

Dossiê de Evidências Clínicas

 **metalyse**[®]
tenecteplase

ÍNDICE

DOU

BULA

PREÇO

FICHA TÉCNICA

RESUMO DOS ESTUDOS

GUIDELINES

DOU



BIO-CUBO WT
25351.178317/2006-03 3.3232.0002.001-8
DOMICILIAR INSTITUCIONAL 07/2011
FILME DE POLIESTIRENO 12 Meses
3211020 PRODUTOS BIOLÓGICOS
3892 Registro de Produto de Risco 2 - Produtos Biológicos
ELIMINATOR
25351.178335/2006-87 3.3232.0003.001-3
DOMICILIAR INSTITUCIONAL 07/2011
FRASCO DE PLÁSTICO OPACO 12 Meses
3211020 PRODUTOS BIOLÓGICOS
3892 Registro de Produto de Risco 2 - Produtos Biológicos
SYNTEKO PRODUTOS QUÍMICOS S/A 3.00460-4
TIRA CERAS POLWAX
25000.041292/96-69 3.0460.0048.001-5
DOMICILIAR 05/2002
LIQ FR PLAST C 850 ML 2 Ano(s)
3202038 REMOVEDORES
335 Cancelamento de Registro de Produto de Risco 2 a Pedido
DESINFETANTE GELK
25351.024979/00-16 3.0460.0065.001-8
PROFISSIONAL/EMPRESA ESPECIALIZADA 04/2006
BOMBONA PLÁSTICA 36 Meses
3205061 DESINFETANTES PARA USO GERAL
335 Cancelamento de Registro de Produto de Risco 2 a Pedido
DESINFETANTE GELK
25351.024979/00-16 3.0460.0065.002-6
PROFISSIONAL/EMPRESA ESPECIALIZADA 04/2006
TAMBOR PLÁSTICO 36 Meses
3205061 DESINFETANTES PARA USO GERAL
335 Cancelamento de Registro de Produto de Risco 2 a Pedido
DESINFETANTE SHOW
PINHO 25351.185794/2002-93 3.0460.0079.001-4
DOMICILIAR 10/2007
FRASCO PLÁSTICO OPACO 02 Ano(s)
3205061 DESINFETANTES PARA USO GERAL
335 Cancelamento de Registro de Produto de Risco 2 a Pedido
DESINFETANTE SHOW
PINHO LAVANDA 25351.185794/2002-93 3.0460.0079.002-2
DOMICILIAR 10/2007
FRASCO PLÁSTICO OPACO 02 Ano(s)
3205061 DESINFETANTES PARA USO GERAL
335 Cancelamento de Registro de Produto de Risco 2 a Pedido
DESINFETANTE SHOW
PINHO LIMÃO 25351.185794/2002-93 3.0460.0079.003-0
DOMICILIAR 10/2007
FRASCO PLÁSTICO OPACO 02 Ano(s)
3205061 DESINFETANTES PARA USO GERAL
335 Cancelamento de Registro de Produto de Risco 2 a Pedido
DESINFETANTE SHOW
EUCALIPTO 25351.185794/2002-93 3.0460.0079.004-9
DOMICILIAR 10/2007
FRASCO PLÁSTICO OPACO 02 Ano(s)
3205061 DESINFETANTES PARA USO GERAL
335 Cancelamento de Registro de Produto de Risco 2 a Pedido
DESINFETANTE SHOW
EUCALIPTO NATUREZA 25351.185794/2002-93 3.0460.0079.005-7
DOMICILIAR 10/2007
FRASCO PLÁSTICO OPACO 02 Ano(s)
3205061 DESINFETANTES PARA USO GERAL
335 Cancelamento de Registro de Produto de Risco 2 a Pedido
TATUA INDÚSTRIA E COM. DE INSETICIDA LTDA - ME
3.02022-4
RATICIDA RATUÁ
25351.248301/2005-86 3.2022.0006.001-0
DOMICILIAR 07/2011
SACO PLÁSTICO 2 Ano(s)
3207013 RATICIDAS PARA USO DOMESTICO
3875 Registro de Produto de Risco 2 - Raticidas para Uso Doméstico
RATICIDA RATUÁ
25351.248301/2005-86 3.2022.0006.002-9
DOMICILIAR 07/2011
SACO PLÁSTICO 2 Ano(s)
3207013 RATICIDAS PARA USO DOMESTICO
3875 Registro de Produto de Risco 2 - Raticidas para Uso Doméstico

Total de Empresas : 19

RESOLUÇÃO - RE Nº 2.239, DE 19 DE JULHO DE 2006

O Diretor-Presidente Substituto da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere a Portaria GM/MS nº 1497, de 1º de setembro de 2005, e tendo em vista o disposto no art. 13, inciso XI do Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999,

considerando o inciso III do art. 61 do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no D.O.U. de 22 de dezembro de 2000;

considerando o art. 15 da Lei 6.360, de 23 de setembro de 1976, resolve:

Art. 1º Indeferir as petições dos produtos Saneantes Domissanitários, conforme relação anexa.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

FRANKLIN RUBINSTEIN

ANEXO

NOME DA EMPRESA AUTORIZAÇÃO
NOME DO PRODUTO E MARCA
VERSÃO NÚMERO DE PROCESSO NÚMERO DE REGISTRO
DESIGNAÇÃO VENCIMENTO
APRESENTAÇÃO VALIDADE DO PRODUTO
GRUPO DO PRODUTO
ASSUNTO DA PETIÇÃO

BERNARDO QUÍMICA S/A 3.01606-6
BELISSIMO GARDEN INSETICIDA SPRAY
NULL 25351.266605/2006-14 3.1606.0075.001-5
DOMICILIAR 07/2011
FRASCO PLÁSTICO OPACO COM GATILHO 02 Ano(s)
3222019 JARDINAGEM AMADORA
3873 Registro de Produto de Risco 2 - Jardinagem Amadora
Em desacordo com a Legislação vigente
BELISSIMO GARDEN BRILHO FOLIAR
NULL 25351.266785/2006-26 000
DOMICILIAR
FRASCO PLÁSTICO OPACO COM GATILHO 02 Ano(s)
3222019 JARDINAGEM AMADORA
3873 Registro de Produto de Risco 2 - Jardinagem Amadora
Em desacordo com a Legislação vigente
BRAZIL QUÍMICA INDÚSTRIA QUÍMICA LTDA 3.02856-6
POMAX 50
25351.161785/2006-31 000
DOMICILIAR INDUSTRIAL INSTITUCIONAL RESTRITO A HOSPITAIS
FILME PLÁSTICO 2 Ano(s)
3206025 INSETICIDAS PARA EMPRESAS ESPECIALIZADAS
3769 Reconsideração de Indeferimento de Registro de Produto de Risco 2
Em desacordo com a Legislação vigente
POMAX 50
25351.161785/2006-31 000
DOMICILIAR INDUSTRIAL INSTITUCIONAL RESTRITO A HOSPITAIS
SACO PLÁSTICO 2 Ano(s)
3206025 INSETICIDAS PARA EMPRESAS ESPECIALIZADAS
3769 Reconsideração de Indeferimento de Registro de Produto de Risco 2
Em desacordo com a Legislação vigente
DALILA QUÍMICA INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA - EPP
3.00509-5
DESINFETANTE CREORVALIM
25351.120917/2006-74 000
DOMICILIAR
LATA 3 Ano(s)
3205061 DESINFETANTES PARA USO GERAL
3882 Registro de Produto de Risco 2 - Desinfetantes para Uso Geral
Em desacordo com a Legislação vigente
IPOAL INDÚSTRIA DE PRODUTOS PARA ÓTICA E AEROSOL LTDA. 3.02775-6
BERT-27
25351.111140/2006-57 000
INDUSTRIAL INSTITUCIONAL
FRASCO DE PLÁSTICO OPACO 24 Meses
3202011 DETERGENTES DESINCROSTANTES ACIDOS
3769 Reconsideração de Indeferimento de Registro de Produto de Risco 2
Em desacordo com a Legislação vigente
ISNAR COUTINHO & FILHOS LTDA 3.01385-2
ÁGUA SANITÁRIA CLOROFINA
25025.084486/2005-11 000
DOMICILIAR
FRASCO DE PLÁSTICO OPACO 6 Meses
3103033 ÁGUA SANITÁRIA
3871 Registro de Produto de Risco 2 - Água Sanitária
Em desacordo com a Legislação vigente
LANDRIN INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE INSETICIDAS LTDA 3.01333-2
RATRIN
25351.257402/2006-29 000
INDUSTRIAL INSTITUCIONAL RESTRITO A HOSPITAIS
SACO PLÁSTICO 24 Meses
3207021 RATICIDAS PARA EMPRESAS ESPECIALIZADAS
3893 Registro de Produto de Risco 2 - Raticidas para Empresa Especializada
Em desacordo com a Legislação vigente
RATRIN
25351.257402/2006-29 000
INDUSTRIAL INSTITUCIONAL RESTRITO A HOSPITAIS
BALDE PLÁSTICO 24 Meses
3207021 RATICIDAS PARA EMPRESAS ESPECIALIZADAS
3893 Registro de Produto de Risco 2 - Raticidas para Empresa Especializada
Em desacordo com a Legislação vigente
SPARTAN DO BRASIL PRODUTOS QUÍMICOS LTDA 3.00018-9
BOWL CLEANSE
25991.008859/78 3.0018.0008.001-2
INSTITUCIONAL 10/2004
FRASCO 1 KG 1 Ano(s)
3103994 DESODORIZANTES OUTROS
334 Revalidação de Registro de Produto de Risco 2
Em desacordo com a Legislação vigente
BOWL CLEANSE
25991.008859/78 3.0018.0008.012-7
PROFISSIONAL/EMPRESA ESPECIALIZADA 10/2004
BOMBONA PLÁSTICA CAPACIDADE PARA 01 LITROS 1 Ano(s)
3103994 DESODORIZANTES OUTROS
334 Revalidação de Registro de Produto de Risco 2
Em desacordo com a Legislação vigente

Total de Empresas : 7

RESOLUÇÃO - RE Nº 2.242, DE 19 DE JULHO DE 2006

O Diretor-Presidente Substituto da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere a Portaria GM/MS nº 1497, de 1º de setembro de 2005, e tendo em vista o disposto no art. 13, inciso XI do Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999,

considerando o art. 12 da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976; art.14 §10, do Decreto 79.094 de 5 de janeiro de 1977;

considerando o inciso IV do art. 50 do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no D.O.U. de 22 de dezembro de 2000, resolve:

Art. 1º Conceder o Registro de Produto Biológico Novo, Registro de Produto Biológico, Revalidação de Medicamentos - Lei nº 6360/76, Art. 12 - par. 6º, Revalidação de Registro de Produto Biológico, Renovação de Registro de Produto Biológico Novo, Alteração nos Cuidados de Conservação, Cancelamento de Registro do Medicamento a Pedido, conforme na relação em anexo.

Art. 2º Esta resolução entra em vigor na data de sua publicação.

FRANKLIN RUBINSTEIN

ANEXO

ARISTON INDS QUIMS FTCAS LTDA 1.00270-1
ENOXAPARINA SÓDICA
ANTITROMBOTICO
DRIPANINA 25000.018196/99-97 06/2011
COMERCIAL 1.0270.0122.001-1 24 Meses
100 MG/ML SOL INJ CT SER PLAS X 0,2 ML
1903 REVALIDAÇÃO DE MEDICAMENTOS - LEI Nº 6360/76,
ART. 12 - PAR. 6º
COMERCIAL 1.0270.0122.002-8 24 Meses
100 MG/ML SOL INJ CT 10 SER PLAS X 0,2 ML
1903 REVALIDAÇÃO DE MEDICAMENTOS - LEI Nº 6360/76,
ART. 12 - PAR. 6º
COMERCIAL 1.0270.0122.003-6 24 Meses
100 MG/ML SOL INJ CT SER PLAS X 0,4 ML
1903 REVALIDAÇÃO DE MEDICAMENTOS - LEI Nº 6360/76,
ART. 12 - PAR. 6º
COMERCIAL 1.0270.0122.004-4 24 Meses
100 MG/ML SOL INJ CT SER PLAS X 0,6 ML
1903 REVALIDAÇÃO DE MEDICAMENTOS - LEI Nº 6360/76,
ART. 12 - PAR. 6º
COMERCIAL 1.0270.0122.005-2 24 Meses
100 MG/ML SOL INJ CT SER PLAS X 0,8 ML
1903 REVALIDAÇÃO DE MEDICAMENTOS - LEI Nº 6360/76,
ART. 12 - PAR. 6º
COMERCIAL 1.0270.0122.006-0 24 Meses
100 MG/ML SOL INJ CT SER PLAS X 1 ML
1903 REVALIDAÇÃO DE MEDICAMENTOS - LEI Nº 6360/76,
ART. 12 - PAR. 6º
COMERCIAL 1.0270.0122.007-9 24 Meses
100 MG/ML SOL INJ CX 10 SER PLAS X 0,4 ML
1903 REVALIDAÇÃO DE MEDICAMENTOS - LEI Nº 6360/76,
ART. 12 - PAR. 6º
COMERCIAL 1.0270.0122.008-7 24 Meses
100 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PLAS X 0,6 ML
1903 REVALIDAÇÃO DE MEDICAMENTOS - LEI Nº 6360/76,
ART. 12 - PAR. 6º
COMERCIAL 1.0270.0122.009-5 24 Meses
100 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PLAS X 1,0 ML
1903 REVALIDAÇÃO DE MEDICAMENTOS - LEI Nº 6360/76,
ART. 12 - PAR. 6º
COMERCIAL 1.0270.0122.010-9 24 Meses
100 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PLAS X 0,8 ML
1903 REVALIDAÇÃO DE MEDICAMENTOS - LEI Nº 6360/76,
ART. 12 - PAR. 6º
COMERCIAL 1.0270.0122.011-7 24 Meses
100 MG/ML SOL INJ CT 1 SER VD INC X 0,2 ML
1903 REVALIDAÇÃO DE MEDICAMENTOS - LEI Nº 6360/76,
ART. 12 - PAR. 6º
COMERCIAL 1.0270.0122.012-5 24 Meses
100 MG/ML SOL INJ CT 1 SER VD INC X 0,4 ML
1903 REVALIDAÇÃO DE MEDICAMENTOS - LEI Nº 6360/76,
ART. 12 - PAR. 6º
COMERCIAL 1.0270.0122.013-3 24 Meses
100 MG/ML SOL INJ CT 1 SER VD INC X 0,6 ML
1903 REVALIDAÇÃO DE MEDICAMENTOS - LEI Nº 6360/76,
ART. 12 - PAR. 6º
COMERCIAL 1.0270.0122.014-1 24 Meses
100 MG/ML SOL INJ CT 1 SER VD INC X 0,8 ML
1903 REVALIDAÇÃO DE MEDICAMENTOS - LEI Nº 6360/76,
ART. 12 - PAR. 6º
COMERCIAL 1.0270.0122.015-1 24 Meses
100 MG/ML SOL INJ CT 1 SER VD INC X 1,0 ML
1903 REVALIDAÇÃO DE MEDICAMENTOS - LEI Nº 6360/76,
ART. 12 - PAR. 6º
COMERCIAL 1.0270.0122.016-8 24 Meses
100 MG/ML SOL INJ CT 10 SER VD INC X 0,4 ML
1903 REVALIDAÇÃO DE MEDICAMENTOS - LEI Nº 6360/76,
ART. 12 - PAR. 6º
COMERCIAL 1.0270.0122.017-6 24 Meses
100 MG/ML SOL INJ CT 2 SER VD INC X 0,6 ML
1903 REVALIDAÇÃO DE MEDICAMENTOS - LEI Nº 6360/76,
ART. 12 - PAR. 6º

COMERCIAL 1.0270.0122.018-4 24 Meses
100 MG/ML SOL INJ CT 2 SER VD INC X 0,8 ML
1903 REVALIDAÇÃO DE MEDICAMENTOS - LEI Nº 6360/76,
ART. 12 - PAR. 6º
COMERCIAL 1.0270.0122.019-2 24 Meses
100 MG/ML SOL INJ CT 2 SER VD INC X 1,0 ML
1903 REVALIDAÇÃO DE MEDICAMENTOS - LEI Nº 6360/76,
ART. 12 - PAR. 6º
COMERCIAL 1.0270.0122.020-6 24 Meses
100 MG/ML SOL INJ CT 10 SER VD INC X 0,2 ML
1903 REVALIDAÇÃO DE MEDICAMENTOS - LEI Nº 6360/76,
ART. 12 - PAR. 6º
BAYER S/A 1.00429-2
APROTININA
ANTI-HEMORRAGICOS
TRASYLOL 25000.018920/94-87 11/2010
RESTRITO A HOSPITAIS 1.0429.0079.001-7 36 Meses
2.000.000 UIC SOL INJ CT FR VD INC X 200 ML
1531 PRODUTO BIOLÓGICO - REVALIDAÇÃO DE REGISTRO
RESTRITO A HOSPITAIS 1.0429.0079.002-5 36 Meses
500.000 UIC SOL INJ CT FR VD INC X 50 ML
1531 PRODUTO BIOLÓGICO - REVALIDAÇÃO DE REGISTRO
RESTRITO A HOSPITAIS 1.0429.0079.003-3 36 Meses
1.000.000 UIC SOL INJ CT FR VD INC X 100 ML
1531 PRODUTO BIOLÓGICO - REVALIDAÇÃO DE REGISTRO
BLAUSIEGEL INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA 1.01637-7
IMUNOGLOBULINA HUMANA
IMUNOGLOBULINAS
BLAUMUNO 25000.001011/99-13 04/2011
RESTRITO A HOSPITAIS 1.1637.0048.001-3 36 Meses
0,6 G PO LIOF INJ CT FR AMP + DIL X 10 ML + EQP
1531 PRODUTO BIOLÓGICO - REVALIDAÇÃO DE REGISTRO
RESTRITO A HOSPITAIS 1.1637.0048.002-1 36 Meses
3,0 G PO LIOF INJ CT FR AMP + DIL X 50 ML + EQP
1531 PRODUTO BIOLÓGICO - REVALIDAÇÃO DE REGISTRO
RESTRITO A HOSPITAIS 1.1637.0048.003-1 36 Meses
9,0 G PO LIOF INJ CT FR AMP + DIL X 150 ML + EQP
1531 PRODUTO BIOLÓGICO - REVALIDAÇÃO DE REGISTRO
BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMA-
CÉUTICA LTDA 1.00367-8
TENECTEPLASE
FIBRINOLITICOS E PROTEOLITICOS
METALYSE 25351.027707/00-14 09/2011
RESTRITO A HOSPITAIS 1.0367.0133.001-1 24 Meses
30 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 6 ML + ADAP-
TADOR + AGULHA
1513 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO NOS CUIDADOS
DE CONSERVAÇÃO
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
RESTRITO A HOSPITAIS 1.0367.0133.002-1 24 Meses
40 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 8 ML + ADAP-
TADOR + AGULHA
1513 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO NOS CUIDADOS
DE CONSERVAÇÃO
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
RESTRITO A HOSPITAIS 1.0367.0133.003-8 24 Meses
50 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 10 ML + ADAP-
TADOR + AGULHA
1513 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO NOS CUIDADOS
DE CONSERVAÇÃO
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
ELI LILLY DO BRASIL LTDA 1.01260-3
INSULINA HUMANA RECOMBINANTE
ANTIDIABÉTICOS
HUMULIN N 25001.017638/85 05/2009
COMERCIAL 1.1260.0057.003-1 24 Meses
100 UI/ML SUS INJ CT FA VD INC X 10 ML
1531 PRODUTO BIOLÓGICO - REVALIDAÇÃO DE REGISTRO
COMERCIAL 1.1260.0057.021-1 24 Meses
100 UI/ML SUS INJ CT 5 CARP VD INC X 3 ML
1531 PRODUTO BIOLÓGICO - REVALIDAÇÃO DE REGISTRO
COMERCIAL 1.1260.0057.033-3 24 Meses
100 UI/ML SUS INJ CT 2 CARP VD INC X 3 ML
1531 PRODUTO BIOLÓGICO - REVALIDAÇÃO DE REGISTRO
GENZYME DO BRASIL LTDA 1.02543-8
IMUNOGLOBULINA ANTITIMÓCITO
IMUNOSUPRESSOR
LYMPHOGLLOBULINE 25351.044037/2006-94 07/2011
RESTRITO A HOSPITAIS 1.2543.0019.001-5 36 Meses
20 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 5 ML
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NO-
VO
GRIFOLS BRASIL LTDA 1.03641-2
IMUNOGLOBULINA HUMANA ANTI-D
IMUNOGLOBULINAS
GAMA ANTI-D GRIFOLS 25351.001274/01-94 08/2011
RESTRITO A HOSPITAIS 1.3641.0004.001-3 36 Meses
1250 UI (250 MCG) LIOF INJ + DIL X 2 ML
1531 PRODUTO BIOLÓGICO - REVALIDAÇÃO DE REGISTRO
RESTRITO A HOSPITAIS 1.3641.0004.002-1 24 Meses
750 UI/ML SOL INJ CX SER PREENCH X 2 ML
1531 PRODUTO BIOLÓGICO - REVALIDAÇÃO DE REGISTRO
IMUNOGLOBULINA HUMANA ANTITETÂNICA
IMUNOGLOBULINAS

GAMA ANTI-TETANO GRIFOLS 25351.011410/01-27 08/2011
RESTRITO A HOSPITAIS 1.3641.0011.001-5 36 Meses
250 UI/ML SOL. INJ. CX. SERINGA X 1 ML
1531 PRODUTO BIOLÓGICO - REVALIDAÇÃO DE REGISTRO
RESTRITO A HOSPITAIS 1.3641.0011.002-3 36 Meses
250 UI/ML SOL. INJ. CX. SERINGA X 2 ML
1531 PRODUTO BIOLÓGICO - REVALIDAÇÃO DE REGISTRO
INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÉUTICA SCHERING-
PLOUGH S/A 1.00093-0
ALGAPEGINTERFERONA 2B
OUTROS ANTINEOPLASICOS
PEGINTRON 25351.016514/00-29 03/2011
COMERCIAL 1.0093.0001.001-9 36 Meses
74 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD INC + AMP DIL X 0,7 ML
APOS REC 50 MCG/0,5 ML
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.0093.0001.002-7 36 Meses
74 MCG PO LIOF SOL INJ CT 4 FA VD INC + 4 AMP DIL X 0,7
ML APOS REC 50 MCG/0,5 ML
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.0093.0001.003-5 36 Meses
74 MCG PO LIOF SOL INJ CT 12 FA VD INC + 12 AMP DIL X
0,7 ML APOS REC 50 MCG/0,5 ML
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.0093.0001.004-3 36 Meses
118,4 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD INC + AMP DIL X 0,7
ML APOS REC 80 MCG/0,5 ML
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.0093.0001.005-1 36 Meses
118,4 MCG PO LIOF SOL INJ CT 4 FA VD INC + 4 AMP DIL X
0,7 ML APOS REC 80 MCG/0,5 ML
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.0093.0001.006-1 36 Meses
118,4 MCG PO LIOF SOL INJ CT 12 FA VD INC + 12 AMP DIL
X 0,7 ML APOS REC 80 MCG/0,5 ML
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.0093.0001.007-8 36 Meses
148 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD INC + AMP DIL X 0,7 ML
APOS REC 100 MCG/0,5 ML
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.0093.0001.008-6 36 Meses
148 MCG PO LIOF SOL INJ CT 4 FA VD INC + 4 AMP DIL X 0,7
ML APOS REC 100 MCG/0,5 ML
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.0093.0001.009-4 36 Meses
148 MCG PO LIOF SOL INJ CT 12 FA VD INC + 12 AMP DIL X
0,7 ML APOS REC 100 MCG/0,5 ML
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.0093.0001.010-8 36 Meses
177,6 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD INC + AMP DIL X 0,7
ML APOS REC 120 MCG/0,5 ML
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.0093.0001.011-6 36 Meses
177,6 MCG PO LIOF SOL INJ CT 4 FA VD INC + 4 AMP DIL X
0,7 ML APOS REC 120 MCG/0,5 ML
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.0093.0001.012-4 36 Meses
177,6 MCG PO LIOF SOL INJ CT 12 FA VD INC + 12 AMP DIL
X 0,7 ML APOS REC 120 MCG/0,5 ML
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.0093.0001.013-2 36 Meses
222 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD INC + AMP DIL X 0,7 ML
APOS REC 150 MCG/0,5 ML
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.0093.0001.014-0 36 Meses
222 MCG PO LIOF SOL INJ CT 4 FA VD INC + 4 AMP DIL X 0,7
ML APOS REC 150 MCG/0,5 ML
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.0093.0001.015-9 36 Meses
222 MCG PO LIOF SOL INJ CT 12 FA VD INC + 12 AMP DIL X
0,7 ML APOS REC 150 MCG/0,5 ML
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.0093.0001.016-7 36 Meses
67,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT 1 SER DUPLO COMPART + DIL
X 0,66 ML APOS REC 50 MCG/0,5ML
PEGINTRON REDIPEN
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.0093.0001.017-5 36 Meses
67,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT 4 SER DUPLO COMPART + DIL
X 0,66 ML APOS REC 50 MCG/0,5ML
PEGINTRON REDIPEN
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO

COMERCIAL 1.0093.0001.018-3 36 Meses
67,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT 12 SER DUPLO COMPART +
DIL X 0,66 ML APOS REC 50 MCG/0,5ML
PEGINTRON REDIPEN
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.0093.0001.019-1 36 Meses
108 MCG PO LIOF SOL INJ CT 1 SER DUPLO COMPART + DIL
X 0,66 ML APOS REC 80 MCG/0,5ML
PEGINTRON REDIPEN
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.0093.0001.020-5 36 Meses
108 MCG PO LIOF SOL INJ CT 4 SER DUPLO COMPART + DIL
X 0,66 ML APOS REC 80 MCG/0,5ML
PEGINTRON REDIPEN
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.0093.0001.021-3 36 Meses
108 MCG PO LIOF SOL INJ CT 12 SER DUPLO COMPART + DIL
X 0,66 ML APOS REC 80 MCG/0,5ML
PEGINTRON REDIPEN
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.0093.0001.022-1 36 Meses
135 MCG PO LIOF SOL INJ CT 1 SER DUPLO COMPART + DIL
X 0,66 ML APOS REC 100 MCG/0,5ML
PEGINTRON REDIPEN
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.0093.0001.023-1 36 Meses
135 MCG PO LIOF SOL INJ CT 4 SER DUPLO COMPART + DIL
X 0,66 ML APOS REC 100 MCG/0,5ML
PEGINTRON REDIPEN
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.0093.0001.024-8 36 Meses
135 MCG PO LIOF SOL INJ CT 12 SER DUPLO COMPART + DIL
X 0,66 ML APOS REC 100 MCG/0,5ML
PEGINTRON REDIPEN
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.0093.0001.025-6 36 Meses
162 MCG PO LIOF SOL INJ CT 1 SER DUPLO COMPART + DIL
X 0,66 ML APOS REC 120 MCG/0,5ML
PEGINTRON REDIPEN
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.0093.0001.026-4 36 Meses
162 MCG PO LIOF SOL INJ CT 4 SER DUPLO COMPART + DIL
X 0,66 ML APOS REC 120 MCG/0,5ML
PEGINTRON REDIPEN
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.0093.0001.027-2 36 Meses
162 MCG PO LIOF SOL INJ CT 12 SER DUPLO COMPART + DIL
X 0,66 ML APOS REC 120 MCG/0,5ML
PEGINTRON REDIPEN
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.0093.0001.028-0 36 Meses
202,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT 1 SER DUPLO COMPART +
DIL X 0,66 ML APOS REC 150 MCG/0,5ML
PEGINTRON REDIPEN
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.0093.0001.029-9 36 Meses
202,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT 4 SER DUPLO COMPART +
DIL X 0,66 ML APOS REC 150 MCG/0,5ML
PEGINTRON REDIPEN
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.0093.0001.030-2 36 Meses
202,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT 12 SER DUPLO COMPART +
DIL X 0,66 ML APOS REC 150 MCG/0,5ML
PEGINTRON REDIPEN
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
LABORATÓRIOS WYETH-WHITEHALL LTDA 1.02110-1
ESTROGÊNIO CONJUGADOS NATURAIS, ACETATO DE ME-
DROXIPROGESTERONA
ESTROGENOS ASSOCS A OUTROS FARMACOS EXCLUSIVE
ANDROGENOS
PREMELLE 25000.011542/95-64 05/2011
COMERCIAL 1.2110.0085.001-6 36 Meses
0,625 MG + 2,5 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 28
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.2110.0085.003-2 36 Meses
0,625 MG + 5 MG DRG + 0,625 MG DRG CT BL AL PLAS INC
X 14 + 14
PREMELLE CICLO
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.2110.0085.004-0 36 Meses
0,625 MG + 2,5 MG DRG CT BL AL PLAS INC CART CALEND
X 28
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
PRODUTO NOVO

BULA

METALYSE®

(tenecteplase)

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Pó liofilizado injetável

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

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

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

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

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

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

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

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

1. INDICAÇÕES

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

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

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

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

Estudo ASSENT 3

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

METALYSE PROFISSIONAL DA SAÚDE

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

Estudo ASSENT 3 PLUS

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

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

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

Estudo ASSENT 4 PCI

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

Estudo STREAM

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

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

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

METALYSE PROFISSIONAL DA SAÚDE

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

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

	Fármaco-invasivo (n=944)	ICP primária (n=948)	P
Composto de morte, choque, insuficiência cardíaca congestiva, reinfarto	116/939 (12,4%)	135/943 (14,3%)	0,21
Mortalidade por todas as causas	43/939 (4,6%)	42/946 (4,4%)	0,88
Choque cardiogênico	41/939 (4,4%)	56/944 (5,9%)	0,13
Insuficiência cardíaca congestiva	57/939 (6,1%)	72/943 (7,6%)	0,18
Reinfarto	23/938 (2,5%)	21/944 (2,2%)	0,74
Mortalidade cardíaca	31/939 (3,3%)	32/946 (3,4%)	0,92

A incidência observada de sangramentos não intracranianos (não HIC) maiores e menores foram semelhantes em ambos os grupos:

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

Incidência do total de acidentes vasculares cerebrais e hemorragia intracraniana:

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

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

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

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

Após a redução da dose de tenecteplase pela metade em pacientes ≥ 75 anos não houve mais hemorragia intracraniana (0 de 97 pacientes) (IC 95%: 0,0-3,7) versus 8,1% (3 de 37 pacientes) (IC 95%: 1,7-21,9), antes da redução da dose. Os limites do intervalo de confiança das incidências observadas antes e após a redução da dose se sobrepõem.

Em pacientes ≥ 75 anos, a incidência observada do desfecho composto primário de eficácia para a estratégia fármaco-invasiva e ICP primária foi como segue: antes da redução de dose 11/37 (29,7%) (IC 95%: 15,9-47,0) vs 10/32 (31,3%) (IC 95%: 16,1-50,0), após a redução da dose: 25/97 (25,8%) (IC 95%: 17,4-35,7) contra 25/88 (24,8%) (IC 95%: 19,3-39,0). Em ambos os grupos, os limites do intervalo de confiança das incidências observadas antes e após redução da dose se sobrepõem^{4,5}.

Principais referências bibliográficas:

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

METALYSE PROFISSIONAL DA SAÚDE

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

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

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

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

Farmacocinética

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

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

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

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

METALYSE PROFISSIONAL DA SAÚDE

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

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

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

O tratamento trombolítico está associado ao risco de hemorragia. METALYSE é contraindicado nas seguintes situações:

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Intervenção coronariana:

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

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

Sangramentos: a complicação mais comum durante o tratamento com METALYSE é o sangramento. O uso concomitante do anticoagulante heparina pode contribuir para a ocorrência de sangramentos. Como a fibrina é lisada durante o tratamento com METALYSE, podem ocorrer sangramentos em locais de punção. Portanto, o tratamento trombolítico requer cuidadosa atenção a todos os possíveis locais de sangramento (incluindo aqueles após inserção de cateter, punção arterial e venosa, dissecação e punções com agulhas). Deve-se evitar o uso de cateteres rígidos, injeções intramusculares e manipulações desnecessárias em pacientes durante o tratamento com METALYSE.

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

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

- pressão arterial sistólica >160 mmHg;
- sangramento gastrointestinal ou geniturinário recente (nos últimos 10 dias);
- qualquer injeção intramuscular recente (nos últimos 2 dias);
- idade avançada (acima de 75 anos);
- baixo peso corpóreo (<60 kg);
- doença vascular cerebral;
- pacientes em uso de anticoagulante oral: o uso de METALYSE pode ser considerado, caso exame(s) apropriado(s) da atividade anticoagulante não mostrarem ação clinicamente relevante do produto em questão.

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

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

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

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

Fertilidade, gravidez e lactação

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

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

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

METALYSE está classificado na categoria C de risco na gravidez.

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

METALYSE PROFISSIONAL DA SAÚDE

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). Protegido da luz. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

METALYSE deve ser usado imediatamente após diluição.

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

1. Assegurar-se de que a dose foi escolhida corretamente, de acordo com o peso corpóreo do paciente.
2. Conferir se a tampa do frasco está intacta.
3. Remover a tampa flip-off do frasco-ampola.
4. Remover a tampa da ponta da seringa. Imediatamente rosquear a seringa pré-carregada no adaptador do frasco e introduzir a agulha do adaptador no meio da tampa do frasco-ampola.
5. Introduzir a água para injetáveis no frasco, empurrando para baixo o pistão da seringa, lentamente para evitar a formação de espuma.
6. Reconstituir rodando e invertendo o frasco cuidadosamente.
7. O preparado reconstituído é uma solução límpida, de incolor a amarela clara. Utilizar somente soluções límpidas, sem partículas.
8. Imediatamente antes de administrar a solução, inverter o frasco com a seringa ainda conectada, de modo que ela fique situada abaixo do frasco.
9. Transferir o volume apropriado de solução reconstituída de METALYSE para a seringa, conforme o peso do paciente.
10. Desconectar a seringa do adaptador do frasco.
11. METALYSE deve ser administrado intravenosamente durante aproximadamente 5 a 10 segundos. Não deve ser administrado por acesso venoso contendo glicose.
12. Qualquer solução não utilizada deve ser descartada.
13. Alternativamente, a reconstituição pode ser realizada com a agulha incluída na embalagem.

A solução reconstituída contém 5 mg de tenecteplase por mL.

METALYSE PROFISSIONAL DA SAÚDE

METALYSE é incompatível com solução glicosada. Não deve ser administrado concomitantemente com outras drogas, nem no mesmo frasco de infusão, nem no mesmo acesso venoso (nem mesmo com heparina).

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

Peso corpóreo do paciente (kg)	tenecteplase (U)	tenecteplase (mg)	Volume correspondente à solução reconstituída (mL)
<60	6000	30	6
≥60 a <70	7000	35	7
≥70 a <80	8000	40	8
≥80 a <90	9000	45	9
≥90	10000	50	10

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

Pode-se usar um acesso venoso preexistente para a administração de METALYSE, desde que tenha sido utilizado somente para a administração de solução de cloreto de sódio 0,9%.

Caso seja utilizado um acesso venoso, deve-se lavá-lo após a injeção de METALYSE para seu suprimento adequado.

Tratamento concomitante

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

Para intervenção coronariana, vide “Advertências e precauções”.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

- Reação muito comum ($\geq 1/10$): hemorragias.

- Reações comuns ($\geq 1/100$ - $< 1/10$): hemorragia gastrointestinal (hemorragia gástrica, hemorragia de úlcera gástrica, hemorragia retal, hematêmese, melena, hemorragia bucal), epistaxe, equimose, hemorragia urogenital (hematúria, hemorragia do trato urinário), hemorragia no local de injeção, hemorragia no local de punção.

-Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): hemorragia intracraniana (hemorragia cerebral, hematoma cerebral, AVC hemorrágico, transformação hemorrágica de AVC, hematoma intracraniano, hemorragia subaracnoide), hemorragia ocular, arritmias de reperfusão (assistolia, arritmia idioventricular acelerada, extrassístoles, fibrilação atrial, bloqueio atrioventricular de primeiro grau, bloqueio atrioventricular total, bradicardia, taquicardia, arritmia ventricular, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular) que ocorrem em relação temporal próxima ao tratamento com METALYSE, hemorragia retroperitoneal (hematoma retroperitoneal).

- Reações raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): hemorragia pericárdica, hemorragia pulmonar, reação anafilactoide (incluindo rash, urticária, broncoespasmo, edema de laringe), embolismo, hipotensão.

-Reações com frequência desconhecida: transfusão, parada cardíaca, náuseas e vômito, aumento da temperatura corpórea, embolia gordurosa que pode levar às correspondentes consequências nos órgãos envolvidos.

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

10. SUPERDOSE

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

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

MS-1.0367.0133

Farm. Resp.: Ana Carolina Scandura Cardillo – CRF/SP nº 22440

Importado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286

Itapecerica da Serra – SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

SAC 0800 701 6633

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Biberach an der Riss – Alemanha

Uso restrito a hospitais

Venda sob prescrição médica



06-4536509/P21-01

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/04/2013	0277039/13-3	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	11/04/2013	0277039/13-3	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	11/04/2013	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula	VPS	40 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 8 ML + ADAPTADOR + AGULHA 50 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 10 ML + ADAPTADOR + AGULHA
09/01/2014	0017128/14-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/01/2014	0017128/14-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/01/2014	2. RESULTADOS DE EFICACIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	40 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 8 ML + ADAPTADOR + AGULHA 50 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 10 ML + ADAPTADOR + AGULHA
01/12/2014	1076546/14-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/12/2014	1076546148	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/12/2014	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	40 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 8 ML + ADAPTADOR + AGULHA 50 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 10 ML + ADAPTADOR + AGULHA
04/02/2015	0102055/15-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/12/2014	1108035/14-3	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Teto de Bula	08/01/2015	2. RESULTADOS DE EFICACIA	VPS	40 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 8 ML + ADAPTADOR + AGULHA 50 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 10 ML + ADAPTADOR + AGULHA

Histórico de Alteração da Bula

22/04/2019	0354093/19-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/04/2019	0354093/19-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/04/2019	Dizeres legais - Alteração da Farmacêutica Responsável Técnica	VPS	40 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 8 ML + ADAPTADOR + AGULHA 50 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 10 ML + ADAPTADOR + AGULHA
29/04/2019	0380569/19-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	29/04/2019	0380569/19-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	29/04/2019	Ressubmissão expediente 0354093/19-6 decorrente a erro de visualização da bula do profissional no bulário eletrônico	VPS	40 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 8 ML + ADAPTADOR + AGULHA 50 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 10 ML + ADAPTADOR + AGULHA
24/03/2021	---	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/03/2021	---	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/03/2021	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	40 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 8 ML + ADAPTADOR + AGULHA 50 MG PO LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 10 ML + ADAPTADOR + AGULHA

PREÇO

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Site: www.boehringer-ingelheim.com.br Telefone: (11) 96306-4562

Boehringer Ingelheim Lista de Preços de Medicamentos a partir de 01/04/2021

Código SAP	Produto	Apresentação	PF Sem impostos	PF ICMS 0%	PF ICMS 17%	PF ICMS 17% (ALC)	PF ICMS 17,5%	PF ICMS 17,5% (ALC)	PF ICMS 18%	PF ICMS 18% (ALC)	PF ICMS 20%
393398	METALYSE	40 MG PO LIQF INJ CT FA + SER INI DIL X 8 ML + ADAPTADOR + AGULHA	5.334,77	5.334,77	6.427,43	6.427,43	6.466,39	6.466,39	6.505,82	6.505,82	6.668,46
397973	METALYSE	50 MG PO LIQF INJ CT FA + SER INI DIL X 10 ML + ADAPTADOR + AGULHA	6.593,10	6.593,10	7.943,49	7.943,49	7.991,63	7.991,63	8.040,36	8.040,36	8.241,38

Preço Fábrica (PF) e Preço Máximo ao Consumidor (PMC) dos

Preço Fábrica (PF) e Preço Máximo ao Consumidor (PMC) dos												Preços Fábrica (BRL) com os devidos REPASSES de ICMS destacados nas notas fiscais,								
												PF 18%	PF Repasse 20% para 12% ou 4%	PF Repasse 17,5% para 12% ou 4%	PF Repasse 18% para 12% ou 4%	PF Repasse 17% para 12% ou 4%	PF Repasse 17% para 7% ou 4%	PF Repasse 18%ALC para 7% ou 4%	PF Repasse 18% para 7% ou 4%	PF Repasse 17,5% para 7% ou 4%
												SP	RJ	RS	PR e MG	SC	AC, AL, DF, ES, GO, MS, MT, PA e RR	AM (ALC)	AM, AP, BA, CE, MA, PB, PE, PI, RN, SE e TO	RO
												6.505,82	5.556,83	5.557,22	5.557,27	5.557,16	5.557,16	5.557,27	5.557,27	5.557,22
												8.040,36	6.867,54	6.868,01	6.868,08	6.867,94	6.867,94	6.868,08	6.868,08	6.868,01

Notas:
 Aliquotas de ICMS 20% - RJ; ICMS 18% - AM, AP, BA, CE, MA, MG, PB, PE, PI, PR, RN, SE, SP, TO e RJ (medicamentos da Portaria MS 1318/2002); ICMS 17,5% - RO e RS; ICMS 17% - Demais Estados; Áreas de Livre Comércio - ALC - Manaus/Tabatinga (AM), Boa Vista/Bonfim (RR), Macapá/Santana (AP), Guajará-Mirim (RO), Brasília/Epitaciolândia/ Cruzeiro do Sul (AC)
 * De acordo com a Resolução 3/2009 e Comunicado 10/2010 da CMED, fica proibida a publicação de PMC para medicamentos com restrição hospitalar.
 ** Informações sobre as unidades de caixas padrão para embarque atualizadas em 26/09/2019.
 *** Código TUSS: Terminologia de Medicamentos, Tabela 20, ANS, Dezembro de 2017.
 # Produto não mais em comercialização, porém, com lote dentro da validade.

Legenda para o Código de situação Tributária (CST):

Tabela A - Origem da Mercadoria ou Serviço

0 - Nacional, exceto as indicadas nos códigos 3, 4, 5 e 8;
 1 - Estrangeira - Importação direta, exceto a indicada no código 6;
 2 - Estrangeira - Adquirida no mercado interno, exceto a indicada no código 7;
 3 - Nacional, mercadoria ou bem com Conteúdo de Importação superior a 40% (quarenta por cento) e inferior ou igual a 70% (setenta por cento);
 4 - Nacional, cuja produção tenha sido feita em conformidade com os processos produtivos básicos de que tratam o Decreto-Lei nº 288/67, e as Leis nºs 8.248/91, 8.387/91, 10.176/01 e 11.484/07;
 5 - Nacional, mercadoria ou bem com Conteúdo de Importação inferior ou igual a 40% (quarenta por cento);
 6 - Estrangeira - Importação direta, sem similar nacional, constante em lista de Resolução CAMEX e gás natural;
 7 - Estrangeira - Adquirida no mercado interno, sem similar nacional, constante em lista de Resolução CAMEX e gás natural;
 8 - Nacional, mercadoria ou bem com Conteúdo de Importação superior a 70% (setenta por cento).

Controle de alterações:
 01/04/2021: Reajuste anual de medicamentos

FICHA TÉCNICA

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Av. das Nações Unidas, nº 14.171 - Torre B "Marble" - 18º Andar - CEP: 04794-000 - São Paulo-SP

Telefones: (11) 4949-4836 e 4949-4701 - Fax: (11) 4949-4633 - SAC: 0800-701-6633

CNPJ/MF: 60.831.658/0001-77 - Inscrição Estadual: 108.104.970-115

Site Internet: www.boehringer-ingelheim.com.br



**Boehringer
Ingelheim**

125 anos com mais saúde

Ficha de Produto

Descrição

Metalyse 40 MG PÓ LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 8 ML + ADAPTADOR + AGULHA

SKU

393398

Validade

24 meses

Origem:

Alemanha

Unidade de Consumo

Código de Barras (EAN 13):

7896026302111

Altura x Larg x Comp

90 x 210 x 36 mm

Peso Bruto:

0,097 Kg

Dados Fiscais

Classificação Fiscal:

30049019

Código de Situação Tributária

1

Lista:

Positiva

MS:

1036701330021

Caixa de Embarque

Código de Barras (DUN 14):

-

Unidades por Caixa:

16

Altura x Larg x Comp

399 x 229 x 153 mm

Peso Bruto:

1,944 Kg

Pallet:

36

Tabela de Preços

Preço Fábrica

ICMS 0%

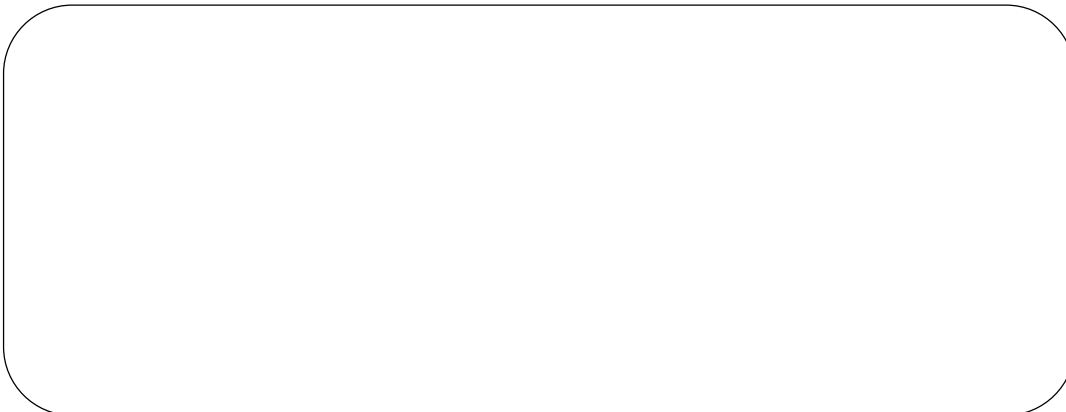
R\$ 4.638,42

SP - SP	R\$ 4839,26
SP - RJ	R\$ 4839,26
SP - MG e RS	R\$ 4839,26
SP - PR	R\$ 4839,26
SP - SC	R\$ 4839,26
SP- AC, AL, DF, ES, GO, MS MT, PA e RR	R\$ 4839,26
SP - AM (ZFM)	R\$ 4839,26
SP - AM, AP, BA, CE, MA, PB, PE, RN, SE e TO	R\$ 4839,26
SP - RO	R\$ 4839,26

Bula do Produto

https://www.boehringer-ingelheim.com.br/sites/br/files/metalyse_bula_paciente_profissional.pdf

Foto do Produto



Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Av. das Nações Unidas, nº 14.171 - Torre B "Marble" - 18º Andar - CEP: 04794-000 - São Paulo-SP

Telefones: (11) 4949-4836 e 4949-4701 - Fax: (11) 4949-4633 - SAC: 0800-701-6633

CNPJ/MF: 60.831.658/0001-77 - Inscrição Estadual: 108.104.970-115

Site Internet: www.boehringer-ingelheim.com.br



**Boehringer
Ingelheim**

125 anos com mais saúde

Ficha de Produto

Descrição

Metalyse 50 MG PÓ LIOF INJ CT FA + SER INJ DIL X 10 ML + ADAPTADOR + AGULHA

SKU

397973

Validade

24 meses

Origem:

Alemanha

Unidade de Consumo

Código de Barras (EAN 13):

7896026302104

Altura x Larg x Comp

90 x 210 x 36 mm

Peso Bruto:

0,101 Kg

Dados Fiscais

Classificação Fiscal:

30049019

Código de Situação Tributária

1

Lista:

Positiva

MS:

1036701330038

Caixa de Embarque

Código de Barras (DUN 14):

-

Unidades por Caixa:

16

Altura x Larg x Comp

399 x 229 x 153 mm

Peso Bruto:

2,008 Kg

Pallet:

36

Tabela de Preços

Preço Fábrica

ICMS 0%

R\$ 5.732,49

SP - SP	R\$ 5.980,71	SP -
RJ	R\$ 5.980,71	
SP - MG e RS	R\$ 5.980,71	
SP - PR	R\$ 5.980,71	SP -
SC	R\$ 5.980,71	SP-
AC, AL, DF, ES, GO, MS MT, PA e RR	R\$ 5.980,71	SP - AM
(ZFM)	R\$ 5.980,71	
SP - AM, AP, BA, CE, MA, PB, PE, RN, SE e TO	R\$ 5.980,71	
SP - RO	R\$ 5.980,71	

Bula do Produto

https://www.boehringer-ingelheim.com.br/sites/br/files/metalyse_bula_paciente_profissional.pdf

Foto do Produto

RESUMIO

DOS

ESTUDOS

Resumo dos estudos com METALYSE (alteplase) no tratamento de pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio com supra desnivelamento do segmento ST (STEMI).

Estudo ASSENT 2

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

A facilidade de administração do tenecteplase, em bôlus, adicionalmente, representa uma vantagem, principalmente ao se considerar o tratamento no cenário pré-hospitalar¹.

Estudo ASSENT 3

O estudo ASSENT 3 objetivou avaliar a terapia antitrombótica ideal concomitante ao tenecteplase, visando a aumentar as taxas de patência precoce e manutenção da perfusão, principalmente para superar o efeito pró-coagulante paradoxal, decorrente da liberação da trombina pela lise do coágulo. Três diferentes regimes antitrombóticos concomitantes foram comparados em 6.095 pacientes: dose total de tenecteplase + heparina não fracionada (HNF) versus a dose total de tenecteplase + heparina de baixo peso molecular (HBPM) (enoxaparina) versus metade da dose de tenecteplase + HNF + dose total de abciximabe.

A HNF foi usada conforme recomendação da American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC), em um regime de dose baixa adaptado ao peso corpóreo total, como se segue: um único bolus i.v. de 60 UI/kg (máximo de 4000 UI), imediatamente seguido por infusão intravenosa de 12 UI/kg/hora (máximo de 1000 UI/h) nas primeiras 3 horas, seguida, por até 48 horas, de dose ajustada para manutenção do Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (TTPa) entre 50 e 70 segundos.

As taxas de mortalidade em 30 dias foram, para dose total de tenecteplase + HNF, 6,0%, para dose total tenecteplase + HBPM, 5,4% e, meia dose de tenecteplase + HNF + abciximabe, 6,6%. As hemorragias intra-hospitalares maiores (exceto hemorragia intracraniana) aconteceram em 2,16%, 3,04% e 4,32%, e hemorragia intracraniana (HIC) 0,93%, 0,88% e 0,94%, respectivamente.

O regime de dose baixa de heparina não fracionada ajustado à massa corpórea, recomendado pelo ACC/AHA, adotado no ASSENT 3, concomitantemente com tenecteplase, resulta em menos sangramento sistêmico, mas leva a taxas similares de HIC, comparado ao regime posológico mais agressivo de HNF utilizado no ASSENT 2, sem perda de eficácia².

Estudo ASSENT 3 PLUS

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

Nos estudos ASSENT 3 e ASSENT 3 PLUS, a terapia adjuvante pré-hospitalar ou intra-hospitalar com enoxaparina reduziu a incidência de complicações isquêmicas, quando comparada com a terapia adjuvante com HNF. Os resultados dos desfechos primários de eficácia (composição da incidência em 30 dias de mortalidade, reinfarto intra-hospitalar ou isquemia refratária intra-hospitalar) foram respectivamente 11,4% vs 15,4% no ASSENT 3 e 14,2% vs 17,4% no ASSENT 3 PLUS. No entanto, na fase pré-hospitalar, o uso de tenecteplase com enoxaparina foi associado a aumento no risco de sangramento maior e HIC em pacientes com mais de 75 anos de idade². Patência coronariana e os dados limitados de desfechos clínicos mostraram que pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) foram tratados com sucesso com mais de 6 horas após o início dos sintomas.

Estudo ASSENT 4 PCI

Tenecteplase não é recomendado como facilitador de Intervenção Coronária Percutânea (ICP), com base nos resultados desfavoráveis dessa combinação no estudo Assent 4 PCI.

Estudo STREAM

O estudo STREAM foi desenhado para avaliar a eficácia e a segurança de uma estratégia fármaco-invasiva (tratamento fibrinolítico precoce com tenecteplase associado à terapia antiplaquetária e anticoagulante seguidas de angiografia dentro de 6-24 horas ou intervenção coronariana de resgate) versus estratégia com ICP primária padrão^{3,4}. A população do estudo consistia em pacientes nas primeiras 3 horas do início dos sintomas de infarto agudo do miocárdio com elevação do seguimento ST, que não pudessem ser submetidos à ICP primária dentro de uma hora após o primeiro contato médico. Planejou-se, para este estudo exploratório, uma amostra de cerca de 1000 pacientes por grupo de tratamento. Após a inclusão de 382 pacientes (19,5% da população planejada para o estudo), a dose do bolus de tenecteplase foi reduzida pela metade para os pacientes ≥ 75 anos, devido à maior incidência de hemorragia intracraniana (HIC) neste subgrupo. Foram randomizados 1.892 pacientes e o desfecho primário, composto de morte, choque cardiogênico, insuficiência cardíaca congestiva ou reinfarto em 30 dias, foi observado em 12,4% (116/939) no braço fármaco-invasivo e em 14,3% dos casos (135/943) no braço ICP primária, com redução relativa de risco de 14% no grupo submetido à estratégia farmacoinvasiva.

Os componentes individuais do desfecho primário composto nos grupos da estratégia fármaco-invasiva e ICP primária, respectivamente, foram observados com as seguintes frequências:

	Fármaco-invasiva (n=944)	ICP primária (n=948)	P
Composto de morte, choque, insuficiência cardíaca congestiva, reinfarto	116/939 (12,4%)	135/943 (14,3%)	0,21
Mortalidade por todas as causas	43/939 (4,6%)	42/946 (4,4%)	0,88
Choque cardiogênico	41/939 (4,4%)	56/944 (5,9%)	0,13
Insuficiência cardíaca congestiva	57/939 (6,1%)	72/943 (7,6%)	0,18
Reinfarto	23/938 (2,5%)	21/944 (2,2%)	0,74
Mortalidade cardíaca	31/939 (3,3%)	32/946 (3,4%)	0,92

A incidência observada de sangramentos não intracranianos (não HIC) maiores e menores foram semelhantes em ambos os grupos:

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

Incidência do total de acidentes vasculares cerebrais e hemorragia intracraniana:

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

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

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

Nenhuma das diferenças entre os grupos apresentados nas tabelas acima atingiram o limiar de significância estatística, exceto para a incidência total de acidentes vasculares cerebrais e HIC, porém a incidência no grupo fármaco-invasivo foi conforme observada em estudos clínicos anteriores. Após a redução da dose de tenecteplase pela metade em pacientes ≥ 75 anos, não houve mais hemorragia intracraniana nesse grupo etário (0 de 97 pacientes) (IC 95%: 0,0-3,7), enquanto houve 8,1% de HICs (3 de 37 pacientes) (IC 95%: 1,7-21,9) antes da redução da dose. Os limites do intervalo de confiança das incidências observadas antes e após a redução da dose se sobrepõem.

Em pacientes ≥ 75 anos a incidência observada do desfecho composto primário de eficácia para a estratégia fármaco-invasiva e ICP primária foi como segue: antes da redução de dose 11/37 (29,7%) (IC 95%: 15,9-47,0) vs 10/32 (31,3%) (IC 95%: 16,1-50,0), após a redução da dose: 25/97 (25,8%) (IC 95%: 17,4-35,7) contra 25/88 (24,8%) (IC 95%: 19,3-39,0). Em ambos os grupos os limites do intervalo de confiança das incidências observadas antes e após redução da dose se sobrepõem^{3,4}.

Referências:

1. Werf FVD, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, Barbash G, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet*. 1999;354(9180):716–22.
2. Investigators TA of the S and E of a NTR (ASSENT)-3. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet*. 2001;358(9282):605–13.
3. Armstrong PW, Gershlick A, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Bluhmki E, et al. The Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) study. *Am Heart J*. 2010;160(1):30-35.e1.
4. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *New Engl J Medicine*. 2013;368(15):1379–87.

GUIDELINES

Principais recomendações relacionadas ao uso de trombolíticos fibrino-específicos - METALYSE® (tenecteplase) na indicação IAM:

a- 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation¹

Fibrinolytic therapy		
Recommendations	Class ^a	Level ^b
When fibrinolysis is the reperfusion strategy, it is recommended to initiate this treatment as soon as possible after STEMI diagnosis, preferably in the pre-hospital setting. ^{96,98,123,222}	I	A
A fibrin-specific agent (i.e. tenecteplase, alteplase, or reteplase) is recommended. ^{223,224}	I	B
A half-dose of tenecteplase should be considered in patients ≥75 years of age. ¹²¹	IIa	B

b- ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction²

Table 4. Indications for Fibrinolytic Therapy When There Is a >120-Minute Delay From FMC to Primary PCI (Figure 2)

	COR	LOE	References
Ischemic symptoms <12 h	I	A	81, 306–311
Evidence of ongoing ischemia 12 to 24 h after symptom onset and a large area of myocardium at risk or hemodynamic instability	IIa	C	N/A
ST depression, except if true posterior (inferobasal) MI is suspected or when associated with ST elevation in lead aVR	III: Harm	B	10, 11, 81, 312, 313

COR indicates Class of Recommendation; FMC, first medical contact; LOE, Level of Evidence; MI, myocardial infarction; N/A, not available; and PCI, percutaneous coronary intervention.

c- V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com supradesnível do segmento ST³

Concluíram os autores que, em pacientes com IAMCST, nas primeiras 3 horas, durante as quais a realização de ICP primária não seja factível em até 60 minutos, a administração de trombolítico fibrino-específico (TNK-tPA) seguida de transferência a um serviço para realização de ICP entre 6 a 24 horas deve ser considerada. Neste mesmo estudo, o conceito de abortamento IAMCST com reperfusão precoce e ausência ou mínima elevação de marcadores de necrose foi maior no grupo fármaco-invasivo, em relação ao controle.

Procedimento: terapia fármaco-invasiva	Classe	Nível de evidência
Administração de TNK-tPA seguido de ICP entre 6 a 24 horas em pacientes com diagnóstico de IAMCST nas primeiras 3 horas do início do quadro e na impossibilidade de realizar ICP primária em até 60 minutos	IIa	B

Referências

1. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2017;39(2):119–77.
2. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, Lemos JA de, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2013;127(4):e362–425.
3. Piegas L, Timerman A, Feitosa G, Nicolau J, Mattos L, Andrade M, et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(2):1–121.