PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Metalyse 8000 jedinica (40 mg) prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Metalyse 10 000 jedinica (50 mg) prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Metalyse 8000 jedinica (40 mg) prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Jedna bočica sadrži 8000 jedinica (40 mg) tenekteplaze.
Jedna napunjena štrcaljka sadrži 8 ml otapala.

Metalyse 10 000 jedinica (50 mg) prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Jedna bočica sadrži 10 000 jedinica (50 mg) tenekteplaze.
Jedna napunjena štrcaljka sadrži 10 ml otapala.

Rekonstituirana otopina sadrži 1000 jedinica (5 mg) tenekteplaze po ml.

Potentnost tenekteplaze izražena je u jedinicama (U) pomoću referentnog standarda koji je specifičan za tenekteplazu i nije usporediv s jedinicama koje se primjenjuju za druge trombolitičke lijekove.

Tenekteplaza je fibrin-specifični aktivator plazminogena proizveden na staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom
Jedna bočica od 40 mg sadrži 3,2 mg polisorbata 20 (E 432).
Jedna bočica od 50 mg sadrži 4,0 mg polisorbata 20 (E 432).
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak je bijele do gotovo bijele boje.
Otapalo je bistro i bezbojno.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Metalyse je indiciran u odraslih za trombolitičko liječenje u slučaju suspektnog infarkta miokarda s perzistentnom elevacijom ST segmenta ili novonastalim blokom lijeve grane unutar 6 sati od nastupa simptoma akutnog infarkta miokarda.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Metalyse moraju propisivati liječnici koji imaju iskustva u primjeni trombolitičkih lijekova i mogućnosti praćenja njegove primjene.

Liječenje lijekom Metalyse mora se započeti što ranije po nastupu simptoma.

Potrebno je pažljivo izabrati odgovarajući oblik tenekteplaze u skladu s indikacijom. Oblici od 40 mg i 50 mg namijenjeni su samo za primjenu kod akutnog infarkta miokarda.

Metalyse treba primijeniti na temelju tjelesne težine, do najviše dozvoljene doze od 10 000 jedinica (50 mg tenekteplaze). Volumen potreban za primjenu ispravne doze može se izračunati prema sljedećoj shemi:

Tjelesna težina bolesnika prema kategorijama (kg)	Tenekteplaza (U)	Tenekteplaza (mg)	Odgovarajući volumen rekonstituirane otopine (ml)
< 60	6000	30	6
≥ 60 do < 70	7000	35	7
≥ 70 do < 80	8000	40	8
≥ 80 do < 90	9000	45	9
≥ 90	10 000	50	10
Za detaljne informacije vidjeti dio 6.6: Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom			

Starije osobe (≥ 75 godina)
Metalyse je potrebno primjenjivati s oprezom u starijih osoba (≥ 75 godina) zbog većeg rizika od krvarenja (vidjeti informacije o krvarenju u dijelu 4.4 i o ispitivanju STREAM u dijelu 5.1).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka Metalyse u djece (mlađe od 18 godina) nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Dodatna terapija

Dodatnu antitrombotičku terapiju inhibitorima trombocita i antikoagulansima potrebno je primjenjivati prema trenutno važećim smjernicama za liječenje bolesnika s infarktom miokarda s elevacijom ST segmenta.
Za koronarnu intervenciju, vidjeti dio 4.4.

U kliničkim ispitivanjima s lijekom Metalyse nefrakcionirani heparin i enoksaparin primjenjivali su se kao dodatna antitrombotička terapija.

Nakon nastupa simptoma nužno je što ranije početi s primjenom acetilsalicilatne kiseline te nastaviti s doživotnim liječenjem, osim u slučaju kontraindikacija.

Način primjene

Rekonstituirana otopina primjenjuje se intravenski, te se mora primijeniti odmah nakon pripreme. Rekonstituirana otopina je bistra i bezbojna do blago žuta otopina.

Potrebna doza primjenjuje se u obliku jednokratnog intravenskog bolusa tijekom otprilike 10 sekundi.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na gentamicin (ostatak iz proizvodnog procesa u tragovima). Ako se liječenje lijekom Metalyse ipak smatra nužnim, odmah se mora osigurati dostupna oprema za reanimaciju, u slučaju potrebe.

Nadalje, Metalyse je kontraindiciran u sljedećim situacijama jer je trombolitičko liječenje povezano s povećanim rizikom od krvarenja:

- značajni poremećaj krvarenja, bilo da je trenutno prisutan ili je bio prisutan u proteklih 6 mjeseci
- bolesnici koji primaju učinkovitu terapiju oralnim antikoagulansima (npr. antagoniste

vitamina K s INR > 1,3) (vidjeti dio 4.4, pododjeljak „Krvarenje“)
- oštećenje središnjeg živčanog sustava u anamnezi (tj. neoplazma, aneurizma, intrakranijska ili spinalna operacija)
- poznata hemoragijska dijateza
- teška nekontrolirana hipertenzija (vidjeti dio 4.4)
- velika operacija, biopsija parenhimalnog organa, ili značajna ozljeda u protekla 2 mjeseca (uključuje svako oštećenje povezano s trenutnim akutnim infarktom miokarda)
- nedavna ozljeda glave ili kostiju lubanje
- bakterijski endokarditis, perikarditis
- akutni pankreatitis
- teška disfunkcija jetre, uključujući zatajenje jetre, cirozu, portalnu hipertenziju (varikoziteti jednjaka) i aktivni hepatitis
- aktivna ulcerozna gastrointestinalna bolest
- poznata aneurizma arterije i/ili arteriovenska malformacija
- neoplazma s povećanim rizikom od krvarenja
- svaki poznati podatak o hemoragijskom moždanom udaru ili moždanom udaru nepoznatog uzroka
- poznata anamneza ishemijskog moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake u proteklih 6 mjeseci
- demencija.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Koronarna intervencija

Ako se planira primarna perkutana koronarna intervencija (engl. *percutaneous coronary intervention*, PCI) prema trenutno važećim terapijskim smjernicama, tenekteplaza (vidjeti dio 5.1 ispitivanje ASSENT-4) se ne smije primijeniti.

Bolesnici koji ne mogu biti podvrgnuti primarnom PCI-ju unutar jednog sata, kao što je preporučeno u smjernicama, i prime tenekteplazu kao primarnu terapiju za rekanalizaciju koronarnih arterija moraju, bez odgode, biti prebačeni na odjel opremeljen za kornarnu intervenciju radi angiografije i pravovremene dodatne koronarne intervencije u roku 6-24 sata ili ranije ako je medicinski indicirano (vidjeti dio 5.1 ispitivanje STREAM).

Krvarenje

Najčešća komplikacija tijekom liječenja tenekteplazom je krvarenje. Istovremena primjena heparina može pridonijeti krvarenju. Kako se fibrin lizira tijekom terapije tenekteplazom, može doći do pojave krvarenja iz mjesta nedavne punkcije. Stoga, trombolitička terapija zahtijeva obraćanje posebne pozornosti na sva moguća mjesta krvarenja (uključujući mjesta uvođenja katetera, mjesta intraarterijske i intravenske punkcije, rezove te mjesta punkcije iglom). Tijekom liječenja tenekteplazom, potrebno je izbjegavati uporabu krutih katetera kao i intramuskularne injekcije te sve postupke na bolesnicima koji nisu nužni.

Najčešće je zabilježeno krvarenje na mjestu primjene injekcije, a povremeno je primijećeno genitourinarno i gingivalno krvarenje.

Ako dođe do pojave ozbiljnog krvarenja, osobito cerebralne hemoragije, nužno je odmah prekinuti istovremenu primjenu heparina. Potrebno je razmotriti primjenu protamina ako je heparin primijenjen unutar 4 sata prije pojave krvarenja. U pojedinih bolesnika koji ne reagiraju na ovakve konzervativne mjere liječenja treba razmisliti o primjeni transfuzijskih pripravaka. Potrebno je nakon svake primjene

transfuzije krioprecipitata, svježe zamrznute plazme i trombocita učiniti kliničku i laboratorijsku procjenu. Kod infuzije krioprecipitata poželjna je vrijednost fibrinogena od 1 g/l. Antifibrinolitički lijekovi primjenjuju se kao posljednja mogućnost u liječenju. Rizik liječenja tenekteplazom može biti povećan u sljedećim stanjima te ga treba usporediti s očekivanom koristi:

- sistolički krvni tlak > 160 mmHg, vidjeti dio 4.3
- nedavno gastrointestinalno ili genitourinarno krvarenje (u proteklih 10 dana)
- nedavno injicirana intramuskularna injekcija ili nedavne male traume, ubodi u veće krvne žile
- starija dob, tj. bolesnici od 75 godina ili stariji
- tjelesna težina < 50 kg
- bolesnici koji primaju oralne antikoagulanse: primjenu lijeka Metalyse može se razmotriti kada zbog doziranja ili vremena od posljednjeg unosa antikoagulantne terapije vjerojatno nema rezidualne djelotvornosti i ako odgovarajući test (ili testovi) antikoagulacijske aktivnosti određenog lijeka (ili lijekova) ne pokazuje klinički značajnu aktivnost prema sustavu koagulacije (npr. INR ≤ 1,3 za antagoniste vitamina K ili drugi relevantni test (ili testovi) za ostale oralne antikoagulanse koji su unutar relevantne gornje granice normalnih vrijednosti)
- produljena (> 2 minute) ili traumatska kardiopulmonalna reanimacija ili masaža srca.

Aritmije

Koronarna tromboliza može rezultirati aritmijama povezanim s reperfuzijom. Reperfuzijske aritmije mogu dovesti do zastoja srca, mogu biti opasne po život te mogu zahtijevati primjenu konvencionalnog liječenja antiaritmicima. Preporučuje se dostupnost antiaritmijske terapije za bradikardiju i/ili ventrikulsku tahiaritmiju (elektrostimulator, defibrilator) tijekom primjene tenekteplaze.

GPIIb/IIIa antagonisti

Istovremena primjena GPIIb/IIIa antagonista povećava rizik od krvarenja.

Tromboembolija

Primjena lijeka Metalyse može povećati rizik od tromboembolijskih događaja u bolesnika s postojećim trombima, npr. trombom u lijevoj srčanoj klijetki ili pretklijetki (mitralna stenoza ili fibrilacija atrija, itd.).

Preosjetljivost / ponovljena primjena

Nije primijećeno stvaranje antitijela na molekulu tenekteplaze nakon liječenja. Međutim, ne postoji sustavno iskustvo s ponovljenom primjenom tenekteplaze. Potreban je oprez u primjeni tenekteplaze u osoba s poznatom preosjetljivošću (osim anafilaktičke reakcije) na djelatnu tvar, neku od pomoćnih tvari, ili na gentamicin (ostatak iz proizvodnog procesa). Ako dođe do pojave anafilaktoidne reakcije, potrebno je trenutno prekinuti primjenu injekcije te započeti odgovarajuće liječenje. U svakom slučaju, tenekteplaza se ne smije ponovno primijeniti prije procjene faktora hemostaze kao što su fibrinogen, plazminogen i alfa2-antiplazmin.

Pedijatrijska populacija

Metalyse se ne preporučuje za primjenu u djece (mlađe od 18 godina) zbog manjka podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Metalyse sadrži polisorbat 20

Ovaj lijek sadrži 3,2 mg ili 4,0 mg polisorbata 20 u jednoj bočici od 40 mg odnosno 50 mg. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena službena ispitivanja interakcija tenekteplaze s ostalim lijekovima koji se najčešće primjenjuju u bolesnika s akutnim infarktom miokarda. Međutim, analiza podataka više od 12 000 bolesnika, liječenih tijekom I, II i III faze, nije otkrila relevantne kliničke interakcije lijekova koji se najčešće primjenjuju u bolesnika s akutnim infarktom miokarda i istovremeno primijenjene tenekteplaze.

Lijekovi koji utječu na koagulaciju / funkciju trombocita

Lijekovi koji utječu na koagulaciju ili oni koji mijenjaju funkciju trombocita (npr. tiklopidin, klopidogrel, niskomolekularni heparin) mogu povećati rizik od krvarenja prije, tijekom, ili nakon liječenja tenekteplazom.

Istodobna primjena GPIIb/IIIa antagonista povećava rizik od krvarenja.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni lijeka Metalyse u trudnica su ograničeni.
Podaci iz nekliničkih ispitivanja provedenih s tenekteplazom pokazali su krvarenje s posljedičnom smrću ženki zbog poznate farmakološke aktivnosti djelatne tvari, kao i nekoliko slučajeva gubitka trudnoće i resorpcije fetusa (ovi su učinci opaženi isključivo uz primjenu ponovljenih doza). Tenekteplaza se ne smatra teratogenom (vidjeti dio 5.3).

Koristi liječenja moraju se procijeniti s obzirom na moguće rizike u slučaju infarkta miokarda tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tenekteplaza u majčino mlijeko.
Potreban je oprez kada se Metalyse primjenjuje u dojilje te se mora donijeti odluka o tome treba li prekinuti dojenje tijekom prva 24 sata od primjene lijeka Metalyse.

Plodnost

Ne postoje klinički podaci niti su provedena neklinička ispitivanja plodnosti s tenekteplazom (Metalyse).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Krvarenje je vrlo česta nuspojava povezana s primjenom tenekteplaze. Na mjestu primjene injekcije tip krvarenja je uglavnom površinski. Često su primijećene ekhimoze, ali one obično ne zahtijevaju posebnu intervenciju. Smrt i trajni invaliditet zabilježeni su u bolesnika koji su doživjeli moždani udar (uključujući intrakranijalno krvarenje) i ostale epizode ozbiljnog krvarenja.

Tablični popis nuspojava

U nastavku navedene nuspojave klasificiraju se prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava. Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10),

manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1 pokazuje učestalost nuspojava.

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava
Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetko	Anafilaktoidne reakcije (uključujući osip, urtikariju, bronhospazam, edem larinksa)
Poremećaji živčanog sustava	
Manje često	Intrakranijalno krvarenje (kao što je cerebralna hemoragija, cerebralni hematom, hemoragijski moždani udar, transformacija u hemoragijski moždani udar, intrakranijalni hematom, subarahnoidalna hemoragija), uključujući s time povezane simptome kao što su somnolencija, afazija, hemipareza, konvulzije
Poremećaji oka	
Manje često	Hemoragija oka
Srčani poremećaji	
Manje često	Reperfuzijske aritmije (kao što su asistola, ubrzana idioventrikularna aritmija, aritmija, ekstrasistole, fibrilacija atrija, atrioventrikularni blok prvog stupnja do totalnog atrioventrikularnog bloka, bradikardija, tahikardija, ventrikularna aritmija, ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija) pojavljuju se u uskoj vremenskoj povezanosti s liječenjem tenekteplazom.
Rijetko	Perikardijalno krvarenje
Krvožilni poremećaji	
Vrlo često	Krvarenje
Rijetko	Embolija (trombotska embolija)
Poremećaji dišnog ustava, prsišta i sredoprsja	
Često	Epistaksa
Rijetko	Plućno krvarenje
Poremećaji probavnog sustava	
Često	Gastrointestinalno krvarenje (želučano krvarenje, krvarenje želučanog ulkusa, rektalno krvarenje, hematemeza, melena, krvarenje u ustima)
Manje često	Retroperitonealno krvarenje (kao što je retroperitonealni hematom)
Nepoznato	Mučnina, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	Ekhimoza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često	Urogenitalno krvarenje (kao što je hematurija, krvarenje iz mokraćnog sustava)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često	Krvarenje iz mjesta uboda injekcije ili punkcije
Pretrage	
Rijetko	Sniženi krvni tlak
Nepoznato	Povišena tjelesna temperatura
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Nepoznato	Masna embolija koja može dovesti do odgovarajućih posljedica u zahvaćenim organima

Kao i uz ostale trombolitičke lijekove, sljedeći događaji zabilježeni su kao posljedica infarkta

miokarda i/ili primjene trombolitika:
- vrlo često: hipotenzija, poremećaji srčane frekvencije i ritma, angina pektoris
- često: recidivirajuća ishemija, zatajenje srca, infarkt miokarda, kardiogeni šok, perikarditis, plućni edem
- manje često: zastoj srca, insuficijencija mitralne valvule, perikardijalni izljev, venska tromboza, tamponada srca, ruptura miokarda
- rijetko: plućna embolija

Ovi kardiovaskularni događaji mogu biti opasni po život te mogu dovesti do smrti.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Simptomi

U slučaju predoziranja može doći do povećanog rizika od krvarenja.

Terapija

U slučaju teškog oblika produljenog krvarenja, potrebno je razmisliti o supstitucijskoj terapiji (plazma, trombociti), također vidjeti dio 4.4.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antitrombotici, enzimi; ATK oznaka: B01AD11

Mehanizam djelovanja

Tenekteplaza je rekombinantni fibrin-specifični aktivator plazminogena dobiven iz fiziološkog t-PA modifikacijama proteinske strukture na tri mjesta. Tenekteplaza se veže za fibrinsku komponentu tromba (krvnog ugruška) i selektivno pretvara plazminogen, koji je vezan u trombu, u plazmin, koji razgrađuje fibrinski matriks tromba. Tenekteplaza ima veću fibrinsku specifičnost i otpornija je na inaktivaciju endogenim inhibitorom (PAI-1) nego fiziološki t-PA.

Farmakodinamički učinci

Nakon primjene tenekteplaze opažena je o dozi ovisna potrošnja α2-antiplazmina (inhibitora plazmina u tekućoj fazi) s posljedičnim povećanjem sistemskog stvaranja plazmina. Ovo je opažanje u skladu s očekivanim učinkom aktivacije plazminogena. U usporednim ispitivanjima, primijećeno je smanjenje fibrinogena za manje od 15 %, te smanjenje plazminogena za manje od 25 % u ispitanika liječenih najvišom dozvoljenom dozom tenekteplaze (10 000 U, što odgovara 50 mg), dok je alteplaza dovela do smanjenja od oko 50 % u vrijednostima fibrinogena i plazminogena. Nije pronađeno klinički značajno stvaranje antitijela tijekom 30 dana.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Dostupni podaci iz faze I i II angiografskih ispitivanja upućuju na to da je tenekteplaza, primijenjena u obliku jednokratnog intravenskog bolusa, učinkovita u razgradnji krvnih ugrušaka u arteriji

odgovornoj za infarkt u ispitanika s akutnim infarktom miokarda ovisno o dozi.

ASSENT-2
Ispitivanje smrtnosti u velikom istraživanju (ASSENT-2) u otprilike 17 000 bolesnika pokazalo je da je tenekteplaza terapijski ekvivalentna alteplazi u smanjenju smrtnosti (6,2 % za obje terapije, nakon 30 dana, gornja granica 95 % CI za omjer relativnog rizika 1,124) te da je primjena tenekteplaze povezana sa značajno nižom incidencijom neintrakranijalnih krvarenja (26,4 % naprama 28,9 %, p = 0,0003). Ovo upućuje na značajno manju potrebu za transfuzijama (4,3 % naprama 5,5 %, p = 0,0002). Stopa intrakranijalnih krvarenja iznosila je 0,93 % za tenekteplazu naspram 0,94 % za alteplazu.

Prohodnost koronarnih arterija i ograničeni podaci o kliničkim ishodima pokazali su da su bolesnici koji su doživjeli akutni infarkt miokarda bili uspješno liječeni i nakon 6 sati od pojave simptoma.

ASSENT-4
ASSENT-4 PCI je ispitivanje osmišljeno kako bi se pokazalo dovodi li u 4000 bolesnika s opsežnim infarktom miokarda, prethodno liječenje punom dozom tenekteplaze uz istovremenu primjenu jednokratnog bolusa do 4000 IU nefrakcioniranog heparina prije primarnog PCI-ja, koji je trebao biti izveden unutar 60 do 180 minuta, do boljih rezultata nego sam primarni PCI. Ispitivanje je obustavljeno prije vremena kod 1667 randomiziranih bolesnika, zbog brojčano veće smrtnosti u PCI skupini koja je primala tenekteplazu. Pojava primarne, kompozitne mjere ishoda, tj. smrti ili kardiogenog šoka ili kongestivnog zatajenja srca unutar 90 dana, bila je znatno učestalija u skupini koja je primala eksplorativni režim tenekteplazom nakon kojeg je odmah slijedio rutinski PCI: 18,6 % (151/810) u usporedbi s 13,4 % (110/819) u skupini koja je bila podvrgnuta samo PCI-ju, p = 0,0045. Ova značajna razlika između tih dviju grupa u primarnoj mjeri ishoda nakon 90 dana bila je prisutna već u bolnici i nakon 30 dana.

Brojčano, sve komponente kliničke kompozitne mjere ishoda išle su u prilog liječenju samo PCI-jem: smrt: 6,7 % naspram 4,9 % p = 0,14; kardiogeni šok: 6,3 % naspram 4,8 % p = 0,19; kongestivno zatajenje srca: 12,0 % naspram 9,2 % p = 0,06. Sekundarne mjere ishoda, tj. ponovljeni infarkt i ponovljena revaskularizacija ciljne žile bili su značajno povećani u skupini prethodno liječenoj tenekteplazom: ponovljeni infarkt: 6,1 % naspram 3,7 % p = 0,0279; ponovljena revaskularizacija ciljne žile: 6,6 % naspram 3,4 % p = 0,0041.
Sljedeći štetni događaji bili su učestaliji uz tenekteplazu prije PCI-ja: intrakranijalno krvarenje: 1 % naspram 0 % p = 0,0037; moždani udar: 1,8 % naspram 0 % p < 0,0001; velika krvarenja: 5,6 % naspram 4,4 % p = 0,3118; manja krvarenja: 25,3 % naspram 19,0 % p = 0,0021; transfuzije krvi: 6,2 % prema 4,2 % p = 0,0873; naglo zatvaranje krvnih žila: 1,9 % naspram 0,1 % p = 0,0001.

Ispitivanje STREAM
Ispitivanje STREAM osmišljeno je za ocjenu djelotvornosti i sigurnosti farmakoinvazivne strategije naspram strategije standardnim primarnim PCI-jem u bolesnika s akutnim infarktom miokarda s elevacijom ST segmenta unutar 3 sata od nastupa simptoma, koji nisu mogli biti podvrgnuti primarnom PCI-ju unutar jednog sata od prvog javljanja liječniku. Farmakoinvazivna strategija obuhvaćala je rano fibrinolitičko liječenje tenekteplazom u bolusu i dodatno antitrombocitno i antikoagulacijsko liječenje iza čega je slijedila angiografija u roku 6-24 sata ili *„rescue“* (spasonosna) koronarna intervencija.

Ispitivana populacija sastojala se od 1892 bolesnika randomizirana putem sustava interaktivnog glasovnog odgovora. Primarna, kompozitna mjera ishoda, tj. smrt ili kardiogeni šok ili kongestivno zatajenje srca ili ponovni infarkt u roku 30 dana, opažena je u 12,4 % (116/939) bolesnika u skupini na farmakoinvazivnoj metodi naspram 14,3 % (135/943) bolesnika u skupini podvrgnutoj primarnom PCI-ju (relativni rizik 0,86 (0,68-1,09)).

Pojedine komponente primarne kompozitne mjere ishoda za farmakoinvazivnu strategiju naspram primarnog PCI-ja opažene su sljedećom učestalošću:

	Farmakoinvazivna metoda (n = 944)	**Primarni PCI (n = 948)**	**p**
Kompozitna mjera koja obuhvaća smrt, šok, kongestivno zatajenje srca, ponovni infarkt	116/939 (12,4 %)	135/943 (14,3 %)	0,21
Smrtnost svih uzroka	43/939 (4,6 %)	42/946 (4,4 %)	0,88
Kardiogeni šok	41/939 (4,4 %)	56/944 (5,9 %)	0,13
Kongestivno zatajenje srca	57/939 (6,1 %)	72/943 (7,6 %)	0,18
Ponovni infarkt	23/938 (2,5 %)	21/944 (2,2 %)	0,74
Srčana smrtnost	31/939 (3,3 %)	32/946 (3,4 %)	0,92

Primijećena incidencija velikih i malih neintrakranijalnih krvarenja bila je slična u obje skupine:

	Farmakoinvazivna metoda (n = 944)	**Primarni PCI (n = 948)**	**p**
Veliko neintrakranijalno krvarenje	61/939 (6,5 %)	45/944 (4,8 %)	0,11
Malo neintrakranijalno krvarenje	205/939 (21,8 %)	191/944 (20,2 %)	0,40

Incidencija ukupnih moždanih udara i intrakranijalnog krvarenja

	Farmakoinvazivna metoda (n = 944)	**Primarni PCI (n = 948)**	**p**
Ukupni moždani udari (svi tipovi)	15/939 (1,6 %)	5/946 (0,5 %)	0,03*
Intrakranijalno krvarenje	9/939 (0,96 %)	2/946 (0,21 %)	0,04**
Intrakranijalno krvarenje nakon promjene protokola smanjenjem doze na polovinu u bolesnika ≥ 75 godina:	4/747 (0,5 %)	2/758 (0,3 %)	0,45

* incidencije u obje skupine očekivane su za bolesnike s infarktom miokarda s elevacijom ST segmenta koji se liječe fibrinoliticima ili primarnim PCI-jem (prema zapažanjima u prethodnim ispitivanjima).

** incidencije u skupini s farmakoinvazivnom metodom očekivane su za fibrinolizu uz tenekteplazu (prema zapažanjima u prethodnim ispitivanjima).

Nakon sniženja doze tenekteplaze za polovinu u bolesnika ≥ 75 godina nije bilo daljnjih intrakranijalnih krvarenja (0 od 97 bolesnika) (95 % CI: 0,0-3,7) naspram 8,1 % (3 od 37 bolesnika) (95 % CI: 1,7-21,9) prije snižavanja doze. Granice intervala pouzdanosti primijećenih incidencija prije i poslije snižavanja doze se preklapaju.

U bolesnika ≥ 75 godina primijećene incidencije primarne kompozitne mjere ishoda djelotvornosti za farmakoinvazivnu strategiju i primarni PCI bile su sljedeće: prije sniženja doze 11/37 (29,7 %) (95 % CI: 15,9-47,0) naspram 10/32 (31,3 %) (95 % CI: 16,1-50,0), nakon sniženja doze: 25/97 (25,8 %) (95 % CI: 17,4-35,7) naspram 25/88 (24,8 %) (95 % CI: 19,3-39,0). U obje se skupine granice intervala pouzdanosti primijećenih incidencija, prije i poslije snižavanja doze, preklapaju.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Tenekteplaza se primjenjuje intravenski. To je rekombinantni protein koji aktivira plazminogen. Nakon intravenske primjene bolusa od 30 mg tenekteplaze u bolesnika s akutnim infarktom miokarda,

početna procjena koncentracije tenekteplaze u plazmi bila je 6,45 ± 3,60 µg/ml (srednja vrijednost ± SD). Faza distribucije predstavlja 31 % ± 22 % do 69 % ± 15 % (srednja vrijednost ± SD) ukupnog AUC-a nakon primjene doza u rasponu od 5 do 50 mg.

Podaci o distribuciji u tkiva dobiveni su pomoću ispitivanja na štakorima s radioaktivno obilježenom tenekteplazom. Glavni organ u koji se tenekteplaza distribuira je jetra. Nije poznato veže li se, i u kojoj mjeri, tenekteplaza na proteine plazme u ljudi. Srednja vrijednost vremena zadržavanja (engl. *mean residence time*, MRT) u tijelu je oko 1 sat, a srednja vrijednost (± SD) volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (Vss) varirala je od 6,3 ± 2 l do 15 ± 7 l.

Biotransformacija

Tenekteplaza se uklanja iz cirkulacije vezanjem na specifične receptore u jetri, iza čega slijedi razgradnja u male peptide. Vezanje na jetrene receptore je, međutim, smanjeno u usporedbi s fiziološkim t-PA, što rezultira produljenim poluvijekom.

Eliminacija

Nakon jednokratne intravenske bolus injekcije tenekteplaze u bolesnika s akutnim infarktom miokarda, antigen tenekteplaze pokazuje bifaznu eliminaciju iz plazme. Ne postoji ovisnost klirensa tenkteplaze o dozi u rasponu terapijskih doza. Početni, dominantni poluvijek je 24 ± 5,5 (srednja vrijednost ± SD) minuta, što je 5 puta dulje od fiziološkog t-PA. Terminalni poluvijek je 129 ± 87 min, a klirens plazme je 119 ± 49 ml/min.

Povećanje tjelesne težine rezultira umjerenim povećanjem klirensa tenekteplaze, a sa starijom dobi dolazi do neznatnog smanjenja klirensa. Žene su pokazale općenito niži klirens nego muškarci, što može biti objašnjeno općenito manjom tjelesnom težinom žena.

Linearnost/nelinearnost

Analiza linearnosti doze na osnovi AUC-a pokazala je nelinearnu farmakokinetiku tenekteplaze u ispitivanom rasponu doza, tj. od 5 do 50 mg.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Budući da se eliminacija tenekteplaze odvija putem jetre, ne očekuje se utjecaj disfunkcije bubrega na njezinu farmakokinetiku. Ovome u prilog idu i podaci iz ispitivanja na životinjama. Međutim, učinak disfunkcije bubrega ili jetre na farmakokinetiku tenekteplaze u ljudi nije posebno ispitivan. Shodno tome, ne postoji smjernica za prilagodbu doze tenekteplaze u bolesnika s insuficijencijom jetre i teškom insuficijencijom bubrega.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Primjena jednokratne intravenske doze štakorima, kunićima i psima rezultirala je samo o dozi ovisnim i reverzibilnim promjenama koagulacijskih parametara, uz lokalno krvarenje na mjestu primjene injekcije, što se smatralo posljedicom farmakodinamičkog učinka tenekteplaze. Ispitivanja toksičnosti višekratnih doza na štakorima i psima potvrdila su prethodno navedena zapažanja, ali trajanje ispitivanja bilo je ograničeno na dva tjedna zbog stvaranja antitijela na ljudski protein tenekteplazu, što je rezultiralo anafilaksijom.

Farmakološki podaci o sigurnosti primjene u *cynomolgus* (makaki) majmuna otkrili su sniženje krvnog tlaka popraćenog promjenama u EKG-u, ali ova je pojava zabilježena pri puno višim dozama u usporedbi s kliničkom izloženosti.

S obzirom na indikaciju i jednokratnu primjenu u ljudi, ispitivanje reproduktivne toksičnosti bilo je ograničeno na ispitivanje embriotoksičnosti u kunića, kao osjetljive vrste. Tenekteplaza je uzrokovala smrt sve mladunčadi tijekom srednjeg embrionalnog razdoblja. Kada je tenekteplaza bila davana

tijekom srednjeg ili kasnog embrionalnog razdoblja, gravidne ženke imale su vaginalno krvarenje na dan nakon primjene prve doze. Posljedični mortalitet primijećen je 1-2 dana kasnije. Podaci o fetalnom razdoblju nisu dostupni.

Mutagenost i kancerogenost nisu očekivane za ovu vrstu rekombinantnih proteina te stoga ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenosti nisu bila potrebna.

Nisu primijećene lokalne iritacije krvnih žila nakon intravenske, intraarterijske, ili paravenske primjene konačnog oblika tenekteplaze.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

arginin
koncentrirana fosfatna kiselina (E 338)
polisorbat 20 (E 432)
ostaci u tragovima iz proizvodnog procesa: gentamicin

Otapalo

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Metalyse nije kompatibilan s infuzijskim otopinama glukoze.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti neotvorenog pakiranja

3 godine

Rekonstituirana otopina

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni je 24 sata na 2-8 °C i 8 sati na 30 °C.

S mikrobiološkog stajališta, rekonstituirana otopina mora se primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika te ne bi, u redovnim uvjetima, trebali biti dulji od 24 sata na 2-8 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Uvjete čuvanja rekonstituiranog lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Metalyse 8000 jedinica (40 mg) prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Staklena bočica tipa I od 20 ml, sa sivim gumenim čepom obloženim silikonom i flip-off poklopcem, napunjena praškom za otopinu za injekciju. Jedna bočica sadrži 40 mg tenekteplaze.
Plastična štrcaljka od 10 ml napunjena s 8 ml otapala.
Sterilni nastavak za bočicu.

Metalyse 10 000 jedinica (50 mg) prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Staklena bočica tipa I od 20 ml, sa sivim gumenim čepom obloženim silikonom i flip-off poklopcem, napunjena praškom za otopinu za injekciju. Jedna bočica sadrži 50 mg tenekteplaze.
Plastična štrcaljka od 10 ml napunjena s 10 ml otapala.
Sterilni nastavak za bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Metalyse se rekonstituira dodavanjem cijelog volumena otapala iz napunjene štrcaljke u bočicu koja sadrži prašak za otopinu za injekciju.

1. Uvjerite se da je izabrana odgovarajuća veličina bočice, prema tjelesnoj težini bolesnika.

Tjelesna težina bolesnika prema kategorijama (kg)	Volumen rekonstituirane otopine (ml)	Tenekteplaza (U)	Tenekteplaza (mg)
< 60	6	6000	30
≥ 60 do < 70	7	7000	35
≥ 70 do < 80	8	8000	40
≥ 80 do < 90	9	9000	45
≥ 90	10	10 000	50

2. Provjerite je li poklopac bočice nedirnut.
3. Uklonite *flip-off* poklopac s bočice.
4. Otvorite vrh nastavka za bočicu. Uklonite kapicu s vrha napunjene štrcaljke s otapalom. Zatim odmah čvrsto pričvrstite napunjenu štrcaljku na nastavak za bočicu i probijte čep bočice u sredini šiljkom nastavka za bočicu.
5. Dodajte otapalo u bočicu polaganim potiskivanjem klipa štrcaljke prema dolje kako biste izbjegli pjenjenje.
6. Ostavite štrcaljku pričvršćenu na nastavku za bočicu i rekonstituirajte nježnim okretanjem.
7. Rekonstituirana otopina za injekciju bezbojna je do blijedožuta, bistra otopina. Smije se primijeniti isključivo bistra otopina, bez vidljivih čestica.
8. Izravno prije primjene otopine, preokrenite bočicu s još uvijek pričvršćenom štrcaljkom, tako da štrcaljka stoji ispod bočice.
9. Prebacite odgovarajući volumen rekonstituirane otopine lijeka Metalyse u štrcaljku, ovisno o težini bolesnika.
10. Odvrnite štrcaljku od nastavka za bočicu.
11. Već postojeći intravenski put može se koristiti samo za primjenu lijeka Metalysea u otopini natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %). Otopini za injekciju ne smiju se dodavati nikakvi drugi lijekovi.
12. Metalyse se bolesniku mora primijeniti intravenski tijekom 10 sekundi. Ne smije se primijeniti linijom koja sadrži glukozu jer Metalyse nije kompatibilan s otopinom glukoze.
13. Radi pravilne isporuke, linija se mora isprati nakon injekcije lijeka Metalyse.
14. Neiskorištena rekonstituirana otopina mora se zbrinuti.

Rekonstitucija se još može izvesti i uz pomoć igle umjesto priloženog nastavka bočice.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Metalyse 8000 jedinica (40 mg) prašak i otapalo za otopinu za injekciju

EU/1/00/169/005

Metalyse 10 000 jedinica (50 mg) prašak i otapalo za otopinu za injekciju

EU/1/00/169/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. veljače 2001.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. veljače 2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu

1. NAZIV LIJEKA

Metalyse 5000 jedinica (25 mg) prašak za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Metalyse 5000 jedinica (25 mg) prašak za otopinu za injekciju
Jedna bočica sadrži 5000 jedinica (25 mg) tenekteplaze.

Rekonstituirana otopina sadrži 1000 jedinica (5 mg) tenekteplaze po ml.

Potentnost tenekteplaze izražena je u jedinicama (U) pomoću referentnog standarda koji je specifičan za tenekteplazu i nije usporediv s jedinicama koje se primjenjuju za druge trombolitičke lijekove.

Tenekteplaza je fibrin-specifični aktivator plazminogena proizveden na staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom
Jedna bočica od 25 mg sadrži 2,0 mg polisorbata 20 (E 432).
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju.

Prašak je bijele do gotovo bijele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Metalyse je indiciran u odraslih za trombolitičko liječenje u slučaju akutnog ishemijskog moždanog udara (AIMU) unutar 4,5 sati od posljednjeg poznatog trenutka kad je osoba još bila dobro i nakon što se isključi postojanje intrakranijalnog krvarenja.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Metalyse moraju propisivati liječnici koji imaju iskustva u neurovaskularnom liječenju i primjeni trombolitičkih lijekova uz mogućnost praćenja njihove primjene.

Liječenje lijekom Metalyse mora se započeti što ranije od nastupa simptoma i ne kasnije od 4,5 sati od posljednjeg poznatog trenutka kad je osoba još bila dobro, a nakon što se isključi postojanje intrakranijalnog krvarenja odgovarajućim tehnikama oslikavanja. Učinak liječenja ovisi o vremenu, tako da ranije liječenje povećava vjerojatnost povoljnog ishoda.

Potrebno je pažljivo izabrati odgovarajući oblik tenekteplaze u skladu s indikacijom. Oblik tenekteplaze od 25 mg namijenjen je samo za primjenu kod akutnog ishemijskog moždanog udara.

Metalyse se za indikaciju akutnog ishemijskog moždanog udara treba primijeniti na temelju tjelesne težine, do najviše dozvoljene jednokratne doze od 5000 jedinica (25 mg tenekteplaze).
U bolesnika tjelesne težine 50 kg ili manje potrebno je pažljivo procijeniti koristi i rizike liječenja tenekteplazom budući da su podaci ograničeni.

Volumen potreban za primjenu ispravne ukupne doze može se izračunati prema sljedećoj shemi:

Tjelesna težina bolesnika prema kategorijama (kg)	Tenekteplaza (U)	Tenekteplaza (mg)	Odgovarajući volumen rekonstituirane otopine (ml)
< 60	3000	15,0	3,0
≥ 60 do < 70	3500	17,5	3,5
≥ 70 do < 80	4000	20,0	4,0
≥ 80 do < 90	4500	22,5	4,5
≥ 90	5000	25,0	5,0
Za detaljne informacije vidjeti dio 6.6: Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom			

Starije osobe (> 80 godina)
Metalyse je potrebno primjenjivati s oprezom u starijih osoba (> 80 godina) zbog većeg rizika od krvarenja (vidjeti informacije o krvarenju u dijelu 4.4).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka Metalyse u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Dodatna terapija

Lijekovi koji utječu na koagulaciju / funkciju trombocita
Sigurnost i djelotvornost ovog režima uz istodobnu primjenu heparina ili inhibitora agregacije trombocita, kao što je acetilsalicilatna kiselina, tijekom prva 24 sata nakon liječenja lijekom Metalyse nisu dovoljno ispitane. Stoga je potrebno izbjegavati intravensku primjenu heparina ili primjenu inhibitora agregacije trombocita, kao što je acetilsalicilatna kiselina, u prva 24 sata nakon liječenja lijekom Metalyse zbog povećanog rizika od krvarenja.
Ako je primjena heparina potrebna zbog drugih indikacija, doza ne smije premašiti 10 000 IU na dan primjenjenih supkutano.

Način primjene

Rekonstituirana otopina primjenjuje se intravenski, te se mora primijeniti odmah nakon pripreme. Rekonstituirana otopina je bistra i bezbojna do blago žuta otopina.

Potrebna doza primjenjuje se u obliku jednokratnog intravenskog bolusa tijekom otprilike 5 do 10 sekundi.

Bočice tenekteplaze od 40 mg i 50 mg nisu namijenjene za primjenu kod akutnog ishemijskog moždanog udara. Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na gentamicin (ostatak iz proizvodnog procesa u tragovima).

Nadalje, Metalyse je kontraindiciran u sljedećim situacijama jer je trombolitičko liječenje povezano s povećanim rizikom od krvarenja:

- značajni poremećaj krvarenja, bilo da je trenutno prisutan ili je bio prisutan u proteklih 6 mjeseci
- bolesnici koji primaju učinkovitu antikoagulacijsku terapiju (npr. antagoniste vitamina K s INR > 1,7) (vidjeti dio 4.4, odlomak „Krvarenje“)
- intrakranijalno krvarenje, u anamnezi ili suspektno
- simptomi koji sugeriraju subarahnoidalno krvarenje, čak i kada je CT snimka normalna
- teški moždani udar prema kliničkoj ocjeni (npr. NIHSS > 25) i/ili odgovarajućim tehnikama

oslikavanja
- akutni ishemijski moždani udar bez onesposobljavajućeg neurološkog deficita ili simptomi koji se brzo povlače prije početka davanja injekcije
- oštećenje središnjeg živčanog sustava u anamnezi (tj. neoplazma, aneurizma, intrakranijska ili spinalna operacija)
- poznata hemoragijska dijateza
- teška nekontrolirana arterijska hipertenzija (vidjeti dio 4.4)
- veći operativni zahvat, biopsija parenhimalnog organa ili značajna trauma u protekla 2 mjeseca
- nedavna trauma glave ili lubanje
- bakterijski endokarditis, perikarditis
- akutni pankreatitis
- teška disfunkcija jetre, uključujući zatajenje jetre, cirozu, portalnu hipertenziju (varikoziteti jednjaka) i aktivni hepatitis
- aktivna ulcerozna gastrointestinalna bolest
- poznata aneurizma arterije i/ili arteriovenska malformacija
- neoplazma s povećanim rizikom od krvarenja
- davanje heparina unutar proteklih 48 sati, a tromboplastinsko vrijeme je premašilo gornju granicu normale za laboratorij
- bolesnici koji u anamnezi imaju prethodni moždani udar i istodobni dijabetes
- prethodni moždani udar u protekla 3 mjeseca
- broj trombocita manji od 100 000/mm^3
- sistolički krvni tlak > 185 mmHg ili dijastolički krvni tlak > 110 mmHg ili kad se krvni tlak pomno planiranim liječenjem ne može smanjiti ispod tih granica
- glukoza u krvi < 50 mg/dL (vidjeti dio 4.4) ili > 400 mg/dL (< 2,8 mM ili > 22,2 mM).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Trombolitičko liječenje zahtijeva odgovarajuće praćenje. Liječenje se mora provoditi pod odgovornošću i praćenjem liječnika obučenih i iskusnih u području neurovaskularne skrbi i primjeni trombolitičkog liječenja u jedinicama koje omogućuju praćenje primjene. Za potvrdu indikacije može se razmotriti primjena odgovarajućih dijagnostičkih metoda na daljinu, vidjeti dijelove 4.1 i 4.2.

Krvarenje

Najčešća komplikacija tijekom liječenja tenekteplazom je krvarenje. Istodobna primjena drugih djelatnih tvari koje utječu na koagulaciju ili funkciju trombocita (npr. heparin) može pridonijeti krvarenju, vidjeti dijelove 4.2 i 4.3. Kako se fibrin lizira tijekom terapije tenekteplazom, može doći do pojave krvarenja iz mjesta nedavne punkcije. Stoga, trombolitička terapija zahtijeva obraćanje posebne pozornosti na sva moguća mjesta krvarenja (uključujući mjesta uvođenja katetera, mjesta intraarterijske i intravenske punkcije, rezove te mjesta punkcije iglom). Tijekom liječenja tenekteplazom, potrebno je izbjegavati uporabu krutih katetera kao i intramuskularne injekcije te sve postupke na bolesnicima koji nisu nužni.

Ako dođe do pojave ozbiljnog krvarenja, osobito cerebralne hemoragije, nužno je odmah prekinuti istovremenu primjenu heparina. Potrebno je razmotriti primjenu protamina ako je heparin primijenjen unutar 4 sata prije pojave krvarenja. U pojedinih bolesnika koji ne reagiraju na ovakve konzervativne mjere liječenja treba razmisliti o primjeni transfuzijskih pripravaka. Potrebno je nakon svake primjene transfuzije krioprecipitata, svježe zamrznute plazme i trombocita učiniti kliničku i laboratorijsku procjenu. Kod infuzije krioprecipitata poželjna je vrijednost fibrinogena od 1 g/l. Antifibrinolitički lijekovi primjenjuju se kao posljednja mogućnost u liječenju.

Rizik liječenja tenekteplazom može biti povećan u sljedećim stanjima te ga treba usporediti s

očekivanom koristi:

- nedavna intramuskularna injekcija ili nedavne male traume, ubodi u veće krvne žile
- bolesnici koji primaju oralne antikoagulanse: primjenu lijeka Metalyse može se razmotriti kada odgovarajući test (ili testovi) ne pokazuje klinički značajnu aktivnost prema sustavu koagulacije (npr. INR ≤ 1,7 za antagoniste vitamina K ili drugi relevantni test (ili testovi) za ostale oralne antikoagulanse koji su unutar relevantne gornje granice normalnih vrijednosti), vidjeti dio 4.3
- produljena (> 2 minute) ili traumatska kardiopulmonalna reanimacija ili masaža srca.

Glavna nuspojava pri liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara je intracerebralna hemoragija (u do 19 % bolesnika, bez porasta ukupnog morbiditeta ili mortaliteta).
Rizik od intrakranijalne hemoragije u bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom može biti povećan uz primjenu lijeka Metalyse.

To se posebice odnosi na sljedeće slučajeve:
- kad je prošlo previše vremena od posljednjeg poznatog trenutka kad je osoba još bila dobro pa do početka liječenja. Zato se primjena lijeka Metalyse ne smije odgađati
- bolesnici koji su prethodno liječeni acetilsalicilatnom kiselinom (ASK) mogu imati veći rizik od intracerebralne hemoragije i/ili mortaliteta, osobito ako je liječenje lijekom Metalyse odgođeno
- u usporedbi s mlađim bolesnicima, stariji bolesnici (stariji od 80 godina) mogu imati ponešto slabiji ishod neovisno o liječenju i mogu imati veći rizik od intracerebralne hemoragije pri trombolizi. Općenito, omjer koristi i rizika trombolize u bolesnika starije dobi ostaje pozitivan. Odluku o trombolizi u bolesnika s AIMU-om treba donijeti na temelju procjene koristi i rizika zasebno za svakog pojedinca.

Tromboembolija

Primjena lijeka Metalyse može povećati rizik od tromboembolijskih događaja u bolesnika s postojećim trombima, npr. trombom u lijevoj srčanoj klijetki ili pretklijetki (mitralna stenoza ili fibrilacija atrija, itd.).

Praćenje krvnog tlaka

Praćenje krvnog tlaka nužno je tijekom prva 24 sata od primjene tenekteplaze. Ako je sistolički krvni tlak > 180 mmHg ili dijastolički krvni tlak > 105 mmHg preporučuje se intravenska primjena antihipertenziva.

Posebne skupine bolesnika sa smanjenim omjerom koristi i rizika

Omjer koristi i rizika trombolitičke terapije smatra se manje povoljnim, ali ipak pozitivnim, u bolesnika koji su prethodno imali moždani udar ili u onih s poznatim nekontroliranim dijabetesom (vidjeti također dio 4.3).

Omjer koristi i rizika primjene lijeka Metalyse potrebno je temeljito razmotriti u bolesnika s AIMU-om sa sljedećim stanjima:
- epileptički napad pri nastupu moždanog udara. (U tih se bolesnika trombolitička terapija smije uzeti u obzir samo kad se ne sumnja da se radi o simptomima sličnim moždanom udaru ili o značajnoj traumi glave.)
- u bolesnika s početnom vrijednošću glukoze u krvi < 50 mg/dL u kojih dijagnoza AIMU-a perzistira, tromboliza se može razmotriti nakon korekcije glukoze na normalnu vrijednost (vidjeti dio 4.3).

U bolesnika s moždanim udarom vjerojatnost povoljnog ishoda opada s protokom vremena od nastupa simptoma do trombolitičkog liječenja, s porastom dobi, s porastom težine moždanog udara i porastom razina glukoze u krvi pri prijemu dok vjerojatnost teške onesposobljenosti i smrti ili simptomatskog intrakranijalnog krvarenja raste neovisno o liječenju.

Cerebralni edem

Reperfuzija područja ishemije može dovesti do nastanka cerebralnog edema u zoni infarkta.

Preosjetljivost / ponovljena primjena

Imunosno posredovane reakcije preosjetljivosti povezane s primjenom lijeka Metalyse mogu biti uzrokovane djelatnom tvari tenekteplazom, gentamicinom (zaostalim u tragovima iz proizvodnog procesa) ili bilo kojom pomoćnom tvari, vidjeti dijelove 4.3 i 6.1.

Nije primijećeno održano stvaranje antitijela na molekulu tenekteplaze nakon liječenja. Međutim, ne postoji sustavno iskustvo s ponovljenom primjenom tenekteplaze.
Postoji i rizik od reakcija preosjetljivosti posredovanih neimunosnim mehanizmima.

Najčešća reakcija preosjetljivosti prijavljena kod primjene lijeka Metalyse je angioedem. Rizik od angioedema može biti povećan kod indikacije akutnog ishemijskog moždanog udara i/ili kod istodobnog liječenja ACE inhibitorima. Bolesnike liječene lijekom Metalyse potrebno je pratiti tijekom primjene i do 24 sata nakon primjene zbog mogućeg razvoja angioedema.
Ako dođe do teške reakcije preosjetljivosti (npr. angioedema) mora se hitno započeti odgovarajuće liječenje, koje može uključivati i intubaciju.

Pedijatrijska populacija

Podaci o sigurnosti i djelotvornosti lijeka Metalyse u djece mlađe od 18 godina nisu dostupni. Stoga se primjena lijeka Metalyse ne preporučuje u djece mlađe od 18 godina.

Metalyse sadrži polisorbat 20

Ovaj lijek sadrži 2,0 mg polisorbata 20 u jednoj bočici od 25 mg. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena službena ispitivanja interakcija lijeka Metalyse s ostalim lijekovima koji se najčešće primjenjuju u bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom.

Lijekovi koji utječu na koagulaciju / funkciju trombocita

Lijekovi koji utječu na koagulaciju ili oni koji mijenjaju funkciju trombocita mogu povećati rizik od krvarenja (kad se primjenjuju prije, tijekom, ili nakon liječenja tenekteplazom). Te je lijekove potrebno izbjegavati tijekom prva 24 sata nakon primjene lijeka Metalyse za liječenje akutnog ishemijskog moždanog udara. Za prethodno liječenje tim lijekovima vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4.

ACE inhibitori

Istodobno liječenje ACE inhibitorima može povećati rizik of pojave reakcije preosjetljivosti, vidjeti dio 4.4.

Objavljeni rezultati akademskih randomiziranih ispitivanja u koja je bilo uključeno više od 2000 bolesnika liječenih tenekteplazom nisu pokazali nikakve klinički značajne interakcije s drugim lijekovima koji se često primjenjuju u bolesnika s AIMU-om.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni lijeka Metalyse u trudnica su ograničeni.

Podaci iz nekliničkih ispitivanja provedenih s tenekteplazom pokazali su krvarenje s posljedičnom smrću ženki zbog poznate farmakološke aktivnosti djelatne tvari, kao i nekoliko slučajeva gubitka trudnoće i resorpcije fetusa (ovi su učinci opaženi isključivo uz primjenu ponovljenih doza). Tenekteplaza se ne smatra teratogenom (vidjeti dio 5.3).

Koristi liječenja moraju se procijeniti s obzirom na moguće rizike tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tenekteplaza u majčino mlijeko.
Potreban je oprez kada se Metalyse primjenjuje u dojilje te se mora donijeti odluka o tome treba li prekinuti dojenje tijekom prva 24 sata od primjene lijeka Metalyse.

Plodnost

Ne postoje klinički podaci niti su provedena neklinička ispitivanja plodnosti s tenekteplazom (Metalyse).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Krvarenje je najčešća nuspojava povezana s primjenom tenekteplaze. Prema vrsti krvarenje može biti površinsko na mjestu primjene injekcije ili unutarnje na bilo kojem mjestu ili tjelesnoj šupljini.
U bolesnika u h su se pojavile epizode krvarenja zabilježeni su slučajevi smrti i trajne onesposobljenosti.

Tablični popis nuspojava

U nastavku navedene nuspojave klasificiraju se prema učestalosti i organskim sustavima. Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Osim razvoja nuspojave aritmija nakon reperfuzije kod primjene u indikaciji akutnog infarkta miokarda i učestalosti nuspojave intrakranijalnog krvarenja kod primjene u indikaciji akutnog ishemijskog moždanog udara, nema medicinskog razloga za pretpostavku da je profil sigurnosti lijeka Metalyse u indikaciji akutnog ishemijskog moždanog udara različit od profila u indikaciji akutnog infarkta miokarda.

Tablica 1 pokazuje učestalost nuspojava.

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava
Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetko	Anafilaktoidne reakcije (uključujući osip, urtikariju, bronhospazam, edem larinksa)
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	Intrakranijalno krvarenje (kao što je cerebralna hemoragija, cerebralni hematom, hemoragijski moždani udar, transformacija u hemoragijski moždani udar, intrakranijalni hematom, subarahnoidalna hemoragija), uključujući s time povezane simptome kao što su somnolencija, afazija, hemipareza, konvulzije
Poremećaji oka	
Manje često	Hemoragija oka
Srčani poremećaji	
Rijetko	Perikardijalno krvarenje
Krvožilni poremećaji	
Vrlo često	Krvarenje
Rijetko	Embolija (trombotska embolija)
Poremećaji dišnog ustava, prsišta i sredoprsja	
Često	Epistaksa
Rijetko	Plućno krvarenje
Poremećaji probavnog sustava	
Često	Gastrointestinalno krvarenje (želučano krvarenje, krvarenje želučanog ulkusa, rektalno krvarenje, hematemeza, melena, krvarenje u ustima)
Manje često	Retroperitonealno krvarenje (kao što je retroperitonealni hematom)
Nepoznato	Mučnina, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	Ekhimoza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često	Urogenitalno krvarenje (kao što je hematurija, krvarenje iz mokraćnog sustava)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često	Krvarenje iz mjesta uboda injekcije ili punkcije
Pretrage	
Rijetko	Sniženi krvni tlak
Nepoznato	Povišena tjelesna temperatura
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Nepoznato	Masna embolija koja može dovesti do odgovarajućih posljedica u zahvaćenim organima
Operativni i medicinski postupci	
Nepoznato	Transfuzija

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Simptomi

U slučaju predoziranja može doći do povećanog rizika od krvarenja.

Terapija

U slučaju teškog oblika produljenog krvarenja, potrebno je razmisliti o supstitucijskoj terapiji (plazma, trombociti), također vidjeti dio 4.4.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antitrombotici, enzimi; ATK oznaka: B01A D11

Mehanizam djelovanja

Tenekteplaza je rekombinantni fibrin-specifični aktivator plazminogena dobiven iz fiziološkog t-PA modifikacijama proteinske strukture na tri mjesta. Tenekteplaza se veže za fibrinsku komponentu tromba (krvnog ugruška) i selektivno pretvara plazminogen, koji je vezan u trombu, u plazmin, koji razgrađuje fibrinski matriks tromba. Tenekteplaza ima veću fibrinsku specifičnost i otpornija je na inaktivaciju endogenim inhibitorom (PAI-1) nego fiziološki t-PA.

Farmakodinamički učinci

Nakon primjene tenekteplaze opažena je o dozi ovisna potrošnja α2-antiplazmina (inhibitora plazmina u tekućoj fazi) s posljedičnim povećanjem sistemskog stvaranja plazmina. Ovo je opažanje u skladu s očekivanim učinkom aktivacije plazminogena. U usporednim ispitivanjima, primijećeno je smanjenje fibrinogena za manje od 15 %, te smanjenje plazminogena za manje od 25 % u ispitanika liječenih najvišom dozvoljenom dozom tenekteplaze (10 000 U, što odgovara 50 mg), dok je alteplaza dovela do smanjenja od oko 50 % u vrijednostima fibrinogena i plazminogena. Nije pronađeno klinički značajno stvaranje antitijela tijekom 30 dana.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje AcT

Ispitivanje u kojem se tenekteplaza uspoređivala s alteplazom (engl. *Alteplase Compared to Tenecteplase*, AcT) bilo je ustrojeno kao pragmatično, prospektivno, randomizirano, kontrolirano, otvoreno ispitivanje na temelju registra u kojem je pomoću zaslijepljene ocjene mjera ishoda uspoređena intravenska primjena tenekteplaze s intravenskom primjenom alteplaze kako bi se dokazalo da tenekteplaza nije inferiorna u odnosu na alteplazu u bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom ako se primijeni unutar 4,5 sati od kad je osoba još bila dobro u osoba koje zadovoljavaju ostale kriterije za intravensku trombolizu prema trenutno važećim smjernicama. Primarni ishod ispitivanja je postignut, čime se dokazala neinferiornost tenekteplaze u dozi od 0,25 mg/kg (maks. 25 mg) u odnosu na alteplazu u dozi od 0,9 mg/kg (maks. 90 mg): 296 (36,9 %) od 802 bolesnika u skupini s tenekteplazom i 266 (34,8 %) od 765 bolesnika u skupini s alteplazom imalo je rezultat 0 – 1 prema mRS-u (engl. modified Rankin Scale, Rankinova ljestvica onesposobljenosti nakon moždanog udara) nakon 90-120 dana (neprilagođena razlika rizika 2,1 % [95 % CI -2,6; 6,9]. Rezultati za modificiranu populaciju predviđenu za liječenje prema modificiranom predviđenom liječenju (engl. *modified intention-to-treat*, mITT) i modificiranu populaciju liječenu prema planu ispitavanja (engl. *modified per-protocol*, mPP) bili su slični.

Ključni ishodi sigurnosti bili su simptomatska intracerebralna hemoragija, angioedem usne šupljine i

jezika i ekstrakranijalno krvarenje zbog kojeg je bila potrebna transfuzija, sve unutar 24 sata od primjene trombolitika, te 90-dnevna smrtnost bez obzira na uzrok.

Nije bilo značajnih razlika u stopi simptomatske intracerebralne hemoragije unutar 24 sata. Stope intrakranijalne hemoragije otkrivene oslikavanjem (ocijena zaslijepljena za simptome i dodijeljeno liječenje) nisu pokazale razlike između dvije skupine, a stope oslikavanjem otkrivenih parenhimalnih hematoma tipa 2 (tj. hematoma koji zahvaćaju ≥ 30 % infarkta s očitim učinkom povećanja intrakranijske mase (engl. *mass effect*)) bile su slične stopama simptomatske intracerebralne hemoragije zabilježenim u ispitivanju. Nije bilo značajnih razlika u stopama 90-dnevne smrtnosti 90 dana od liječenja. Angioedem usne šupljine i jezika te periferno krvarenje zbog kojeg je bila potrebna transfuzija bili su rijetki i slični u obje skupine (vidjeti tablicu 2).

Tablica 2. Učestalost ključnih ishoda sigurnosti u skupini s tenekteplazom i skupini s alteplazom

	Skupina s tenekteplazom	Skupina s alteplazom	Razlika rizika (95 % CI)
Simptomatska intracerebralna hemoragija unutar 24 sata	27/800 (3,4 %)	24/763 (3,2 %)	0,2 (-1,5 do 2,0)
Intrakranijalna hemoragija otkrivena oslikavanjem	154/800 (19,3 %)	157/763 (20,6 %)	-1,3 (-5,3 do 2,6)
Ekstrakranijalno krvarenje zbog kojeg je bila potrebna transfuzija	6/800 (0,8 %)	6/763 (0,8 %)	0,0 (-0,9 do 0,8)
Smrt unutar 90 dana od randomizacije (n = 1554)	122/796 (15,3 %)	117/758 (15,4 %)	-0,1 (-3,7 do 3,5)
Angioedem usne šupljine i jezika	9/800 (1,1 %)	9/763 (1,2 %)	-0,1 (-1,1 do 1,0)
Parenhimalni hematom tipa 2 (hematom koji zahvaća ≥ 30 % infarkta s očitim učinkom povećanja intrakranijske mase)	21/800 (2,6 %)	18/763 (2,4 %)	0,3 (-1,3 do 1,8)

Ispitivanje EXTENDIA TNK

Ispitivanje EXTEND-IA TNK ustrojeno je za procjenu neinferiornosti tenekteplaze u odnosu na alteplazu u postizanju reperfuzije pri početnom angiogramu kada se primijeni unutar 4,5 sati od nastupa ishemijskog moždanog udara u bolesnika u kojih je planiran endovaskularni zahvat.

Bolesnici s ishemijskim moždanim udarom u kojih je bila prisutna okluzija unutarnje karotidne, bazilarne ili srednje cerebralne arterije i koji su bili pogodni za izvođenje trombektomije, randomizirani su na primanje tenekteplaze u dozi od 0,25 mg/kg ili alteplaze u dozi od 0,9 mg/kg unutar 4,5 sati od nastupa simptoma. U svakoj terapijskoj skupini bio je 101 bolesnik. Primana mjera ishoda bila je reperfuzija više od 50 % zahvaćenog ishemičnog područja ili odsutnost ugruška koji bi se mogao ukloniti u vrijeme početne angiografske procjene. Ispitivana je neinferiornost tenekteplaze, a zatim superiornost.

Primarni ishod postignut je u 22 % bolesnika liječenih tenekteplazom i u 10 % onih liječenih alteplazom (razlika incidencije 12 %; 95 % CI 2; 21; omjer incidencije 2,2; 95 % CI 1,1; 4,4).

Sekundarne mjere ishoda uključivale su rezultat mRS-a nakon 90 dana.
Udio rezultata mRS-a 0 - 1 nakon 90 dana bio je 51 % u skupini s tenekteplazom, a 43 % u skupini s alteplazom (prilagođeni omjer incidencije 1,2; 95 % CI 0,9 do 1,6).

Simptomatska intrakranijalna hemoragija pojavila se u 1 % bolesnika u obje skupine. Bilo je 10 smrtnih slučajeva (10 %) u skupini s tenekteplazom i 18 (18 %) u skupini s alteplazom, što nije bilo značajno prema prethodno zadanoj logističkoj regresijskoj analizi. Većina smrtnih slučajeva bila je

povezana s progresijom moždanog udara (njih 9 u skupini s tenekteplazom i 14 u skupini s alteplazom). Profil sigurnosti tenekteplaze u dozi od 0,25 mg/kg bio je sličan profilu sigurnosti alteplaze u dozi od 0,9 mg/kg.

U nekoliko neintervencijskih ispitivanja uspoređena je primjena tenekteplaze (0,25 mg/kg) s primjenom alteplaze (0,9 mg/kg) kod AIMU-a s okluzijom velikih krvnih žila ili bez nje, unutar 4,5 sati od nastupa simptoma. U tim opservacijskim ispitivanjima koja su uključivala ukupno > 2900 bolesnika s AIMU-om (iz ispitivanja u kojima je više od 100 bolesnika liječeno tenekteplazom) prijavljene su prilagođene (ili uparene prema sklonosti, engl. *propensity score matched*) procjene te dosljedan sličan profil sigurnosti i djelotvornosti tenekteplaze u odnosu na alteplazu.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Tenekteplaza se primjenjuje intravenski. To je rekombinantni protein koji aktivira plazminogen. Nakon intravenske primjene bolusa od 30 mg tenekteplaze u bolesnika s akutnim infarktom miokarda, početna procjena koncentracije tenekteplaze u plazmi bila je 6,45 ± 3,60 µg/ml (srednja vrijednost ± SD). Faza distribucije predstavlja 31 % ± 22 % do 69 % ± 15 % (srednja vrijednost ± SD) ukupnog AUC-a nakon primjene doza u rasponu od 5 do 50 mg.

Podaci o distribuciji u tkiva dobiveni su pomoću ispitivanja na štakorima s radioaktivno obilježenom tenekteplazom. Glavni organ u koji se tenekteplaza distribuira je jetra. Nije poznato veže li se, i u kojoj mjeri, tenekteplaza na proteine plazme u ljudi. Srednja vrijednost vremena zadržavanja (engl. *mean residence time*, MRT) u tijelu je oko 1 sat, a srednja vrijednost (± SD) volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (Vss) varirao je od 6,3 ± 2 l do 15 ± 7 l.

Biotransformacija

Tenekteplaza se uklanja iz cirkulacije vezanjem na specifične receptore u jetri, iza čega slijedi razgradnja u male peptide. Vezanje na jetrene receptore je, međutim, smanjeno u usporedbi s fiziološkim t-PA, što rezultira produljenim poluvijekom.

Eliminacija

Nakon jednokratne intravenske bolus injekcije tenekteplaze u bolesnika s akutnim infarktom miokarda, antigen tenekteplaze pokazuje bifaznu eliminaciju iz plazme. Ne postoji ovisnost klirensa tenkteplaze o dozi u rasponu terapijskih doza. Početni, dominantni poluvijek je 24 ± 5,5 (srednja vrijednost ± SD) minuta, što je 5 puta dulje od fiziološkog t-PA. Terminalni poluvijek je 129 ± 87 min, a klirens plazme je 119 ± 49 ml/min.

Povećanje tjelesne težine rezultira umjerenim povećanjem klirensa tenekteplaze, a sa starijom dobi dolazi do neznatnog smanjenja klirensa. Žene su pokazale općenito niži klirens nego muškarci, što može biti objašnjeno općenito manjom tjelesnom težinom žena.

Linearnost/nelinearnost

Analiza linearnosti doze na osnovi AUC-a pokazala je nelinearnu farmakokinetiku tenekteplaze u ispitivanom rasponu doza, tj. od 5 do 50 mg.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Budući da se eliminacija tenekteplaze odvija putem jetre, ne očekuje se utjecaj disfunkcije bubrega na njezinu farmakokinetiku. Ovome u prilog idu i podaci iz ispitivanja na životinjama. Međutim, učinak disfunkcije bubrega ili jetre na farmakokinetiku tenekteplaze u ljudi nije posebno ispitivan. Shodno tome, ne postoji smjernica za prilagodbu doze tenekteplaze u bolesnika s insuficijencijom jetre i

teškom insuficijencijom bubrega.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Primjena jednokratne intravenske doze štakorima, kunićima i psima rezultirala je samo o dozi ovisnim i reverzibilnim promjenama koagulacijskih parametara, uz lokalno krvarenje na mjestu primjene injekcije, što se smatralo posljedicom farmakodinamičkog učinka tenekteplaze. Ispitivanja toksičnosti višekratnih doza na štakorima i psima potvrdila su prethodno navedena zapažanja, ali trajanje ispitivanja bilo je ograničeno na dva tjedna zbog stvaranja antitijela na ljudski protein tenekteplazu, što je rezultiralo anafilaksijom.

Farmakološki podaci o sigurnosti primjene u cynomolgus (makaki) majmuna otkrili su sniženje krvnog tlaka popraćenog promjenama u EKG-u, ali ova je pojava zabilježena pri puno višim dozama u usporedbi s kliničkom izloženosti.

S obzirom na indikaciju i jednokratnu primjenu u ljudi, ispitivanje reproduktivne toksičnosti bilo je ograničeno na ispitivanje embriotoksičnosti u kunića, kao osjetljive vrste. Tenekteplaza je uzrokovala smrt sve mladunčadi tijekom srednjeg embrionalnog razdoblja. Kada je tenekteplaza bila davana tijekom srednjeg ili kasnog embrionalnog razdoblja, gravidne ženke imale su vaginalno krvarenje na dan nakon primjene prve doze. Posljedični mortalitet primijećen je 1-2 dana kasnije. Podaci o fetalnom razdoblju nisu dostupni.

Mutagenost i kancerogenost nisu očekivane za ovu vrstu rekombinantnih proteina te stoga ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenosti nisu bila potrebna.

Nisu primijećene lokalne iritacije krvnih žila nakon intravenske, intraarterijske, ili paravenske primjene konačnog oblika tenekteplaze.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

arginin
koncentrirana fosfatna kiselina (E 338)
polisorbat 20 (E 432)
ostaci u tragovima iz proizvodnog procesa: gentamicin

6.2 Inkompatibilnosti

Metalyse nije kompatibilan s infuzijskim otopinama glukoze.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti neotvorenog pakiranja

3 godine

Rekonstituirana otopina

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni je 24 sata na 2-8 °C i 8 sati na 30 °C.

S mikrobiološkog stajališta, rekonstituirana otopina mora se primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika te ne bi, u redovnim uvjetima, trebali biti dulji od 24 sata na 2-8 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Uvjete čuvanja rekonstituiranog lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Metalyse 5000 jedinica (25 mg) prašak za otopinu za injekciju

Prozirna staklena bočica od 10 ml, s obloženim (B2-44) sivim gumenim čepom i aluminijskim prstenom s poklopcem, napunjena praškom za otopinu za injekciju. Jedna bočica sadrži 25 mg tenekteplaze.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Metalyse se rekonstituira dodavanjem 5 ml sterilne vode za injekcije u bočicu s praškom za otopinu za injekciju pomoću igle i štrcaljke (nije isporučeno u pakiranju).

1. Uklonite poklopac s aluminisjkim prstenom bočice.
2. Napunite štrcaljku s 5 ml sterilne vode za injekcije i iglom probijte čep bočice u sredini.
3. Dodajte svu sterilnu vodu za injekcije u bočicu polaganim potiskivanjem klipa štrcaljke prema dolje kako biste izbjegli pjenjenje.
4. Ostavite štrcaljku pričvršćenu na bočici i rekonstituirajte nježnim okretanjem.
5. Rekonstituirana otopina za injekciju bezbojna je do blijedožuta, bistra otopina. Smije se primijeniti isključivo bistra otopina, bez vidljivih čestica.
6. Izravno prije primjene otopine, preokrenite bočicu s još uvijek pričvršćenom štrcaljkom, tako da štrcaljka stoji ispod bočice.
7. Prebacite odgovarajući volumen rekonstituirane otopine lijeka Metalyse u štrcaljku, ovisno o težini bolesnika.

Tjelesna težina bolesnika prema kategorijama (kg)	Volumen rekonstituirane otopine (ml)	Tenekteplaza (U)	Tenekteplaza (mg)
< 60	3,0	3000	15,0
≥ 60 do < 70	3,5	3500	17,5
≥ 70 do < 80	4,0	4000	20,0
≥ 80 do < 90	4,5	4500	22,5
≥ 90	5,0	5000	25,0

8. Već postojeći intravenski put može se koristiti samo za primjenu lijeka Metalysea u otopini natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %). Otopini za injekciju ne smiju se dodavati nikakvi drugi lijekovi.
9. Metalyse se bolesniku mora primijeniti intravenski tijekom 5 do 10 sekundi. Ne smije se primijeniti linijom koja sadrži glukozu jer Metalyse nije kompatibilan s otopinom glukoze.
10. Radi pravilne isporuke, linija se mora isprati nakon injekcije lijeka Metalyse.
11. Neiskorištena rekonstituirana otopina mora se zbrinuti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/00/169/007

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. veljače 2001.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. veljače 2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

Nije primjenjivo.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Metalyse 8000 U (40 mg)
prašak i otapalo za otopinu za injekciju
tenekteplaza

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 8000 jedinica (40 mg) tenekteplaze.
Jedna napunjena štrcaljka sadrži 8 ml otapala.
Rekonstituirana otopina sadrži 1000 jedinica (5 mg) tenekteplaze po ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak: arginin, koncentrirana fosfatna kiselina, polisorbat 20
Ostatak u tragovima iz proizvodnog procesa: gentamicin
Otapalo: voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica praška za otopinu za injekciju
1 napunjena štrcaljka otapala
1 sterilni nastavak za bočicu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenski nakon rekonstitucije s 8 ml otapala

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Točno slijedite upute za uporabu. Ako to ne činite, može doći do primjene veće doze lijeka Metalyse od preporučene.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/00/169/005

13. BROJ SERIJE

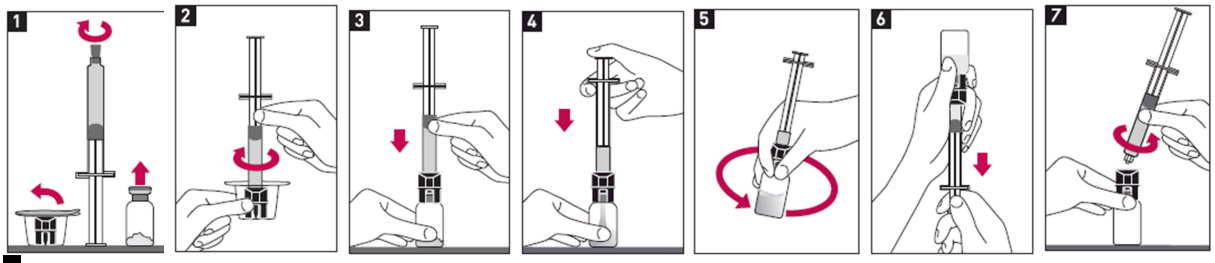
Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

Podaci koji se moraju nalaziti na unutarnjoj strani poklopca kutije u obliku piktograma

Upute za uporabu



1 Otvorite poklopac nastavka bočice. Uklonite kapicu s vrha štrcaljke. Uklonite flip-off poklopac s bočice.
2 Čvrsto pričvrstite napunjenu štrcaljku na nastavak za bočicu.
3 Probijte čep bočice u sredini šiljkom nastavka za bočicu.
4 Dodajte vodu za injekcije polaganim potiskivanjem klipa štrcaljke prema dolje kako biste izbjegli

pjenjenje.
5 Ostavite štrcaljku pričvršćenu na bočici i rekonstituirajte nježnim okretanjem.
6 Preokrenite bočicu/štrcaljku i prebacite odgovarajući volumen otopine u štrcaljku sukladno uputama za doziranje.
7 Odvrnite štrcaljku od nastavka za bočicu. Sada je otopina spremna za intravensku bolus injekciju.

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA

Metalyse 8000 U (40 mg)
prašak za otopinu za injekciju
tenekteplaza

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 8000 jedinica (40 mg) tenekteplaze.
Rekonstituirana otopina sadrži 1000 jedinica (5 mg) tenekteplaze po ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Arginin, koncentrirana fosfatna kiselina, polisorbat 20
Ostatak u tragovima iz proizvodnog procesa: gentamicin

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za injekciju

1 bočica praška za otopinu za injekciju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

i.v. nakon rekonstitucije s 8 ml otapala

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
Čuvati spremnik u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/00/169/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NA ŠTRCALJKI ZA OTAPALO

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za Metalyse 8000 U (40 mg) intravenski nakon rekonstitucije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

8 ml vode za injekcije

6. DRUGO

Nakon rekonstitucije, za bolesnike tjelesne težine (kg):

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Metalyse 10 000 U (50 mg)
prašak i otapalo za otopinu za injekciju
tenekteplaza

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 10 000 jedinica (50 mg) tenekteplaze.
Jedna napunjena štrcaljka sadrži 10 ml otapala.
Rekonstituirana otopina sadrži 1000 jedinica (5 mg) tenekteplaze po ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak: arginin, koncentrirana fosfatna kiselina, polisorbat 20
Ostatak u tragovima iz proizvodnog procesa: gentamicin
Otapalo: voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica praška za otopinu za injekciju
1 napunjena štrcaljka otapala
1 sterilni nastavak za bočicu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenski nakon rekonstitucije s 10 ml otapala

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Točno slijedite upute za uporabu. Ako to ne činite, može doći do primjene veće doze lijeka Metalyse od preporučene.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/00/169/006

13. BROJ SERIJE

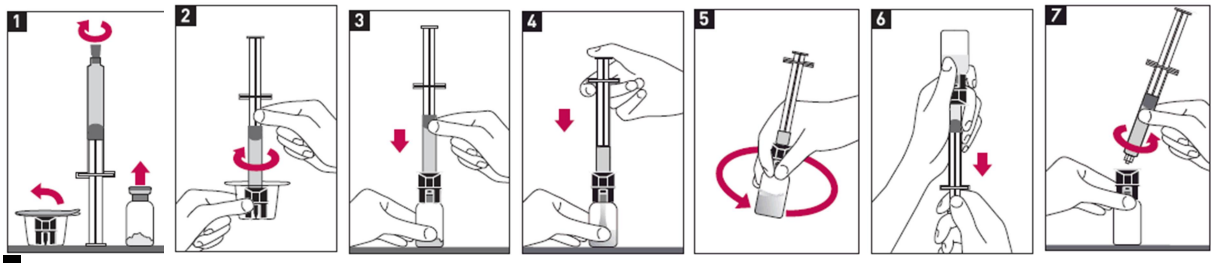
Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

Podaci koji se moraju nalaziti na unutarnjoj strani poklopca kutije u obliku piktograma

Upute za uporabu



1 Otvorite poklopac nastavka bočice. Uklonite kapicu s vrha štrcaljke. Uklonite flip-off poklopac s bočice.
2 Čvrsto pričvrstite napunjenu štrcaljku na nastavak za bočicu.
3 Probijte čep bočice u sredini šiljkom nastavak za bočicu.
4 Dodajte vodu za injekcije polaganim potiskivanjem klipa štrcaljke prema dolje kako biste izbjegli

pjenjenje.
5 Ostavite štrcaljku pričvršćenu na bočici i rekonstituirajte nježnim okretanjem.
6 Preokrenite bočicu/štrcaljku i prebacite odgovarajući volumen otopine u štrcaljku sukladno uputama za doziranje.
7 Odvrnite štrcaljku od nastavka za bočicu. Sada je otopina spremna za intravensku bolus injekciju.

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA

Metalyse 10 000 U (50 mg)
prašak za otopinu za injekciju
tenekteplaza

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 10 000 jedinica (50 mg) tenekteplaze.
Rekonstituirana otopina sadrži 1000 jedinica (5 mg) tenekteplaze po ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Arginin, koncentrirana forfatna kiselina, polisorbat 20
Ostatak u tragovima iz proizvodnog procesa: gentamicin

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica praška za otopinu za injekciju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

i.v. nakon rekonstitucije s 10 ml otapala

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
Čuvati spremnik u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/00/169/006

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NA ŠTRCALJKI ZA OTAPALO

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za Metalyse 10 000 U (50 mg) intravenski nakon rekonstitucije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 ml vode za injekcije

6. DRUGO

Nakon rekonstitucije, za bolesnike tjelesne težine (kg):

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Metalyse 5000 U (25 mg)
prašak za otopinu za injekciju
tenekteplaza

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 5000 jedinica (25 mg) tenekteplaze i arginin, koncentriranu fosfatnu kiselinu, polisorbat 20.
Rekonstituirana otopina sadrži 1000 jedinica (5 mg) tenekteplaze po ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ostatak u tragovima iz proizvodnog procesa: gentamicin

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za injekciju

1 bočica praška za otopinu za injekciju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
i.v. nakon rekonstitucije s 5 ml sterilne vode za injekciju

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Točno slijedite upute za uporabu. Ako to ne činite, može doći do primjene veće doze lijeka Metalyse od preporučene.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/00/169/007

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Metalyse 5000 U (25 mg)
prašak za otopinu za injekciju
tenekteplaza

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

i.v. nakon rekonstitucije s 5 ml vode za injekciju

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 bočica praška za otopinu za injekciju

6. DRUGO

Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Metalyse 8000 jedinica (40 mg) prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Metalyse 10 000 jedinica (50 mg) prašak i otapalo za otopinu za injekciju
tenekteplaza

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Metalyse i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Metalyse
3. Kako se primjenjuje Metalyse
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Metalyse
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Metalyse i za što se koristi

Metalyse je prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Metalyse pripada skupini lijekova koji se nazivaju trombolitičkim lijekovima. Ovi lijekovi pomažu u razgradnji krvnih ugrušaka. Tenekteplaza je rekombinantni fibrin-specifični aktivator plazminogena.

Metalyse se primjenjuje u liječenju infarkta miokarda (srčanih udara) unutar 6 sati od nastupa simptoma te pomaže u razgradnji krvnih ugrušaka koji nastaju u krvnim žilama srca. To pomaže u sprječavanju pojave oštećenja nastalih srčanim udarima i pokazalo je da spašava život.

2. Što morate znati prije nego primite Metalyse

Liječnik Vam neće propisati i dati Metalyse

– ako ste prethodno imali iznenadnu, po život opasnu alergijsku reakciju (teška preosjetljivost) na tenekteplazu, na neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6) ili na gentamicin (ostatak iz proizvodnog procesa u tragovima). Ako se liječenje lijekom Metalyse ipak smatra neophodnim, odmah je potrebno osigurati dostupnost opreme za reanimaciju, za slučaj potrebe.

– ako imate ili ste nedavno imali bolest koja povećava rizik od krvarenja (hemoragije), uključujući:

- ❖ poremećaj u krvarenju ili sklonost krvarenju (hemoragija)
- ❖ moždani udar uzrokovan krvarenjem u mozgu (hemoragijski moždani udar) ili moždani udar nepoznatog uzroka
- ❖ moždani udar uzrokovan krvnim ugruškom u arteriji mozga (ishemijski moždani udar) u proteklih 6 mjeseci
- ❖ vrlo visoki, nekontrolirani krvni tlak
- ❖ ozljedu glave
- ❖ tešku bolest jetre
- ❖ čir na želucu ili čir na crijevima
- ❖ proširene vene jednjaka (ezofagealni varikoziteti)
- ❖ abnormalnosti krvnih žila (npr. aneurizma)

- ❖ određene tumore
- ❖ upalu srčane ovojnice (perikarditis); upalu ili infekciju srčanih zalistaka (endokarditis)
- ❖ demenciju

- ako uzimate tablete/kapsule koje „razrjeđuju“ krv, kao što su derivati kumarina poput varfarina (antikoagulansi)
- ako imate upalu gušterače (pankreatitis)
- ako ste nedavno imali veliki kirurški zahvat, uključujući operaciju na mozgu ili kralježnici.

Upozorenja i mjere opreza

Liječnik će obratiti posebnu pažnju u primjeni lijeka Metalyse:

- ako ste imali bilo kakvu alergijsku reakciju koja nije iznenadna i po život opasna alergijska reakcija (teška preosjetljivost) na tenekteplazu, na neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.) ili na gentamicin (ostatak iz proizvodnog procesa u tragovima)
- ako imate visoki krvni tlak
- ako ste imali gastrointestinalno (crijevno) ili genitourinarno krvarenje u prethodnih deset dana (što može uzrokovati krv u stolici ili urinu)
- ako imate abnormalnosti srčanih zalistaka (npr. mitralna stenoza) s abnormalnim srčanim ritmom (npr. fibrilacija atrija)
- ako ste nedavno primili intramuskularnu injekciju
- ako imate 75 ili više godina
- ako imate tjelesnu težinu manju od 50 kg
- ako je na Vama izvršena kardiopulmonalna reanimacija (pritisci na prsni koš) u trajanju duljem od 2 minute
- ako ste ikada primili Metalyse.

Djeca i adolescenti
Primjena lijeka Metalyse u djece i adolescenata u dobi do 18 godina se ne preporučuje.

Drugi lijekovi i Metalyse
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Metalyse sadrži polisorbat 20
Ovaj lijek sadrži 3,2 mg ili 4,0 mg polisorbata 20 u jednoj bočici od 40 mg odnosno 50 mg. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako se primjenjuje Metalyse

Liječnik će izračunati odgovarajuću dozu lijeka Metalyse prema Vašoj tjelesnoj težini, a na osnovi sljedeće sheme:

Tjelesna težina (kg)	manje od 60	60 do 70	70 do 80	80 do 90	iznad 90
Metalyse (U)	6000	7000	8000	9000	10 000

Liječnik će Vam propisati lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi kao dodatak lijeku Metalyse, što je prije moguće nakon nastanka boli u prsnom košu.

Metalyse se daje jednokratnom injekcijom u venu i daje ga liječnik koji ima iskustva u primjeni ove vrste lijekova.

Liječnik će Vam dati Metalyse što je prije moguće nakon nastanka boli u prsnom košu u obliku jednokratne doze.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave opisane u nastavku imale su osobe koje su primile Metalyse:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- krvarenje

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- krvarenje na mjestu injekcije ili punkcije
- krvarenje iz nosa
- genitourinarno krvarenje (možete primijetiti krv u mokraći)
- stvaranje modrica
- gastrointestinalno krvarenje (npr. krvarenje iz želuca ili crijeva)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- nepravilni otkucaji srca (reperfuzijske aritmije), koje mogu dovesti do zastoja srca. Zastoj srca može biti opasan po život.
- unutarnje krvarenje u trbuhu (retroperitonealno krvarenje)
- krvarenje u mozgu (cerebralna hemoragija). Može doći do smrti ili trajnog invaliditeta nakon krvarenja u mozgu, kao i nakon drugih epizoda ozbiljnog krvarenja
- krvarenje u očima (hemoragija oka)

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):
- niski krvni tlak (hipotenzija)
- krvarenje u plućima (plućna hemoragija)
- preosjetljivost (anafilaktoidne reakcije), npr. osip, koprivnjača (urtikarija), otežano disanje (bronhospazam)
- krvarenje u područje oko srca (hemoperikard)
- krvni ugrušak u plućima (embolija pluća) i u žilama drugih organskih sustava (trombotička embolija)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):
- masna embolija (ugrušci od masnoća)
- mučnina
- povraćanje
- povišena tjelesna temperatura (vrućica)
- transfuzije krvi kao posljedica krvarenja.

Kao i uz druge trombolitike, prijavljeni su sljedeći događaji kao posljedica infarkta miokarda i/ili primjene trombolitika:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- niski krvni tlak (hipotenzija)
- nepravilni otkucaji srca
- bol u prsnom košu (angina pektoris)

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
– ponovljena bol u prsnom košu / angina (rekurentna ishemija)
– srčani udar
– zatajenje srca
– šok zbog zatajenja srca
– upala srčane ovojnice
– tekućina u plućima (plućni edem)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
– srčani zastoj
– problem sa srčanim zaliskom ili srčanom ovojnicom (insuficijencija mitralnog zaliska, perikardijalni izljev)
– krvni ugrušak u venama (venska tromboza)
– tekućina između srčane ovojnice i srca (tamponada srca)
– puknuće srčanog mišića (miokardijalna ruptura)

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):
– krvni ugrušak u plućima (embolija pluća).

Ovi kardiovaskularni događaji mogu biti opasni po život te mogu dovesti do smrti.

U slučaju krvarenja u mozgu prijavljeni su događaji povezani sa živčanim sustavom, npr. pospanost (somnolencija), poremećaji govora, paraliza dijelova tijela (hemipareza) i napadaji (konvulzije).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti i izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Metalyse

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Kada se Metalyse jednom pripremi za primjenu, može se čuvati do 24 sata na temperaturi od 2-8 °C, ili 8 sati na 30 °C. Međutim, iz mikrobioloških razloga liječnik će, u pravilu, odmah primijeniti pripremljenu otopinu za injekciju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Metalyse sadrži

– Djelatna tvar je tenekteplaza.
  – Jedna bočica sadrži 8000 jedinica (40 mg) tenekteplaze. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 8 ml otapala. Nakon rekonstitucije s 8 ml otapala jedan ml sadrži 1000 U tenekteplaze.

ili

- Jedna bočica sadrži 10 000 jedinica (50 mg) tenekteplaze. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 10 ml otapala. Nakon rekonstitucije s 10 ml otapala jedan ml sadrži 1000 U tenekteplaze.

- Drugi sastojci su arginin, koncentrirana fosfatnana kiselina (E 338) i polisorbat 20 (E 432).
- Otapalo je voda za injekcije.
- Gentamicin je ostatak u tragovima iz proizvodnog procesa.

Kako Metalyse izgleda i sadržaj pakiranja

Kutija sadrži:

- jednu bočicu s liofiliziranim praškom s 40 mg tenekteplaze, jednu napunjenu štrcaljku s 8 ml otapala spremnu za primjenu i jedan nastavak za bočicu.

ili

- jednu bočicu s liofiliziranim praškom s 50 mg tenekteplaze, jednu napunjenu štrcaljku s 10 ml otapala spremnu za primjenu i jedan nastavak za bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Norge
Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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 A.E.
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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Metalyse 5000 jedinica (25 mg) prašak za otopinu za injekciju
tenekteplaza

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Metalyse i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Metalyse
3. Kako se primjenjuje Metalyse
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Metalyse
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Metalyse i za što se koristi

Metalyse je prašak za otopinu za injekciju.

Metalyse pripada skupini lijekova koji se nazivaju trombolitičkim lijekovima. Ovi lijekovi pomažu u razgradnji krvnih ugrušaka. Tenekteplaza je rekombinantni fibrin-specifični aktivator plazminogena.

Metalyse se primjenjuje u odraslih za liječenje moždanog udara uzrokovanog krvnim ugruškom u arteriji mozga (akutni ishemijski moždani udar) ako još nije prošlo 4,5 sati od kad ste zadnji put viđeni bez simptoma trenutnog moždanog udara.

2. Što morate znati prije nego primite Metalyse

Liječnik Vam neće propisati i dati Metalyse

– ako ste prethodno imali iznenadnu, po život opasnu alergijsku reakciju (teška preosjetljivost) na tenekteplazu, na neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6) ili na gentamicin (ostatak iz proizvodnog procesa u tragovima). Ako se liječenje lijekom Metalyse ipak smatra neophodnim, odmah je potrebno osigurati dostupnost opreme za reanimaciju, za slučaj potrebe.

– ako imate ili ste nedavno imali bolest koja povećava rizik od krvarenja (hemoragije), uključujući:

- ❖ poremećaj u krvarenju ili sklonost krvarenju (hemoragija)
- ❖ vrlo visoki, nekontrolirani krvni tlak
- ❖ ozljedu glave
- ❖ upalu srčane ovojnice (perikarditis); upalu ili infekciju srčanih zalistaka (endokarditis)
- ❖ tešku bolest jetre
- ❖ proširene vene jednjaka (ezofagealni varikoziteti)
- ❖ čir na želucu ili čir na crijevima
- ❖ abnormalnosti krvnih žila (npr. aneurizma)
- ❖ određene tumore
- ❖ krvarenje u mozgu ili unutar lubanje

- ako uzimate tablete/kapsule koje „razrjeđuju" krv (antikoagulansi), osim ako se odgovarajućim pretragama ne potvrdi da djelovanje tog lijeka nije klinički značajno
- ako imate jako težak moždani udar
- ako imate samo blage simptome moždanog udara
- ako Vam se simptomi brzo povlače prije primanja lijeka Metalyse
- ako Vam nalaz tromboplastinskog vremena (pretraga kojom se kontrolira zgrušavanje krvi) nije uredan. Taj test ne mora biti uredan ako ste u prethodnih 48 sati primili heparin (lijek koji se koristi za „razrjeđivanje" krvi).
- ako imate šećernu bolest i već ste prije imali moždani udar
- ako ste imali moždani udar u protekla tri mjeseca
- ako Vam je broj krvnih pločica (trombocita) jako malen
- ako imate jako visok krvni tlak (iznad 185/110) koji se može sniziti samo injekcijom lijeka
- ako Vam je razina šećera (glukoze) u krvi jako niska (niža od 50 mg/dl) ili jako visoka (viša od 400 mg/dl)
- ako ste nedavno imali veliki operativni zahvat uključujući operaciju na mozgu ili kralježnici
- ako ste nedavno imali biopsiju (postupak uzimanja uzorka tkiva)
- ako imate upalu gušterače (pankreatitis)

Upozorenja i mjere opreza

Liječnik će obratiti posebnu pažnju u primjeni lijeka Metalyse:

- ako ste imali bilo kakvu alergijsku reakciju koja nije iznenadna i po život opasna alergijska reakcija (teška preosjetljivost) na tenekteplazu, na neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6) ili na gentamicin (ostatak iz proizvodnog procesa u tragovima)
- ako imate ili ste nedavno imali bilo kakve druge okolnosti zbog kojih Vam je povećan rizik od krvarenja, na primjer:
  - primili ste intramuskularnu injekciju
  - imate malu ozljedu kao što je ona nakon uvođenja igle u velike krvne žile
- ako imate više od 80 godina možete imati lošiji ishod bez obzira na liječenje lijekom Metalyse. Međutim, općeniti je omjer koristi i rizika primjene lijeka Metalyse u bolesnika starijih od 80 godina pozitivan i sama dob nije prepreka za liječenje lijeka Metalyse.
- ako je na Vama izvršena kardiopulmonalna reanimacija (pritisci na prsni koš) u trajanju duljem od 2 minute
- ako ste ikad imali moždani udar uzrokovan krvnim ugruškom u arteriji mozga (ishemijski moždani udar)
- ako imate abnormalnosti srčanih zalistaka (npr. mitralna stenoza) s abnormalnim srčanim ritmom (npr. fibrilacija atrija)
- ako imate visoki krvni tlak
- ako ste imali grčeve (konvulzije) na početku moždanog udara
- ako imate šećernu bolest
- ako se znakovi akutnog ishemijskog moždanog udara nastave i nakon normalizacije niske razine šećera (glukoze) u krvi, liječnik ipak može razmisliti o trombolitičkom liječenju
- ako ste ikada primili Metalyse.

Djeca i adolescenti
Primjena lijeka Metalyse u djece i adolescenata u dobi do 18 godina se ne preporučuje.

Drugi lijekovi i Metalyse
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Osobito je važno da kažete liječniku ako uzimate ili ste nedavno uzimali:
- bilo kakve lijekove koji se koriste za „razrjeđivanje" krvi
- određene lijekove za liječenje visokog krvnog tlaka (ACE inhibitori)

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Metalyse sadrži polisorbat 20
Ovaj lijek sadrži 2,0 mg polisorbata 20 u jednoj bočici od 25 mg. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako se primjenjuje Metalyse

Liječnik će izračunati odgovarajuću dozu lijeka Metalyse prema Vašoj tjelesnoj težini, a na osnovi sljedeće sheme:

Tjelesna težina (kg)	manje od 60	60 do 70	70 do 80	80 do 90	iznad 90
Metalyse (U)	3000	3500	4000	4500	5000

Metalyse se daje jednokratnom injekcijom u venu i daje ga liječnik koji ima iskustva u primjeni ove vrste lijekova.

Liječnik će Vam dati Metalyse što je prije moguće nakon pojave moždanog udara. Metalyse se daje u obliku jednokratne doze.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave opisane u nastavku imale su osobe koje su primile Metalyse:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- krvarenje
- krvarenje u mozgu (cerebralna hemoragija). Nakon krvarenja u mozgu, kao i nakon drugih slučajeva ozbiljnog krvarenja, može doći do smrti ili trajnog invaliditeta.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- krvarenje na mjestu injekcije ili punkcije
- krvarenje iz nosa
- genitourinarno krvarenje (možete primijetiti krv u mokraći)
- stvaranje modrica
- gastrointestinalno krvarenje (npr. krvarenje iz želuca ili crijeva)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- unutarnje krvarenje u trbuhu (retroperitonealno krvarenje)
- krvarenje u očima (hemoragija oka)

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):
- niski krvni tlak (hipotenzija)
- krvarenje u plućima (plućna hemoragija)
- preosjetljivost (anafilaktoidne reakcije), npr. osip, koprivnjača (urtikarija), otežano disanje (bronhospazam)
- krvarenje u područje oko srca (hemoperikard)
- krvni ugrušak u plućima (embolija pluća) i u žilama drugih organskih sustava (trombotička embolija)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):
- masna embolija (ugrušci od masnoća)
- mučnina
- povraćanje
- povišena tjelesna temperatura (vrućica)
- transfuzije krvi kao posljedica krvarenja.

U slučaju krvarenja u mozgu prijavljeni su događaji povezani sa živčanim sustavom, npr. pospanost (somnolencija), poremećaji govora, paraliza dijelova tijela (hemipareza) i napadaji (konvulzije).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti i izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Metalyse

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Kada se Metalyse jednom pripremi za primjenu, može se čuvati do 24 sata na temperaturi od 2-8 °C, ili 8 sati na 30 °C. Međutim, iz mikrobioloških razloga liječnik će, u pravilu, odmah primijeniti pripremljenu otopinu za injekciju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Metalyse sadrži

- Djelatna tvar je tenekteplaza.
  - Jedna bočica sadrži 5000 jedinica (25 mg) tenekteplaze. Nakon rekonstitucije s 5 ml vode za injekciju jedan ml sadrži 1000 U tenekteplaze.
- Drugi sastojci su arginin, koncentrirana fosfatna kiselina (E 338) i polisorbat 20 (E 432).
- Gentamicin je ostatak u tragovima iz proizvodnog procesa.

Kako Metalyse izgleda i sadržaj pakiranja

Kutija sadrži jednu bočicu s liofiliziranim praškom s 25 mg tenekteplaze.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Norge
Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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 A.E.
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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.