteplase, ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6) o alla gentamicina (una traccia residua dal processo produttivo);
- se ha o ha recentemente avuto qualsiasi altra condizione che aumenta il rischio di sanguinamento, per esempio:
  - un'iniezione intramuscolare;
  - una piccola lesione, come una puntura di un grande vaso o un massaggio cardiaco esterno;
  - se pesa meno di 60 kg;
- se ha più di 80 anni, potrebbe avere un esito meno favorevole indipendentemente dal trattamento con Metalyse.  
Tuttavia, in generale, il rapporto beneficio/rischio di Metalyse nei pazienti di età superiore a 80 anni è positivo e la sola età non rappresenta un ostacolo al trattamento con Metalyse;
- se ha mai ricevuto Metalyse in precedenza.

#### **Bambini e adolescenti**

L'uso di Metalyse nei bambini e negli adolescenti fino all'età di 18 anni non è raccomandato.

#### **Altri medicinali e Metalyse**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. È particolarmente importante che informi il medico se sta assumendo o ha

recentemente assunto:

- qualsiasi medicinale utilizzato per “fluidificare” il sangue;
- alcuni medicinali utilizzati per trattare la pressione arteriosa alta (ACE-inibitori).

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima che le venga somministrato questo medicinale.

### **3. Come viene somministrato Metalyse**

Il medico calcola la sua dose di Metalyse in base al suo peso corporeo, in accordo al seguente schema:

Peso corporeo (kg)	Minore di 60	Da 60 a 70	Da 70 a 80	Da 80 a 90	Maggiore di 90
Metalyse (U)	3 000	3 500	4 000	4 500	5 000

Metalyse viene somministrato con una singola iniezione in vena da un medico specializzato nell'uso di questo tipo di medicinale.

Il medico le somministrerà Metalyse come dose singola il più presto possibile dopo l'inizio dell'ictus.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati di seguito descritti si sono verificati in pazienti trattati con Metalyse:

Molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10):

- Sanguinamento
- Sanguinamento nel cervello (emorragia cerebrale). In seguito ad emorragia cerebrale o ad altri episodi di grave sanguinamento possono verificarsi morte o invalidità permanente

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10):

- Sanguinamento nella sede dell'iniezione o della puntura
- Sangue dal naso
- Sanguinamento genitourinario (potrebbe notare del sangue nelle sue urine)
- Lividi
- Sanguinamento gastrointestinale (per esempio sanguinamento dello stomaco e dell'intestino)

Non comune (può riguardare fino a 1 su 100):

- Sanguinamento interno nell'addome (sanguinamento retroperitoneale)
- Sanguinamento oculare (emorragia dell'occhio)

Raro (può riguardare fino a 1 persona su 1 000):

- Pressione arteriosa bassa (ipotensione)
- Sanguinamento nei polmoni (emorragia polmonare)
- Ipersensibilità (reazioni anafilattoidi), per esempio eruzione cutanea, orticaria, difficoltà di respirazione (broncospasmo)
- Sanguinamento nella zona intorno al cuore (emopericardio)
- Coaguli di sangue nei polmoni (embolia polmonare) e nei vasi di altri organi (embolizzazione trombotica)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Embolia adiposa (trombi costituiti da grasso)

- Nausea
- Vomito
- Temperatura corporea aumentata (febbre)
- Trasfusioni di sangue come conseguenza del sanguinamento

In caso di sanguinamento a livello del cervello sono stati riportati eventi correlati al sistema nervoso, per esempio sonnolenza (torpore), disturbi del linguaggio, paralisi di parti del corpo (emiparesi) e crisi (convulsioni).

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Metalyse**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo "Scad."

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

Tenere il contenitore nella scatola esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

Una volta ricostituito, Metalyse può essere conservato per 24 ore a 2-8 °C e per 8 ore a 30 °C.

Tuttavia, per ragioni microbiologiche il suo medico, come da prassi, utilizzerà immediatamente la soluzione iniettabile ricostituita.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Metalyse**

- Il principio attivo è tenecteplase.
  - Ogni flaconcino contiene 5 000 unità (25 mg) di tenecteplase. Quando ricostituito con 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili, ogni mL contiene 1 000 U di tenecteplase.
- Gli altri componenti sono arginina, acido fosforico concentrato, polisorbato 20.
- La gentamicina è contenuta come traccia residua dal processo produttivo.

### **Descrizione dell'aspetto di Metalyse e contenuto della confezione**

La scatola contiene un flaconcino con una polvere liofilizzata contenente 25 mg di tenecteplase.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Parigi  
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.