

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Metalyse 8000 enot (40 mg) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Metalyse 10 000 enot (50 mg) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Metalyse 8000 enot (40 mg) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 8000 enot (40 mg) tenekteplaze.

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 8 ml vehikla.

Metalyse 10 000 enot (50 mg) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 10 000 enot (50 mg) tenekteplaze.

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 10 ml vehikla.

Rekonstituirana raztopina vsebuje 1000 enot (5 mg) tenekteplaze v 1 ml.

Jakost tenekteplaze je izražena v enotah (E), ki so določene s specifičnim referenčnim standardom za tenekteplazo in niso primerljive z enotami, ki jih uporabljamo za druge trombolitike.

Tenekteplaza je za fibrin specifični aktivator plazminogena, izdelan na liniji ovarijskih celic kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Prašek je bele do skoraj bele barve.

Vehikel je prozoren in brezbarven.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Metalyse je pri odraslih indicirano za trombolitično zdravljenje pri sumu na miokardni infarkt s persistentno elevacijo spojnice ST ali nedavnim levokračnim blokom, v 6 urah po pojavu simptomov akutnega miokardnega infarkta.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Metalyse morajo predpisati zdravniki, ki imajo izkušnje s trombolitičnim zdravljenjem in na voljo opremo za njegovo spremljanje.

Zdravljenje z zdravilom Metalyse moramo začeti čim prej po pojavu simptomov.

Ustrezen odmerek tenekteplaze je treba izbrati skrbno in v skladu z indikacijo. Odmerka po 40 mg in 50 mg sta namenjena samo za uporabo pri akutnem miokardnem infarktu.

Odmerjanje zdravila Metalyse določimo glede na telesno maso. Največji odmerek je 10 000 enot (50 mg tenekteplaze). Volumen, ki je potreben za pravilen odmerek, lahko izračunamo po naslednji shemi:

Bolnikova telesna masa (kg)	Tenekteplaza (E)	Tenekteplaza (mg)	Ustrezen volumen rekonstituirane raztopine (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 podrobnejše informacije glejte poglavje 6.6: Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Starejši (≥ 75 let)

Starejšim (≥ 75 let) je treba zdravilo Metalyse zaradi večjega tveganja za pojav krvavitve dajati previdno (glejte podatke o krvavitvah v poglavju 4.4 in o študiji STREAM v poglavju 5.1).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Metalyse pri otrocih, starih do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Dodatno zdravljenje

Protitrombotično dodatno zdravljenje z zaviralci trombocitov in antikoagulansi mora biti v skladu z veljavnimi smernicami za zdravljenje bolnikov z miokardnim infarktom in elevacijo spojnice ST. Za koronarne intervencije glejte poglavje 4.4.

Nefrakcionirani heparin in enoksaparin so že uporabili kot dodatno protitrombotično zdravilo v kliničnih preskušanjih zdravila Metalyse.

Acetilsalicilno kislino je treba začeti dajati čim prej po pojavu simptomov in z dajanjem nadaljevati doživljenjsko, razen če je kontraindicirano.

Način uporabe

Rekonstituirano raztopino je treba dati intravensko in je namenjena za takojšnjo uporabo. Rekonstituirana raztopina je bistra in brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina.

Potreben odmerek vnašamo z enim intravenskim bolusom v približno 10 sekundah.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na gentamicin (ostanek v sledih iz proizvodnega postopka). Če je zdravljenje z zdravilom Metalyse kljub temu potrebno, mora biti za takojšnjo uporabo na voljo oprema za oživljanje.

Zdravilo Metalyse je kontraindicirano še pri naslednjih stanjih, saj je trombolitično zdravljenje povezano s tveganjem krvavitve:

- hujša obstoječa motnja krvavitve ali takšna motnja v preteklih 6 mesecih,
- bolniki, ki prejemajo učinkovite peroralne antikoagulate, npr. natrijev varfarinat (INR > 1,3) (glejte poglavje 4.4, podpoglavje »Krvavitve«);
- poškodba osrednjega živčnega sistema v anamnezi (npr. novotvorba, anevrizma, intrakranialna

- ali spinalna operacija),
- znana hemoragična diateza,
- huda nenadzorovana hipertenzija,
- večja operacija, biopsija parenhimskega organa ali resnejša poškodba v preteklih 2 mesecih (tudi vsaka poškodba, povezana s trenutnim akutnim miokardnim infarktom);
- nedavna poškodba glave ali lobanje,
- podaljšana kardiopulmonalna reanimacija (> 2 minuti) v preteklih 2 tednih,
- akutni perikarditis in/ali subakutni bakterijski endokarditis,
- akutni pankreatitis,
- hude motnje delovanja jeter, kot so jetrna odpoved, ciroza, portalna hipertenzija (varice v požiralniku) in aktivni hepatitis;
- aktivni peptični ulkus,
- arterijska anevrizma in znana arterijska ali venska nepravilnost,
- novotvorba s povečanim tveganjem krvavitve,
- znana anamneza hemoragične kapi ali kapi neznanega izvora,
- znana anamneza ishemične kapi ali prehodne ishemične napade v preteklih 6 mesecih,
- demenca.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Koronarna intervencija

Če je perkutana koronarna intervencija (PKI) načrtovana v skladu z veljavnimi smernicami za zdravljenje, tenekteplaze (glejte poglavje 5.1 študija ASSENT-4) ne smete dajati.

Bolnike, pri katerih primarne perkutane koronarne intervencije ni mogoče opraviti v eni uri, kot priporočajo smernice, in prejemajo tenekteplazo za primarno koronarno rekanalizacijo, je treba brez odlašanja premestiti v enoto, ki je opremljena za izvajanje koronarnih intervencij, opraviti angiografijo in pravočasno izvesti dodatno koronarno intervencijo v 6 do 24 urah ali prej, če je medicinsko indicirano (glejte poglavje 5.1 študija STREAM).

Krvavitev

Med zdravljenjem s tenekteplazo je najpogostnejši zaplet krvavitev. Sočasno dajanje heparina lahko poveča nevarnost krvavitve. Ker se med zdravljenjem s tenekteplazo fibrin raztaplja, lahko pride do krvavitve na mestu nedavne punkcije. Zato moramo med trombolitičnim zdravljenjem pozorno nadzorovati vsa mesta, kjer bi lahko prišlo do krvavitve (tudi mesto vstavitve katetra, arterijske in venske punkcije, kirurškega vreza in vboda igle). Med zdravljenjem s tenekteplazo se je treba izogibati uporabi togih katetrov, intramuskularnih injekcij in vseh ukrepov, ki niso nujno potrebni.

Najpogosteje so zasledili krvavitev na mestu injekcije, občasno pa urogenitalno krvavitev in krvavitev dlesni.

Če se pojavi resna krvavitev, zlasti možganska, moramo nemudoma ukiniti sočasno zdravljenje s heparinom. Če je bolnik prejel heparin v 4 urah pred krvavitvijo, je treba presoditi o dajanju protamina. Pri redkih bolnikih, ki se na te konservativne ukrepe ne odzovejo, je indicirana razumna uporaba transfuzijskih pripravkov. Presoditi je treba o transfuziji krioprecipitata, sveže zamrznjene plazme in trombocitov in po vsaki transfuziji bolnikovo stanje ponovno oceniti s klinično in laboratorijsko preiskavo. Z infuzijo krioprecipitata poskušamo doseči ciljno raven fibrinogena 1 g/l. Kot zadnja možnost so na voljo antifibrinolitiki. Pri naslednjih stanjih je lahko tveganost zdravljenja s

tenekteplazo povečana, zato moramo o njegovi uvedbi presoditi glede na pričakovano korist:

- sistolični krvni tlak > 160 mm Hg; glejte poglavje 4.3,
- cerebrovaskularna bolezen,
- nedavna krvavitev iz prebavil, rodil ali sečil (v preteklih 10 dneh);
- velika verjetnost strdka v levem srcu, npr. mitralna stenoza s fibrilacijo preddvorov;
- nedavno prejeta intramuskularna injekcija (v preteklih 2 dneh),
- večja starost (bolniki, starejši od 75 let),
- majhna telesna masa (< 60 kg),
- bolniki, ki prejemajo peroralne antikoagulate: O uporabi zdravila Metalyse je treba presoditi, ko zaradi odmerjanja antikoagulant ali časa po njegovem zadnjem odmerku ni verjetno, da bi še trajal njegov rezidualni učinek, in če ustrezní preizkus/(i) antikoagulacijske aktivnosti za zadevno/(a) zdravilo/(a) ne pokaže/(jo) klinično pomembne aktivnosti na koagulacijski sistem (npr. $INR \leq 1,3$ za antagoniste vitamina K ali ko so izvidi drugega ali drugih preizkusov za druge peroralne antikoagulate znotraj območja ustreznih zgornjih normalnih vrednosti).

Aritmije

Koronarna tromboliza lahko povzroči aritmijo, ki jo spremlja reperfuzija. Reperfuzijske aritmije lahko povzročijo srčni zastoj, ogrozijo življenje in zahtevajo uvedbo konvencionalnih antiaritmikov. Med dajanjem tenekteplaze je priporočljivo imeti pripravljeno opremo za odpravo bradikardije in/ali ventrikularnih tahiaritmij (srčni spodbujevalnik, defibrilator).

Antagonisti GPIIb/IIIa

Sočasna uporaba antagonistov GPIIb/IIIa poveča tveganje krvavitve.

Preobčutljivost/ponovno dajanje

Po zdravljenju niso zasledili trajnega nastajanja protiteles proti molekuli tenekteplaze. Vendar s ponovnim dajanjem tenekteplaze ni sistematičnih izkušenj. Tenekteplazo je treba previdno dajati osebam z znano preobčutljivostjo (razen anafilaktične reakcije) na učinkovino, katero koli pomožno snov ali gentamicin (ostanek v sledih iz proizvodnega postopka). Če se pojavi anafilaktoidna reakcija, moramo injiciranje takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Tenekteplaze ne smemo ponovno dajati, ne da bi prej določili hemostatske faktorje, kot so fibrinogen, plazminogen in antiplazmin alfa2.

Pediatrična populacija

Uporabe zdravila Metalyse pri otrocih (mlajših od 18 let) ne priporočamo, ker je na voljo premalo podatkov o varnosti in učinkovitosti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

S tenekteplazo in zdravili, ki jih običajno dajemo bolnikom z akutnim miokardnim infarktom, niso izvedli uradnih študij medsebojnega delovanja. Toda analiza podatkov o zdravljenju več kot 12 000 bolnikov v raziskavah I., II. in III. faze ni odkrila klinično pomembnih medsebojnih učinkov z zdravili, ki jih običajno dajemo bolnikom z akutnim miokardnim infarktom, kadar so jih prejeli sočasno s tenekteplazo.

Zdravila, ki vplivajo na strjevanje krvi/delovanje trombocitov

Zdravila, ki vplivajo na strjevanje krvi, ali tista, ki spremenijo delovanje trombocitov (npr. tiklopidin, klopido-grel, nizkomolekularni heparin), lahko povečajo tveganje krvavitve pred zdravljenjem s tenekteplazo ter med njim in po njem.

Sočasna uporaba antagonistov GPIIb/IIIa poveča tveganje krvavitve.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi zdravila Metalyse pri nosečnicah so omejeni.

Neklinični podatki o tenekteplazi so pokazali krvavitev in sekundarno umrljivost samic zaradi znanega farmakološkega delovanja učinkovine ter v nekaj primerih splav in resorpcijo plodu (te učinke so opazili samo pri ponovljenih odmerkih).

Tenekteplaza ne velja za teratogeno učinkovino (glejte poglavje 5.3).

V primeru miokardnega infarkta med nosečnostjo je treba o koristi zdravljenja presoditi glede na možno tveganje.

Dojenje

Ni znano, ali se tenekteplaza izloča v materino mleko.

Zdravilo Metalyse je treba pri doječih materah uporabljati previdno in razmisliti, ali je v prvih 24 urah po uporabi zdravila Metalyse treba prekiniti dojenje.

Plodnost

Za tenekteplazo (zdravilo Metalyse) ni na voljo kliničnih podatkov ali nekliničnih raziskav o plodnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti zdravila

Krvavitev je pri uporabi tenekteplaze zelo pogost neželeni učinek. Večinoma se pojavi kot površinska krvavitev na mestu injekcije. Ekhimoze so pogoste, vendar zaradi njih običajno niso potrebni posebni ukrepi. Pri bolnikih s kapjo (tudi intrakranialno krvavitvijo) in drugimi resnimi krvavitvami v anamnezi poročajo o smrtnem izidu in trajni invalidnosti.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti in organskih sistemih. Skupine pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1 navaja podatke o pogostnosti neželenih učinkov.

Organski sistem	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	
redki	anafilaktoidna reakcija (vključno z izpuščajem, urtikarijo, bronhospazmom, otekanjem grla)
Bolezni živčevja	
občasni	intrakranialna krvavitev (na primer možganska krvavitev, možganski hematoma, hemoragična možganska kap, hemoragična transformacija kapi, intrakranialni hematoma, subarahnoidna krvavitev), tudi povezani simptomi, kot so somnolenca, afazija, hemipareza, konvulzija
Očesne bolezni	
občasni	očesna krvavitev
Srčne bolezni	
občasni	reperfuzijske aritmije (na primer asistolija, pospešen idioventrikularni ritem, aritmija, ekstrasistole, preddvorna fibrilacija, atrioventrikularni blok prve stopnje ali popolni atrioventrikularni blok, bradikardija, tahikardija, ventrikularna aritmija, ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija) se pojavljajo v tesni časovni povezanosti z zdravljenjem s tenekteplazo.
redki	krvavitev v osrčnik
Žilne bolezni	
zelo pogosti	krvavitev
redki	embolija (trombotična embolija)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
pogosti	epistaksa
redki	pljučna krvavitev
Bolezni prebavil	
pogosti	krvavitev v prebavilih (na primer krvavitev v želodcu, iz želodčne razjede, zadnjika, hematemeza, melena, krvavitev v ustih)
občasni	retroperitonealna krvavitev (na primer retroperitonealni hematoma)
neznana	siljenje na bruhanje, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	
pogosti	ekhimoza
Bolezni sečil	
pogosti	krvavitev v sečilih in rodilih (na primer hematurija, krvavitev v sečevodu)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	krvavitev na mestu vboda, krvavitev na mestu punkcije
Preiskave	
redki	znižanje krvnega tlaka
neznana	povečanje telesne temperature
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	
neznana	maščobna embolija, ki ima lahko posledice v prizadetih organih

Enako kot za druga trombolitična zdravila navajajo poročila naslednje dogodke, ki so bili posledica miokardnega infarkta ali zdravljenja s trombolitičnim zdravilom ali obeh:

- zelo pogosti: hipotenzija, motnje srčne frekvence in srčnega ritma, angina pectoris;
- pogosti: ponovitev ishemije, srčna odpoved, miokardni infarkt, kardiogeni šok, perikarditis, pljučni edem;
- občasni: srčni zastoj, inkompetenca mitralne zaklopke, izliv v perikardij, venska tromboza, tamponada srca, ruptura miokardija;
- redki: pljučna embolija.

Našteti srčno-žilni dogodki so lahko življenjsko nevarni in se lahko končajo s smrtjo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Prevelik odmerek poveča nevarnost krvavitve.

Zdravljenje

V primeru hude krvavitve pride v poštev nadomestno zdravljenje (plazma, trombociti), glej tudi poglavje 4.4.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki, encimi; oznaka ATC: B01A D11

Mehanizem delovanja

Tenekteplaza je rekombinantni, za fibrin specifični aktivator plazminogena, pridobljen iz naravnega tkivnega aktivatorja plazminogena (t-PA) z modifikacijami proteinske strukture na treh mestih. Veže se na fibrinsko sestavino krvnega strdka in selektivno pretvori v strdku vezani plazminogen v plazmin, ki razgradi fibrin v strdku. Tenekteplaza je s svojim endogenim zaviralcem (PAI-1) bolj specifična za fibrin in odpornejša na inaktivacijo v primerjavi z naravnim t-PA.

Farmakodinamični učinki

Po dajanju tenekteplaze so zasledili od velikosti odmerka odvisno porabo antiplazmina α_2 (zaviralca plazmina tekoče faze) s posledičnim povečanjem sistemskega nastajanja plazmina. To opažanje je v skladu s predvidenim učinkom aktivacije plazminogena. V primerjalnih raziskavah se je pri bolnikih, ki so jih zdravili z največjim odmerkom tenekteplaze (10 000 E, kar ustreza 50 mg), raven fibrinogena zmanjšala za manj kot 15 % in plazminogena za manj kot 25 %, alteplaza pa je povzročila približno 50-odstotno zmanjšanje ravni fibrinogena in plazminogena. Po 30 dneh niso zasledili klinično pomembnega nastajanja protiteles.

Klinična učinkovitost in varnost

Podatki o prehodnosti iz angiografskih raziskav I. in II. faze kažejo, da tenekteplaza v enkratnem intravenskem bolusu pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom učinkovito in od velikosti odmerka odvisno raztaplja krvne strdke v arteriji, ki jo je prizadel infarkt.

ASSENT-2

Velika raziskava o umrljivosti (ASSENT-2), ki je zajela približno 17 000 bolnikov, je pokazala, da je tenekteplaza glede na zmanjšanje umrljivosti terapevtsko enakovredna alteplazi (6,2 % pri obeh zdravilih po 30 dneh, zgornja meja 95-odstotnega intervala zaupanja za relativno razmerje tveganja je 1.124) in da je pri zdravljenju s tenekteplazo pomembno manjša pogostnost neintrakranialnih krvavitev (26,4 % proti 28,9 %; $p = 0,0003$). To pomeni, da je pri zdravljenju s tenekteplazo potreba

po transfuzijah pomembno manjša (4,3 % proti 5,5 %; $p = 0,0002$). Pogostnost intrakranialnih krvavitev je bila 0,93 % med zdravljenjem s tenekteplazo in 0,94 % med zdravljenjem z alteplazo.

Podatki o prehodnosti koronarne arterije in manjše število kliničnih izidov so pokazali, da je bilo zdravljenje uspešno tudi pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom, ki so jih začeli zdraviti pozneje kot 6 ur po pojavu simptomov.

ASSENT-4

Raziskava ASSENT-4 PCI je bila načrtovana tako, da bi pokazala, ali bo izid zdravljenja pri 4000 bolnikih z obsežnim miokardnim infarktom ob predzdravljenju s polnimi odmerki tenekteplaze in sočasni enkratni bolusni injekciji do 4000 i.e. nefrakcioniranega heparina pred primarno PKI, ki bo opravljena v 60 do 180 minutah, boljši kot ob sami primarni PKI. Preskušanje so predčasno končali pri 1667 naključno izbranih bolnikih, ker je bila umrljivost številčno večja v skupini s PKI, ki je prejela tenekteplazo. Pojavnost primarnega opazovanega dogodka, ki je bil sestavljen iz smrti ali kardiogenega šoka ali kongestivnega srčnega popuščanja v 90 dneh, je bila pomembno večja v skupini, ki je prejela režim zdravljenja v preskušanju, to je tenekteplazo in nato rutinsko takojšnjo PKI: 18,6 % (151/810) v primerjavi s 13,4 % (110/819) v skupini, ki je prejela samo PKI; $p = 0,0045$. Ta pomembna razlika med skupinama glede na primarni opazovani dogodek po 90 dneh je bila prisotna že v bolnišnici in po 30 dneh.

Številčno so bile vse sestavine kliničnega sestavljenega opazovanega dogodka v prid režimu zdravljenja s samo PKI: smrt: 6,7 % glede na 4,9 %, $p = 0,14$; kardiogeni šok: 6,3 % glede na 4,8 %, $p = 0,19$; kongestivno srčno popuščanje: 12,0 % glede na 9,2 %, $p = 0,06$. Pogostnost sekundarnih opazovanih dogodkov, ponovnega infarkta in ponovne revaskularizacije tarčne žile se je v skupini s predzdravljenjem s tenekteplazo pomembno povečala: ponovni infarkt: 6,1 % glede na 3,7 %, $p = 0,0279$; ponovna revaskularizacija tarčne žile: 6,6 % glede na 3,4 %, $p = 0,0041$.

Naslednji neželeni dogodki so bili pogostnejši pri dajanju tenekteplaze pred PKI: intrakranialna krvavitev: 1 % glede na 0 %, $p = 0,0037$; kap: 1,8 % glede na 0 %, $p < 0,0001$; večje krvavitve: 5,6 % glede na 4,4 %, $p = 0,3118$; manjše krvavitve: 25,3 % glede na 19,0 %, $p = 0,00021$; krvne transfuzije: 6,2 % glede na 4,2 %, $p = 0,0873$; nenadno zaprtje žile: 1,9 % glede na 0,1 %, $p = 0,0001$.

Študija STREAM

V študiji STREAM so ocenjevali učinkovitost in varnost farmakoinvazivne strategije v primerjavi s strategijo standardne primarne PKI pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom in elevacijo spojnice ST, ki so bili sprejeti v 3 urah po pojavu simptomov in pri katerih PKI ni bilo mogoče izvesti v eni uri po prvem stiku z zdravnikom. Farmakoinvazivna strategija je zajemala zgodnje fibrinolitično zdravljenje s tenekteplazo v bolusu ter dodatno protitrombocitno in antikoagulacijsko zdravljenje, zatem so v 6 do 24 urah izvedli angiografijo ali opravili reševalno koronarno intervencijo.

Obrađnavano populacijo je sestavljalo 1892 bolnikov, ki so bili naključno razvrščeni po sistemu interaktivnega glasovnega odziva. Pogostnost primarnega sestavljenega opazovanega dogodka, ki je zajemal smrt ali kardiogeni šok ali kongestivno srčno popuščanje ali ponovni infarkt v 30 dneh, je bila v skupini s farmakoinvazivno strategijo 12,4 % (116/939), v skupini s primarno perkutano koronarno intervencijo pa 14,3 % (135/943) (relativno tveganje 0,86 (0,68-1,09)).

Pogostnost posamičnih sestavin primarnega sestavljenega opazovanega dogodka je bila pri

farmakoinvazivni strategiji v primerjavi s primarno PKI naslednja:

	Farmakoinvazivna strategija (n = 944)	Primarna PKI (n = 948)	p
Sestavljeni dogodek: smrt, šok, kongestivno srčno popuščanje, ponovni infarkt	116/939 (12,4 %)	135/943 (14,3 %)	0,21
Umrljivost iz vseh vzrokov	43/939 (4,6 %)	42/946 (4,4 %)	0,88
Kardiogeni šok	41/939 (4,4 %)	56/944 (5,9 %)	0,13
Kongestivno srčno popuščanje	57/939 (6,1 %)	72/943 (7,6 %)	0,18
Ponovni infarkt	23/938 (2,5 %)	21/944 (2,2 %)	0,74
Kardiološka umrljivost	31/939 (3,3 %)	32/946 (3,4 %)	0,92

Pojavnost velikih in manjših neintrakranialnih krvavitev je bila v obeh skupinah podobna:

	Farmakoinvazivna strategija (n = 944)	Primarna PKI (n = 948)	p
Velika neintrakranialna krvavitev	61/939 (6,5 %)	45/944 (4,8 %)	0,11
Manjša neintrakranialna krvavitev	205/939 (21,8 %)	191/944 (20,2 %)	0,40

Pojavnost vseh možganskih kapi in intrakranialnih krvavitev:

	Farmakoinvazivna strategija (n = 944)	Primarna PKI (n = 948)	p
Skupno možganska kap (vse oblike)	15/939 (1,6 %)	5/946 (0,5 %)	0,03*
Intrakranialna krvavitev	9/939 (0,96 %)	2/946 (0,21 %)	0,04**
Intrakranialna krvavitev po spremembi protokola na polovični odmerki pri bolnikih, starih ≥ 75 let:	4/747 (0,5 %)	2/758 (0,3 %)	0,45

* Pojavnost v obeh skupinah je bila takšna, kot je pričakovana za bolnike z miokardnim infarktom z elevacijo spojnice ST, ki se zdravijo s fibrinolitikami ali primarno PKI (po podatkih iz prejšnjih študij).

** V skupini s farmakoinvazivno strategijo je pojavnost takšna, kot je pri fibrinolizi s tenekteplazo pričakovana (po podatkih iz prejšnjih študij).

Ko so bolnikom, starih ≥ 75 let, odmerek tenekteplaze zmanjšali za polovico, se nadaljnje intrakranialne krvavitve (0 od 97 bolnikov) (95-odstotni IZ: 0,0-3,7) niso pojavile, v primerjavi z 8,1 % (3 od 37 bolnikov) (95-odstotni IZ: 1,7-21,9), kolikor jih je bilo, preden so zmanjšali odmerek. Meje intervala zaupanja pri pojavnosti pred zmanjšanjem odmerka in po njem se prekrivajo.

Pri bolnikih, starih ≥ 75 let, je bila pojavnost primarnega sestavljenega opazovanega dogodka z vidika učinkovitosti pri farmakoinvazivni strategiji in primarni PKI naslednja: pred zmanjšanjem odmerka 11/37 (29,7 %) (95-odstotni IZ: 15,9-47,0) v primerjavi z 10/32 (31,3 %) (95-odstotni IZ: 16,1-50,0) po zmanjšanju odmerka: 25/97 (25,8 %) (95-odstotni IZ: 17,4-35,7) v primerjavi s 25/88 (24,8 %) (95-odstotni IZ: 19,3-39,0). V obeh skupinah se meje intervala zaupanja pri pojavnosti pred zmanjšanjem odmerka in po njem prekrivajo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Tenekteplaza je rekombinantni protein za intravensko uporabo, ki aktivira plazminogen. Po intravenskem bolusu 30 mg tenekteplaze je bila pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom začetna ocena koncentracije tenekteplaze v plazmi $6,45 \pm 3,60$ $\mu\text{g/ml}$ (srednja vrednost \pm SD). Faza

porazdelitve je $31 \% \pm 22 \%$ do $69 \% \pm 15 \%$ (srednja vrednost \pm SD) skupne AUC po dajanju odmerkov v razponu 5 do 50 mg.

Podatki o tkivni porazdelitvi izvirajo iz raziskav z radioaktivno označeno tenekteplazo pri podganah. Poglavitni organ, v katerega se je razporejala tenekteplaza, so bila jetra. Ni znano, če in v kakšnem obsegu se tenekteplaza pri človeku veže na beljakovine v plazmi. Srednji čas zadrževanja v telesu je približno 1 ura, srednja (\pm SD) volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (Vss) pa $6,3 \pm 2$ l do 15 ± 7 l.

Biotransformacija

Tenekteplaza se iz obtoka izloča z vezavo na specifične receptorje v jetrih, čemur sledi katabolična razgradnja v majhne peptide. Vezava na receptorje v jetrih pa je manjša kot pri naravnem t-PA, zato je razpolovna doba daljša.

Izločanje

Po enkratni intravenski bolusni injekciji tenekteplaze se pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom antigen tenekteplaze iz plazme izloča v dveh fazah. V terapevtskem razponu odmerkov očistek tenekteplaze ni odvisen od velikosti odmerka. Začetna, prevladujoča razpolovna doba je $24 \pm 5,5$ (srednja vrednost \pm SD) minut, kar je petkrat dlje kot pri naravnem t-PA. Končna razpolovna doba je 129 ± 87 minut, očistek iz plazme pa 119 ± 49 ml/min.

Pri večji telesni masi je bil očistek tenekteplaze zmerno večji, pri večji starosti pa nekoliko manjši. Pri ženskah je očistek na splošno manjši kot pri moških, kar lahko pojasnimo z njihovo na splošno manjšo telesno maso.

Linearnost/nelinearnost

Analiza linearnosti odmerka, ki je temeljila na AUC, je kazala, da ima tenekteplaza nelinearno farmakokinetiko v preskušanem razponu odmerkov, to je 5 do 50 mg.

Ledvična in jetrna okvara

Ker se tenekteplaza izloča skozi jetra, ledvična disfunkcija predvidoma ne vpliva na njeno farmakokinetiko. Tako kažejo tudi podatki iz raziskav na živalih. Toda vpliva ledvične in jetrne disfunkcije na farmakokinetiko tenekteplaze pri ljudeh niso posebej raziskali. Zato o prilagoditvi odmerka tenekteplaze za bolnike z jetrno ali hudo ledvično insuficienco ni priporočil.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Enkratni intravenski odmerki so pri podganah, kuncih in psih povzročili le od velikosti odmerka odvisne reverzibilne spremembe parametrov strjevanja krvi z lokalnimi krvavitvami na mestu injiciranja, kar so ocenili kot posledico farmakodinamičnega učinka tenekteplaze. Raziskave o toksičnosti večkratnih odmerkov so pri podganah in psih potrdile opisane učinke, vendar je nastajanje protiteles proti človeškemu proteinu tenekteplazi, ki je povzročilo anafilaksijo, trajanje raziskav omejevalo na 2 tedna.

Farmakološki podatki o varnosti pri opicah vrste cynomolgus so pokazali zmanjšanje krvnega tlaka in prehodne motnje na izvidu EKG, ki pa so se pojavili samo ob odmerkih, veliko večjih od klinično uporabljenih.

Glede na indikacijo in uporabo enkratnih odmerkov pri človeku so raziskave o toksičnih učinkih na reproduktivno funkcijo izvajali samo pri kuncih kot občutljivi živalski vrsti. Tenekteplaza je povzročila pogin celotnega zaroda v sredini embrionalnega razvoja. Če so tenekteplazo dajali v srednjem in poznem obdobju embrionalnega razvoja, se je pri samicah dan po prvem odmerku pojavila krvavitev iz nožnice. Sekundarno umrljivost so zasledili 1 do 2 dni pozneje. O plodovem

razvoju ni na voljo podatkov.

Mutagenosti in kancerogenosti pri tej skupini rekombinantnih proteinov ne pričakujemo, zato raziskave o genotoksičnosti in kancerogenosti niso bile potrebne.

Po intravenskem, intraarterijskem ali paravenskem dajanju končnega pripravka tenekteplaze niso zasledili lokalnega dražečega učinka na žile.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

arginin
fosforjeva (V) kislina, koncentrirana
polisorbat 20
ostanek v sledih iz proizvodnega postopka: gentamicin

Vehikel

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo Metalyse je inkompatibilno z infuzijsko raztopino glukoze.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo

3 leta

Rekonstituirana raztopina

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je preverjena za čas do 24 ur pri 2-8 °C in do 8 ur pri 30 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba rekonstituirano raztopino takoj uporabiti. Če ni uporabljena takoj, je za čas in pogoje hrambe do uporabe odgovoren uporabnik. Normalno čas hrambe ni daljši od 24 ur, temperatura pa je med 2 in 8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Metalyse 8000 enot (40 mg) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Steklena viala tipa I po 20 ml z obloženim (B2-42) sivim gumijastim zamaškom in tesnilno zaporko, napolnjeno s praškom za raztopino za injiciranje. Ena viala vsebuje 40 mg tenekteplaze.

Napolnjena plastična injekcijska brizga po 10 ml, ki vsebuje 8 ml vehikla.

Sterilni nastavek za vialo.

Metalyse 10 000 enot (50 mg) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Steklena viala tipa I po 20 ml z obloženim (B2-42) sivim gumijastim zamaškom in tesnilno zaporko, napolnjeno s praškom za raztopino za injiciranje. Ena viala vsebuje 50 mg tenekteplaze.

Napolnjena plastična injekcijska brizga po 10 ml, ki vsebuje 10 ml vehikla.

Sterilni nastavek za vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo Metalyse moramo rekonstituirati tako, da dodamo ves volumen vehikla iz napolnjene injekcijske brizge v vialo s praškom za raztopino za injiciranje.

1. Izberemo ustrezno velikost viale glede na bolnikovo telesno maso.

Bolnikova telesna masa (kg)	Volumen rekonstituirane raztopine (ml)	Tenekteplaza (E)	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. Pregledamo, ali je vialina zaporka nepoškodovana.
3. Z viale snamemo tesnilno zaporko.
4. Odpremo zgornji del nastavka za vialo. Snamemo zaporko s konice napolnjene brizge z vehiklom. Nato napolnjeno injekcijsko brizgo takoj čvrsto privijemo v nastavek za vialo in zamašek vialo v sredini prebodemo s konico nastavka za vialo.
5. V vialo dodamo vehikel, tako da brizgin bat počasi potisnemo navzdol, da preprečimo penjenje.
6. Injekcijsko brizgo pustimo pritrjeno na nastavek za vialo in raztopino rekonstituiramo z rahlim vrtenjem vialo in brizge.
7. Rekonstituirana raztopina za injiciranje je brezbarvna do blede rumena, prozorna raztopina. Uporabiti smemo samo prozorno raztopino, ki ne vsebuje vidnih delcev.
8. Tik preden raztopino injiciramo, obrnemo vialo s pritrjeno brizgo tako, da je brizga pod njo.
9. V brizgo prenesemo ustrezen volumen rekonstituirane raztopine zdravila Metalyse, določen glede na bolnikovo telesno maso.
10. Brizgo odvijemo z nastavka za vialo.
11. Zdravilo Metalyse smemo dajati skozi že vstavljen intravenski kateter samo v 9 mg/ml (0,9 -%) raztopini natrijevega klorida. V raztopino za injiciranje ne smemo dodajati drugih zdravil.
12. Zdravilo Metalyse injiciramo bolniku intravensko v 10 sekundah. Ne smemo ga injicirati v venski kanal, v katerem je glukoza, saj je zdravilo Metalyse inkompatibilno z raztopino glukoze.
13. Kateter moramo po injiciranju zdravila Metalyse izprati, da zagotovimo pravilno dostavo zdravila.
14. Neuporabljeni rekonstituirani raztopino moramo zavreči.

Za rekonstitucijo raztopine lahko namesto priloženega nastavka za vialo uporabite iglo.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Metalyse 8000 enot (40 mg) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

EU/1/00/169/005

Metalyse 10 000 enot (50 mg) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

EU/1/00/169/006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. februar 2001

Datum zadnjega podaljšanja: 23. februar 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Metalyse 5000 enot (25 mg) prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Metalyse 5000 enot (25 mg) prašek za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 5000 enot (25 mg) tenekteplaze.

Rekonstituirana raztopina vsebuje 1000 enot (5 mg) tenekteplaze v 1 ml.

Jakost tenekteplaze je izražena v enotah (E), ki so določene s specifičnim referenčnim standardom za tenekteplazo in niso primerljive z enotami, ki jih uporabljamo za druge trombolitike.

Tenekteplaza je za fibrin specifični aktivator plazminogena, izdelan na liniji ovarijskih celic kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za injiciranje.

Prašek je bele do skoraj bele barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Metalyse je pri odraslih indicirano za trombolitično zdravljenje akutne ishemične kapi v 4,5 ure od zadnjega znanega normalnega počutja in po izključitvi intrakranialne krvavitve.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Metalyse morajo predpisati zdravniki, ki imajo izkušnje z nevrovaskularno oskrbo in s trombolitičnim zdravljenjem, na voljo pa morajo imeti tudi opremo za njegovo spremljanje, glejte poglavje 4.4.

Zdravljenje z zdravilom Metalyse moramo začeti čim prej oziroma najpozneje v 4,5 ure po zadnjem znanem normalnem počutju in po izključitvi intrakranialne krvavitve z ustreznimi tehnikami slikanja, glejte poglavje 4.4. Učinek zdravljenja je odvisen od časa, zato zgodnje zdravljenje poveča verjetnost ugodnega izida.

Ustrezen odmerek tenekteplaze je treba izbrati skrbno in v skladu z indikacijo. Odmerek tenekteplaze po 25 mg je namenjen samo za uporabo pri akutni ishemični kapi.

Odmerjanje zdravila Metalyse določimo glede na telesno maso. Največji enkratni odmerek za indikacijo akutne ishemične kapi je 5000 enot (25 mg tenekteplaze). Zaradi omejene razpoložljivosti podatkov je treba pri bolnikih s telesno maso 50 kg ali manj skrbno oceniti razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja s tenekteplazo. Volumen, ki je potreben za pravilen skupni odmerek, lahko izračunamo po naslednji shemi:

Bolnikova telesna masa (kg)	Tenekteplaza (E)	Tenekteplaza (mg)	Ustrezen volumen rekonstituirane raztopine (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 podrobnejše informacije glejte poglavje 6.6: Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Starejši (> 80 let)

Starejšim (> 80 let) je treba zdravilo Metalyse zaradi večjega tveganja za pojav krvavitve dajati previdno (glejte podatke o krvavitvah v poglavju 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Metalyse pri otrocih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Dodatno zdravljenje

Varnosti in učinkovitosti tega režima s sočasnim dajanjem heparina ali zaviralcev agregacije trombocitov, kot je acetilsalicilna kislina, v prvih 24 urah po zdravljenju z zdravilom Metalyse nista bili dovolj dobro raziskani. Zato se je treba sočasnemu dajanju intravenskega heparina ali zaviralcev agregacije trombocitov, kot je acetilsalicilna kislina, v prvih 24 urah po zdravljenju z zdravilom Metalyse izogibati zaradi povečanega tveganja za krvavitve.

Če je potreben heparin za druge indikacije, odmerek ne sme preseči 10 000 i.e. na dan, dati pa ga je treba subkutano.

Način uporabe

Rekonstituirano raztopino je treba dati intravensko in je namenjena za takojšnjo uporabo. Rekonstituirana raztopina je bistra in brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina.

Potreben odmerek vnašamo z enim intravenskim bolusom v približno 5 do 10 sekundah.

Viale po 40-mg in 50-mg tenekteplaze niso namenjene za uporabo pri akutni ishemični kapi. Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na gentamicin (ostanek v sledih iz proizvodnega postopka).

Zdravilo Metalyse je kontraindicirano še pri naslednjih stanjih, saj je trombolitično zdravljenje povezano s tveganjem krvavitve:

- hujša obstoječa motnja krvavitve ali takšna motnja v preteklih 6 mesecih,
- bolniki z učinkovito antikoagulacijo (npr. INR > 1,3) (glejte poglavje 4.4, podpoglavje »Krvavitev«),
- znana anamneza intrakranialne krvavitve ali sum nanjo,
- simptomi, ki kažejo na subarahnoidno krvavitev, tudi če je izvid CT normalen;

- huda možganska kap, ocenjena klinično (npr. NIHSS > 25) in/ali z ustreznimi slikovnimi tehnikami;
- akutna ishemična možganska kap brez nevrološkega deficita, ki povzroča invalidnost, ali simptomi, ki se hitro izboljšujejo pred začetkom injiciranja;
- poškodba osrednjega živčnega sistema v anamnezi (npr. novotvorba, aneurizma, intrakranialna ali spinalna operacija),
- znana hemoragična diateza,
- huda nenadzorovana arterijska hipertenzija,
- večja operacija, biopsija parenhimskega organa ali večja travma v zadnjih dveh mesecih;
- nedavna poškodba glave ali lobanje,
- podaljšana kardiopulmonalna reanimacija (> 2 minuti) v preteklih 2 tednih,
- akutni perikarditis in/ali subakutni bakterijski endokarditis,
- akutni pankreatitis,
- hude motnje delovanja jeter, kot so jetrna odpoved, ciroza, portalna hipertenzija (varice v požiralniku) in aktivni hepatitis;
- aktivni peptični ulkus,
- arterijska aneurizma in znana arterijska ali venska nepravilnost,
- novotvorba s povečanim tveganjem krvavitve,
- simptomi ishemičnega napada, ki se začnejo več kot 4,5 ure pred injiciranjem, ali simptomi za katere čas začetka ni znan in so se morda začeli pred več kot 4,5 ure;
- epileptični napad ob začetku možganske kapi,
- uporaba heparina v zadnjih 48 urah in tromboplastinski čas, ki presega zgornjo mejo normale za laboratorij;
- bolniki z morebitno anamnezo predhodne možganske kapi in sočasne sladkorne bolezni,
- predhodna možganska kap v zadnjih treh mesecih,
- število trombocitov pod 100 000/mm³,
- sistolični krvni tlak > 185 mmHg ali diastolični krvni tlak > 110 mmHg ali agresivno zdravljenje (intravenska farmakoterapija), potrebno za znižanje krvnega tlaka do teh mejnih vrednosti;
- glukoza v krvi < 50 mg/dl ali > 400 mg/dl (< 2,8 mM ali > 22,2 mM).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Pri trombolitičnem zdravljenju je potrebno ustrezno spremljanje. Zdravilo Metalyse se lahko uporablja samo pod nadzorom in spremljanjem zdravnikov, ki so usposobljeni in izkušeni na področju nevrovaskularne oskrbe in uporabe trombolitičnega zdravljenja ter imajo opremo za spremljanje med njihovo uporabo. Za potrditev indikacije za zdravljenje so primerni diagnostični ukrepi na daljavo, glejte poglavji 4.1 in 4.2.

Krvavitev

Med zdravljenjem s tenekteplazo je najpogostnejši zaplet krvavitev. Sočasno dajanje drugih učinkovin, ki vplivajo na strjevanje krvi ali delovanje trombocitov (npr. heparina) lahko poveča nevarnost krvavitve, glejte poglavji 4.2 in 4.3. Ker se med zdravljenjem s tenekteplazo fibrin raztaplja, lahko pride do krvavitve na mestu nedavne punkcije. Zato moramo med trombolitičnim zdravljenjem pozorno nadzorovati vsa mesta, kjer bi lahko prišlo do krvavitve (tudi mesto vstavitve katetra, arterijske in venske punkcije, kirurškega reza in vboda igle). Med zdravljenjem s tenekteplazo se je treba izogibati uporabi togih katetrov, intramuskularnih injekcij in vseh ukrepov, ki niso nujno potrebni.

Če se pojavi huda krvavitev, zlasti možganska, moramo nemudoma ukiniti sočasno zdravljenje s heparinom. Če je bolnik prejel heparin v 4 urah pred krvavitvijo, je treba presoditi o dajanju

protamina. Pri redkih bolnikih, ki se na te konservativne ukrepe ne odzovejo, je indicirana razumna uporaba transfuzijskih pripravkov. Presoditi je treba o transfuziji krioprecipitata, sveže zamrznjene plazme in trombocitov in po vsaki transfuziji bolnikovo stanje ponovno oceniti s klinično in laboratorijsko preiskavo. Z infuzijo krioprecipitata poskušamo doseči ciljno raven fibrinogena 1 g/l. Kot zadnja možnost so na voljo antifibrinolitiki.

Pri naslednjih stanjih je lahko tveganost zdravljenja s tenekteplazo povečana, zato moramo o njegovi uvedbi presoditi glede na pričakovano korist:

- nedavno prejeta intramuskularna injekcija ali manjše nedavne poškodbe, punkcija velikih žil ali masaža srca za oživljanje;
- bolezni s povečanim tveganjem za krvavitev, ki niso navedene v poglavju 4.3;
- majhna telesna masa (< 60 kg),
- bolniki, ki prejemajo peroralne antikoagulate: O uporabi zdravila Metalyse je treba presoditi, če ustrezni preizkus/(i) ne pokaže/(jo) klinično pomembne aktivnosti na koagulacijski sistem (npr. $INR \leq 1,3$ za antagoniste vitamina K ali drug/(i) relevanten/(ni) preizkus/(i) za druge peroralne antikoagulate znotraj območja ustreznih zgornjih normalnih vrednosti), glejte poglavje 4.3.

Intracerebralna krvavitev je glavni neželeni učinek pri zdravljenju akutne ishemične kapi (do 19 % bolnikov brez morebitnega povečanja splošne obolevnosti ali smrtnosti).

Pri uporabi zdravila Metalyse se lahko poveča tveganje za intrakranialno krvavitev pri bolnikih z akutno ishemično kapjo.

To velja predvsem v naslednjih primerih:

- vse situacije, ki vključujejo visoko tveganje za krvavitev, vključno z naštetimi v poglavju 4.3;
- če je od zadnjega znanega normalnega počutja do zdravljenja minilo veliko časa. Zato z uporabo zdravila Metalyse ne smemo odlašati;
- bolniki, ki so se predhodno zdravili z acetilsalicilno kislino, imajo lahko večje tveganje za intracerebralno krvavitev, predvsem če odlašamo z zdravljenjem z zdravilom Metalyse;
- v primerjavi z mlajšimi bolniki imajo lahko bolniki višje starosti (nad 80 let) ne glede na zdravljenje nekoliko slabši izid in imajo lahko povečano tveganje za intracerebralno krvavitev v primeru trombolize. Na splošno je razmerje med koristmi in tveganji trombolize tudi pri bolnikih višje starosti ugodno. Pri bolnikih z akutno ishemično kapjo je treba trombolizo oceniti na podlagi razmerja med koristmi in tveganji pri posamezniku.

Zdravljenja ne smemo začeti pozneje kot 4,5 ure po zadnjem znanem normalnem počutju zaradi neugodnega razmerja med koristmi in tveganji na podlagi naslednjega:

- pozitivni učinki zdravljenja se sčasoma zmanjšajo,
- predvsem pri bolnikih s predhodnim zdravljenjem z acetilsalicilno kislino se stopnja smrtnosti povečuje,
- povečano tveganje za simptomatsko krvavitev.

Spremljanje krvnega tlaka

Spremljanje krvnega tlaka je potrebno do 24 ur po zdravljenju s tenekteplazo; intravensko antihipertenzivno zdravljenje je priporočljivo, če je sistolični krvni tlak > 180 mmHg ali diastolični krvni tlak > 105 mmHg.

Posebne skupine z zmanjšanim razmerjem med koristmi in tveganji

Razmerje med koristmi in tveganji je manj ugodno pri bolnikih, ki so že imeli predhodno možgansko kap, ali pri tistih, ki imajo znano nenadzorovano sladkorno bolezen, čeprav je tudi pri teh bolnikih še vedno ugodno.

Pri bolnikih, pri katerih se pojavi kap, se verjetnost ugodnega izida zmanjšuje s podaljševanjem časa od pojava simptomov do začetka trombolitičnega zdravljenja, starostjo, jakostjo kapi in povečanimi

koncentracijami glukoze v krvi ob sprejemu, medtem ko se verjetnost hude invalidnosti in smrti ali simptomatske intrakranialne krvavitve povečuje ne glede na zdravljenje.

Možganski edem

Reperfuzija ishemičnega predela lahko sproži možganski edem na območju infarkta.

Preobčutljivost/ponovno dajanje

Imunsko posredovane preobčutljivostne reakcije, povezane z uporabo zdravila Metalyse lahko povzroči učinkovina tenekteplaza, gentamicin (ostanek v sledih iz proizvodnega postopka) ali katera koli pomožna snov, glejte poglavji 4.3 in 6.1.

Po zdravljenju niso zasledili trajnega nastajanja protiteles proti molekuli tenekteplaze. Vendar ni sistematičnih izkušenj s ponovnim dajanjem tenekteplaze. Prav tako obstaja tveganje za preobčutljivostne reakcije, posredovane z neimunološkim mehanizmom.

Angioedem je najbolj pogosta preobčutljivostna reakcija, o kateri so poročali pri zdravilu Metalyse. Tveganje se lahko poveča pri indikaciji akutne ishemične kapi in/ali pri sočasnem zdravljenju z zaviralci ACE. Bolnike, ki se zdravijo z zdravilom Metalyse, je treba spremljati za angioedem med dajanjem in do 24 ur po dajanju.

Če se pojavi huda preobčutljivostna reakcija (npr. angioedem), je treba hitro uvesti ustrezno zdravljenje. To lahko vključuje intubacijo.

Pediatrična populacija

Podatki o varnosti in učinkovitosti zdravila Metalyse pri otrocih, mlajših od 18 let, niso na voljo. Zato uporabe zdravila Metalyse pri otrocih, mlajših od 18 let, ne priporočamo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Z zdravilom Metalyse in zdravili, ki jih običajno dajemo bolnikom z akutno ishemično kapjo, niso izvedli uradnih študij medsebojnega delovanja.

Zdravila, ki vplivajo na strjevanje krvi/delovanje trombocitov

Zdravila, ki vplivajo na strjevanje krvi, ali tista, ki spremenijo delovanje trombocitov, lahko povečajo tveganje krvavitve pred zdravljenjem s tenekteplazo ter med njim in po njem, zato se jim je treba v prvih 24 urah po zdravljenju akutne ishemične kapi izogibati, glejte poglavje 4.3.

Zaviralci ACE

Sočasno zdravljenje z zaviralci ACE lahko poveča tveganje za pojav preobčutljivostne reakcije, glejte poglavje 4.4.

Objavljena akademska randomizirana preskušanja, ki so vključevala več kot 2000 bolnikov, ki so se zdravili s tenekteplazo, niso pokazala morebitnih klinično pomembnih interakcij z drugimi zdravili, ki se pogosto uporabljajo pri bolnikih z akutno ishemično kapjo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi zdravila Metalyse pri nosečnicah so omejeni.

Neklinični podatki o tenekteplazi so pokazali krvavitev in sekundarno umrljivost samic zaradi znanega farmakološkega delovanja učinkovine ter v nekaj primerih splav in resorpcijo plodu (te učinke so opazili samo pri ponovljenih odmerkih).

Tenekteplaza ne velja za teratogeno učinkovino (glejte poglavje 5.3).

Med nosečnostjo je treba o koristi zdravljenja presoditi glede na možno tveganje.

Dojenje

Ni znano, ali se tenekteplaza izloča v materino mleko.

Zdravilo Metalyse je treba pri doječih materah uporabljati previdno in razmisliti, ali je v prvih 24 urah po uporabi zdravila Metalyse treba prekiniti dojenje.

Plodnost

Za tenekteplazo (zdravilo Metalyse) ni na voljo kliničnih podatkov ali nekliničnih raziskav o plodnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti zdravila

Krvavitev je pri uporabi tenekteplaze najbolj pogost neželeni učinek. Lahko se pojavi kot površinska krvavitev na mestu injekcije ali kjer koli v telesu ali telesnih votlinah.

Pri bolnikih z resnimi krvavitvami v anamnezi poročajo o smrtnem izidu in trajni invalidnosti.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti in organskih sistemih. Skupine pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Razen pojava reperfuzijskih aritmij kot neželenega učinka zdravila pri indikaciji akutnega miokardnega infarkta in pogostnosti reperfuzijskih aritmij kot neželenega učinka zdravila pri indikaciji akutne ishemične kapi, ni zdravstvenega razloga, zaradi katerega bi sklepali, da je varnostni profil zdravila Metalyse pri indikaciji akutne ishemične kapi drugačen od profila pri indikaciji akutnega miokardnega infarkta.

Preglednica 1 navaja podatke o pogostnosti neželenih učinkov.

Organski sistem	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	
redki	anafilaktoidna reakcija (vključno z izpuščajem, urtikarijo, bronhospazmom, otekanjem grla)
Bolezni živčevja	
zelo pogosti	intrakranialna krvavitev (na primer možganska krvavitev, možganski hematoma, hemoragična možganska kap, hemoragična transformacija kapi, intrakranialni hematoma, subarahnoidna krvavitev), tudi povezani simptomi, kot so somnolenca, afazija, hemipareza, konvulzija
Očesne bolezni	
občasni	očesna krvavitev
Srčne bolezni	
redki	krvavitev v osrčnik
Žilne bolezni	
zelo pogosti	krvavitev
redki	embolija (trombotična embolija)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
pogosti	epistaksa
redki	pljučna krvavitev
Bolezni prebavil	
pogosti	krvavitev v prebavilih (na primer krvavitev v želodcu, iz želodčne razjede, zadnjika, hematemeza, melena, krvavitev v ustih)
občasni	retroperitonealna krvavitev (na primer retroperitonealni hematoma)
neznana	siljenje na bruhanje, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	
pogosti	ekhimoza
Bolezni sečil	
pogosti	krvavitev v sečilih in rodilih (na primer hematurija, krvavitev v sečevodu)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	krvavitev na mestu vboda, krvavitev na mestu punkcije
Preiskave	
redki	znižanje krvnega tlaka
neznana	povečanje telesne temperature
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	
neznana	maščobna embolija, ki ima lahko posledice v prizadetih organih
Kirurški in zdravstveni posegi	
neznana	transfuzija

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden [v Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Prevelik odmerek poveča nevarnost krvavitve.

Zdravljenje

V primeru hude krvavitve pride v poštev nadomestno zdravljenje (plazma, trombociti), glej tudi poglavje 4.4.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki, encimi; oznaka ATC: B01A D11

Mehanizem delovanja

Tenekteplaza je rekombinantni, za fibrin specifični aktivator plazminogena, pridobljen iz naravnega tkivnega aktivatorja plazminogena (t-PA) z modifikacijami proteinske strukture na treh mestih. Veže se na fibrinsko sestavino krvnega strdka in selektivno pretvori v strdku vezani plazminogen v plazmin, ki razgradi fibrin v strdku. Tenekteplaza je s svojim endogenim zaviralcem (PAI-1) bolj specifična za fibrin in odpornjša na inaktivacijo v primerjavi z naravnim t-PA.

Farmakodinamični učinki

Po dajanju tenekteplaze so zasledili od velikosti odmerka odvisno porabo antiplazmina α_2 (zaviralca plazmina tekoče faze) s posledičnim povečanjem sistemskega nastajanja plazmina. To opažanje je v skladu s predvidenim učinkom aktivacije plazminogena. V primerjalnih raziskavah se je pri bolnikih, ki so jih zdravili z največjim odmerkom tenekteplaze (10 000 E, kar ustreza 50 mg), raven fibrinogena zmanjšala za manj kot 15 % in plazminogena za manj kot 25 %, alteplaza pa je povzročila približno 50-odstotno zmanjšanje ravni fibrinogena in plazminogena. Po 30 dneh niso zasledili klinično pomembnega nastajanja protiteles.

Klinična učinkovitost in varnost

Študija AcT

Preskušanje alteplaze v primerjavi s tenekteplazo (AcT – Alteplase Compared to Tenecteplase) je bilo zasnovano kot pragmatično, prospektivno, randomizirano, nadzorovano, odprto preskušanje na podlagi registra, s slepo oceno opazovanega dogodka, za preučevanje intravenske uporabe tenekteplaze v primerjavi z intravensko uporabo alteplaze, s katerim so želeli dokazati, da je tenekteplaza neinferiorna alteplazi, ki je sicer primerna za intravensko trombolizo v skladu s trenutnimi smernicami, pri bolnikih z akutno ishemično kapjo v obdobju 4,5 ur od zadnjega znanega normalnega počutja. Preskušanje je doseglo svoj primarni izid in pokazalo neinferiornost s tenekteplazo 0,25 mg/kg (največ 25 mg) v primerjavi z alteplazo 0,9 mg/kg (največ 90 mg): 296 (36,9 %) od 802 bolnikov v skupini s tenekteplazo in 266 (34,8 %) od 765 bolnikov v skupini z alteplazo je imelo oceno mRS od 0-1 na 90-120. dan (neprikladna razlika v tveganju 2,1 % [95-odstotni IZ; -2,6 do 6,9]). Rezultati pri populacijah mITT in mPP so bili podobni.

Ključni varnostni izidi so bili simptomatska intracerebralna krvavitev, orolingvalni angioedem in ekstrakranialna krvavitev, zaradi katere je potrebna transfuzija krvi, vse v obdobju 24 ur od trombolitičnega zdravljenja, in 90-dnevna smrtnost iz vseh razlogov.

Pomembnih razlik v stopnji simptomatske intracerebralne krvavitve v obdobju 24 ur ni bilo. Stopnje slikovno določene intrakranialne krvavitve (ocenjene slepo glede na stanje simptomov in dodelitev zdravljenja) niso pokazale razlik med obema skupinama, slikovno določene stopnje parenhimskega hematoma tipa 2 (tj. hematoma, kjer je krvavitev ≥ 30 % območja infarkta z očitnim masnim učinkom) pa so bile podobne opaženim stopnjam simptomatske intracerebralne krvavitve v preskušanju. Pomembnih razlik v stopnji 90-dnevne smrtnosti v obdobju 90 dni po zdravljenju ni bilo. Orolingvalni

angioedem in periferna krvavitev, zaradi katere je bila potrebna transfuzija krvi, sta bila redka in podobna pri obeh skupinah (glejte preglednico 2).

Preglednica 2. Pojavnost ključnih varnostnih izidov v skupini s tenekteplazo oz. alteplazo.

	Skupina s tenekteplazo	Skupina z alteplazo	Razlika v tveganju (95-odstotni IZ)
Simptomatska intracerebralna krvavitev v obdobju 24 ur	27/800 (3,4 %)	24/763 (3,2 %)	0,2 (od -1,5 do 2,0)
Slikovno opredeljena intrakranialna krvavitev	154/800 (19,3 %)	157/763 (20,6 %)	-1,3 (od -5,3 do 2,6)
Ekstrakranialna krvavitev, zaradi katere so potrebne transfuzije krvi	6/800 (0,8 %)	6/763 (0,8 %)	0,0 (od -0,9 do 0,8)
Smrt v obdobju 90 dni od randomizacije (n = 1554)	122/796 (15,3 %)	117/758 (15,4 %)	-0,1 (od -3,7 do 3,5)
Orolingvalni angioedem	9/800 (1,1 %)	9/763 (1,2 %)	-0,1 (od -1,1 do 1,0)
Parenhimski hematoma tipa 2 (hematom, kjer je krvavitev \geq 30 % območja infarkta z očitnim masnim učinkom)	21/800 (2,6 %)	18/763 (2,4 %)	0,3 (od -1,3 do 1,8)

Študija EXTEND-IA TNK

Študija EXTEND-IA TNK je bila zasnovana za oceno, ali je tenekteplaza neinferiorna alteplazi pri doseganju reperfuzije ob začetnem angiogramu, ko se da v obdobju 4,5 ure od pojava ishemične kapi pri bolnikih, pri katerih je načrtovano endovaskularno zdravljenje.

Bolniki z ishemično kapjo, ki so imeli okluzijo notranje karotide, bazilarne ali srednje možganske arterije in ki so bili primerni za izvedbo trombektomije, so bili randomizirani za prejemanje tenekteplaze 0,25 mg/kg ali alteplaze 0,9 mg/kg v obdobju 4,5 ure po pojavu simptomov. V vsaki skupini zdravljenja je bil 101 bolnik. Primarni izid je bila več kot 50-odstotna reperfuzija v prizadetem ishemičnem predelu ali odsotnost strdka, ki ga je mogoče odstraniti, v času začetnega angiografskega pregleda. Preizkusili so neinferiornost tenekteplaze, nato pa še superiornost.

Primarni izid se je pojavil pri 22 % bolnikov, zdravljenih s tenekteplazo, v primerjavi z 10 % bolnikov, zdravljenih z alteplazo (razlika v pojavnosti, 12 %; 95-odstotni IZ 2, 21; razmerje pojavnosti, 2,2; 95-odstotni IZ 1,1, 4,4).

Sekundarni izidi so vključevali oceno mRS po 90 dneh.

Delež mRS 0-1 na 90. dan je bil v skupini s tenekteplazo 51 %, v skupini z alteplazo pa 43 % (prilagojeno razmerje pojavnosti, 1,2; 95-odstotni IZ 0,9 do 1,6).

Simptomatska intrakranialna krvavitev se je pojavila pri 1 % bolnikov v posamezni skupini. V skupini s tenekteplazo je bilo 10 primerov smrti (10 %), v skupini z alteplazo pa 18 (18 %), kar v predhodno določeni analizi logistične regresije ni bilo pomembno. Večina primerov smrti je bila povezana z napredovanjem večje kapi (9 v skupini s tenekteplazo in 14 v skupini z alteplazo). Tenekteplaza 0,25 mg/kg je pokazala podoben varnostni profil v primerjavi z alteplazo 0,9 mg/kg.

V več neintervencijskih študijah so primerjali tenekteplazo (0,25 mg/kg) v primerjavi z alteplazo (0,9 mg/kg) pri akutni ishemični kapi z okluzijo velikih žil ali brez nje v obdobju 4,5 ure po pojavu simptomov. V teh opazovalnih študijah so poročali o prilagojenih ocenah (ali ujemanju rezultatov nagnjenosti), vključenih pri skupno > 2900 bolnikih z akutno ishemično kapjo (iz študij z več kot 100 bolniki, zdravljenimi s tenekteplazo), in o dosledno podobnem profilu varnosti in učinkovitosti tenekteplaze v primerjavi z alteplazo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Tenekteplaza je rekombinantni protein za intravensko uporabo, ki aktivira plazminogen. Po intravenskem bolusu 30 mg tenekteplaze je bila pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom začetna ocena koncentracije tenekteplaze v plazmi $6,45 \pm 3,60 \mu\text{g/ml}$ (srednja vrednost \pm SD). Faza porazdelitve je $31 \% \pm 22 \%$ do $69 \% \pm 15 \%$ (srednja vrednost \pm SD) skupne AUC po dajanju odmerkov v razponu 5 do 50 mg.

Podatki o tkivni porazdelitvi izvirajo iz raziskav z radioaktivno označeno tenekteplazo pri podganah. Poglavitni organ, v katerega se je razporejala tenekteplaza, so bila jetra. Ni znano, če in v kakšnem obsegu se tenekteplaza pri človeku veže na beljakovine v plazmi. Srednji čas zadrževanja v telesu je približno 1 ura, srednja (\pm SD) volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (Vss) pa $6,3 \pm 2,1$ do $15 \pm 7,1$.

Biotransformacija

Tenekteplaza se iz obtoka izloča z vezavo na specifične receptorje v jetrih, čemur sledi katabolična razgradnja v majhne peptide. Vezava na receptorje v jetrih pa je manjša kot pri naravnem t-PA, zato je razpolovna doba daljša.

Izločanje

Po enkratni intravenski bolusni injekciji tenekteplaze se pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom antigen tenekteplaze iz plazme izloča v dveh fazah. V terapevtskem razponu odmerkov očistek tenekteplaze ni odvisen od velikosti odmerka. Začetna, prevladujoča razpolovna doba je $24 \pm 5,5$ (srednja vrednost \pm SD) minut, kar je petkrat dlje kot pri naravnem t-PA. Končna razpolovna doba je 129 ± 87 minut, očistek iz plazme pa 119 ± 49 ml/min.

Pri večji telesni masi je bil očistek tenekteplaze zmerno večji, pri večji starosti pa nekoliko manjši. Pri ženskah je očistek na splošno manjši kot pri moških, kar lahko pojasnimo z njihovo na splošno manjšo telesno maso.

Linearnost/nelinearnost

Analiza linearnosti odmerka, ki je temeljila na AUC, je kazala, da ima tenekteplaza nelinearno farmakokinetiko v preskušnem razponu odmerkov, to je 5 do 50 mg.

Ledvična in jetrna okvara

Ker se tenekteplaza izloča skozi jetra, ledvična disfunkcija predvidoma ne vpliva na njeno farmakokinetiko. Tako kažejo tudi podatki iz raziskav na živalih. Toda vpliva ledvične in jetrne disfunkcije na farmakokinetiko tenekteplaze pri ljudeh niso posebej raziskali. Zato o prilagoditvi odmerka tenekteplaze za bolnike z jetrno ali hudo ledvično insuficienco ni priporočil.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Enkratni intravenski odmerki so pri podganah, kuncih in psih povzročili le od velikosti odmerka odvisne reverzibilne spremembe parametrov strjevanja krvi z lokalnimi krvavitvami na mestu injiciranja, kar so ocenili kot posledico farmakodinamičnega učinka tenekteplaze. Raziskave o toksičnosti večkratnih odmerkov so pri podganah in psih potrdile opisane učinke, vendar je nastajanje protiteles proti človeškemu proteinu tenekteplazi, ki je povzročilo anafilaksijo, trajanje raziskav omejevalo na 2 tedna.

Farmakološki podatki o varnosti pri opicah vrste cynomolgus so pokazali zmanjšanje krvnega tlaka in prehodne motnje na izvidu EKG, ki pa so se pojavili samo ob odmerkih, veliko večjih od klinično

uporabljenih.

Glede na indikacijo in uporabo enkratnih odmerkov pri človeku so raziskave o toksičnih učinkih na reproduktivno funkcijo izvajali samo pri kuncih kot občutljivi živalski vrsti. Tenekteplaza je povzročila pogin celotnega zaroda v sredini embrionalnega razvoja. Če so tenekteplazo dajali v srednjem in poznem obdobju embrionalnega razvoja, se je pri samicah dan po prvem odmerku pojavila krvavitev iz nožnice. Sekundarno umrljivost so zasledili 1 do 2 dni pozneje. O plodovem razvoju ni na voljo podatkov.

Mutagenosti in kancerogenosti pri tej skupini rekombinantnih proteinov ne pričakujemo, zato raziskave o genotoksičnosti in kancerogenosti niso bile potrebne.

Po intravenskem, intraarterijskem ali paravenskem dajanju končnega pripravka tenekteplaze niso zasledili lokalnega dražečega učinka na žile.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

arginin
fosforjeva (V) kislina, koncentrirana
polisorbat 20
ostanek v sledih iz proizvodnega postopka: gentamicin

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo Metalyse je inkompatibilno z infuzijsko raztopino glukoze.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo

3 leta

Rekonstituirana raztopina

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je preverjena za čas do 24 ur pri 2-8 °C in do 8 ur pri 30 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba rekonstituirano raztopino takoj uporabiti. Če ni uporabljena takoj, je za čas in pogoje shranjevanja do uporabe odgovoren uporabnik in običajno ne smejo biti daljši od 24 ur, pri temperaturi 2 °C do 8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Metalyse 5000 enot (25 mg) prašek za raztopino za injiciranje

Prozorna steklena viala po 10 ml z obloženim (B2-44) sivim gumijastim zamaškom in objemno zaporko, napolnjeno s praškom za raztopino za injiciranje. Ena viala vsebuje 25 mg tenekteplaze.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo Metalyse moramo rekonstituirati tako, da s pomočjo igle in brizge (ni priložena v paketu) dodamo 5 ml sterilne vode za injekcije v vialo s praškom za raztopino za injiciranje.

1. Z vialo snamemo objemno zaporko.
2. Napolnimo brizgo s 5 ml sterilne vode za injekcije in zamašek vialo v sredini prebodemo z iglo.
3. V vialo dodamo sterilno vodo za injekcije, tako da bat brizge počasi potisnemo navzdol, da preprečimo penjenje.
4. Injekcijsko brizgo pustimo pritrjeno na vialo in raztopino rekonstituiramo z rahlim vrtenjem vialo in brizge.
5. Rekonstituirana raztopina za injiciranje je brezbarvna do blede rumena, prozorna raztopina. Uporabiti smemo samo prozorno raztopino, ki ne vsebuje vidnih delcev.
6. Tik preden raztopino injiciramo, obrnemo vialo s pritrjeno brizgo tako, da je brizga pod njo.
7. V brizgo prenesemo ustrezen volumen rekonstituirane raztopine zdravila Metalyse, določen glede na bolnikovo telesno maso.

Bolnikova telesna masa (kg)	Volumen rekonstituirane raztopine (ml)	Tenekteplaza (E)	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. Zdravilo Metalyse smemo dajati skozi že vstavljen intravenski kateter samo v 9 mg/ml (0,9-%) raztopini natrijevega klorida. V raztopino za injiciranje ne smemo dodajati drugih zdravil.
9. Zdravilo Metalyse injiciramo bolniku intravensko v 5 do 10 sekundah. Ne smemo ga injicirati v venski kanal, v katerem je glukoza, saj je zdravilo Metalyse inkompatibilno z raztopino glukoze.
10. Kateter moramo po injiciranju zdravila Metalyse izprati, da zagotovimo pravilno dostavo zdravila.
11. Neuporabljeno rekonstituirano raztopino moramo zavreči.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/00/169/007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. februar 2001

Datum zadnjega podaljšanja: 23. februar 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Metalyse 8000 enot (40 mg)
prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
tenekteplaza

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 8000 enot (40 mg) tenekteplaze.
Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 8 ml vehikla.
Rekonstituirana raztopina vsebuje 1000 enot (5 mg) tenekteplaze v 1 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Prašek: arginin, koncentrirana fosforjeva (V) kislina, polisorbit 20
Ostanek v sledih iz proizvodnega postopka: gentamicin.
Vehikel: voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

1 viala praška za raztopino za injiciranje
1 napolnjena injekcijska brizga z vehiklom
1 sterilni nastavek za vialo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba po rekonstituciji z 8 ml vehikla

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Natančno upoštevajte navodila za uporabo. Zaradi neupoštevanja navodil se lahko zgodi, da boste odmerili večji odmerek zdravila Metalyse, kot je potreben.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/00/169/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

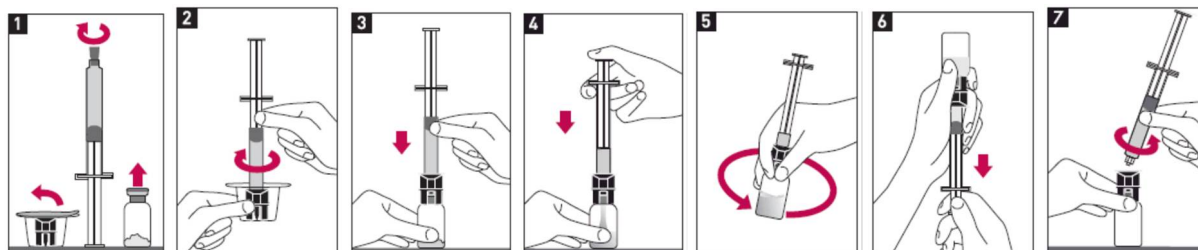
Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

Podatki, ki morajo biti navedeni na notranji strani pokrova škatle v obliki piktograma

Navodilo za uporabo



1 Odpremo zgornji del nastavka za vialo. Snamemo zaporko s konice brizge. Z vialo snamemo tesnilno zaporko.

2 Napolnjeno brizgo čvrsto privijemo v nastavek za vialo.

3 Zamašek vialo v sredini prebodemo s konico nastavka za vialo.

4 Dodamo vodo za injekcije, tako da brizgin bat počasi potisnemo navzdol, da preprečimo penjenje.

- 5 Injekcijsko brizgo pustimo pritrjeno na vialo in raztopino rekonstituiramo z rahlim vrtenjem vialo in brizge.
- 6 Obrnemo vialo/brizgo in prenesemo ustrezen volumen raztopine v brizgo v skladu z navodili za odmerjanje.
- 7 Brizgo odvijemo z nastavka za vialo. Raztopina je sedaj pripravljena za i.v. bolusno injekcijo.

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA VIALI****1. IME ZDRAVILA**

Metalyse 8000 enot (40 mg)
prašek za raztopino za injiciranje
tenekteplaza

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 8000 enot (40 mg) tenekteplaze.
Rekonstituirana raztopina vsebuje 1000 enot (5 mg) tenekteplaze v 1 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

arginin, koncentrirana fosforjeva (V) kislina, polisorbit 20
Ostanek v sledih iz proizvodnega postopka: gentamicin.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za injiciranje

1 viala praška za raztopino za injiciranje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

i.v. po rekonstituciji z 8 ml vehikla

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/00/169/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA BRIZGI ZA VEHIKEL

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vehikel za Metalyse 8000 enot (40 mg), intravenska uporaba po rekonstituciji

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

8 ml vode za injekcije

6. DRUGI PODATKI

Po rekonstituciji, za bolnika telesne mase (kg):

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Metalyse 10 000 enot (50 mg)
prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
tenekteplaza

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 10 000 enot (50 mg) tenekteplaze.
Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 10 ml vehikla.
Rekonstituirana raztopina vsebuje 1000 enot (5 mg) tenekteplaze v 1 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Prašek: arginin, koncentrirana fosforjeva (V) kislina, polisorbit 20
Ostanek v sledih iz proizvodnega postopka: gentamicin.
Vehikel: voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

1 viala praška za raztopino za injiciranje
1 napolnjena injekcijska brizga z vehiklom
1 sterilni nastavek za vialo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba po rekonstituciji z 10 ml vehikla

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Natančno upoštevajte navodila za uporabo. Zaradi neupoštevanja navodil se lahko zgodi, da boste odmerili večji odmerek zdravila Metalyse, kot je potreben.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/00/169/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

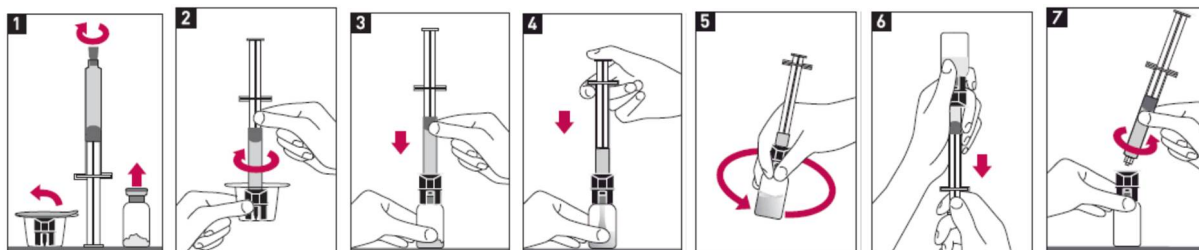
Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

Podatki, ki morajo biti navedeni na notranji strani pokrova škatle v obliki piktograma

Navodilo za uporabo



1 Odpremo zgornji del nastavka za vialo. Snamemo zaporko s konice brizge. Z viale snamemo tesnilno zaporko.

2 Napolnjeno brizgo čvrsto privijemo v nastavek za vialo.

3 Zamašek vialo v sredini prebodemo s konico nastavka za vialo.

4 Dodamo vodo za injekcije, tako da brizgin bat počasi potisnemo navzdol, da preprečimo penjenje.

- 5 Injekcijsko brizgo pustimo pritrjeno na vialo in raztopino rekonstituiramo z rahlim vrtenjem vialo in brizge.
- 6 Obrnemo vialo/brizgo in prenesemo ustrezen volumen raztopine v brizgo v skladu z navodili za odmerjanje.
- 7 Brizgo odvijemo z nastavka za vialo. Raztopina je sedaj pripravljena za i.v. bolusno injekcijo.

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA VIALI****1. IME ZDRAVILA**

Metalyse 10 000 enot (50 mg)
prašek za raztopino za injiciranje
tenekteplaza

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 10 000 enot (50 mg) tenekteplaze.
Rekonstituirana raztopina vsebuje 1000 enot (5 mg) tenekteplaze v 1 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

arginin, koncentrirana fosforjeva (V) kislina, polisorbit 20
Ostanek v sledih iz proizvodnega postopka: gentamicin

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

1 viala praška za raztopino za injiciranje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

i.v. po rekonstituciji z 10 ml vehikla

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/00/169/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA BRIZGI ZA VEHIKEL

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vehikel za Metalyse 10 000 enot (50 mg), intravenska uporaba po rekonstituciji

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

10 ml vode za injekcije

6. DRUGI PODATKI

Po rekonstituciji, za bolnika telesne mase (kg):

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Metalyse 5000 enot (25 mg)
prašek za raztopino za injiciranje
tenekteplaza

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 5000 enot (25 mg) tenekteplaze in arginin, koncentrirano fosforjevo (V) kislino, polisorbit 20.
Rekonstituirana raztopina vsebuje 1000 enot (5 mg) tenekteplaze v 1 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Ostanek v sledih iz proizvodnega postopka: gentamicin.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za injiciranje

1 viala praška za raztopino za injiciranje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
i.v. po rekonstituciji s 5 ml sterilne vode za injekcije

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Natančno upoštevajte navodila za uporabo. Zaradi neupoštevanja navodil se lahko zgodi, da boste odmerili večji odmerek zdravila Metalyse, kot je potreben.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/00/169/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Metalyse 5000 enot (25 mg)
prašek za raztopino za injiciranje
tenekteplaza

2. POSTOPEK UPORABE

i.v. po rekonstituciji s 5 ml vode za injekcije

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 viala praška za raztopino za injiciranje

6. DRUGI PODATKI

Vsebnik shranjujte v zunanji ovojni za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Metalyse 8000 enot (40 mg) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje Metalyse 10 000 enot (50 mg) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje tenekteplaza

Pred začetkom prejema zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Metalyse in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Metalyse
3. Kako boste prejeli zdravilo Metalyse
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Metalyse
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Metalyse in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Metalyse je prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Zdravilo Metalyse sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo trombolitiki. Ta zdravila raztapljajo krvne strdke. Tenekteplaza je rekombinantni za fibrin specifični aktivator plazminogena.

Zdravilo Metalyse uporabljamo v zdravljenju miokardnega infarkta (srčni napad) in ga dajemo v 6 urah po pojavu simptomov, saj pomaga raztopiti krvne strdke, ki so nastali v srčnih krvnih žilah. Prepreči poškodbe, ki nastanejo pri srčnem napadu, in pokazalo se je, da rešuje življenje.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Metalyse

Zdravila Metalyse vam zdravnik ne bo predpisal

- če ste v preteklosti imeli nenadno življenjsko nevarno alergijsko reakcijo (hudo preobčutljivost) na tenekteplazo, katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali gentamicin (ostanek v sledih iz proizvodnega postopka). Če se morate kljub temu zdraviti z zdravilom Metalyse, mora biti za takojšnjo uporabo na voljo oprema za oživljanje;
- če imate ali ste nedavno imeli eno od naslednjih bolezni, ki povečajo nevarnost krvavitve (hemoragije):
 - ❖ motnjo krvavitve ali nagnjenost h krvavitvam (hemoragiji),
 - ❖ kap (zaplet na možganskem žilju),
 - ❖ zelo visok, nenadzorovan krvni tlak;
 - ❖ poškodbo glave,
 - ❖ hudo jetrno bolezen,
 - ❖ želodčno razjedo (peptični ulkus),
 - ❖ varikozne vene v predelu požiralnika,
 - ❖ nepravilnosti krvnih žil (npr. anevrizmo),
 - ❖ nekatere vrste tumorjev,

- ❖ vnetje osrčnika (perikarditis): vnetje ali okužbo srčnih zaklopk (endokarditis);
 - ❖ demenco;
- če jemljete tablete ali kapsule za »redčenje« krvi, npr. derivate kumarina, kot je varfarin (antikoagulante);
 - če imate vnetje trebušne slinavke (pankreatitis),
 - če ste pred nedavnim imeli večjo operacijo, tudi možganov ali hrbtenjače;
 - če so vas v preteklih dveh tednih oživljali z masažo srca in umetnim dihanjem (pritiski na prsni koš) dlje kot 2 minuti.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Na kaj bo zdravnik posebno pozoren pri uporabi zdravila Metalyse

- če ste že imeli kakršno koli alergijsko reakcijo na tenekteplazo, katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali gentamicin (ostanek v sledih iz proizvodnega postopka), razen nenadne življenjsko nevarne alergijske reakcije (hude preobčutljivosti);
- če imate visok krvni tlak,
- če imate motnje obtoka krvi v možganih (cerebrovaskularno bolezen),
- če ste imeli v preteklih desetih dneh krvavitev v prebavilih (črevesju), rodilih ali sečilih (pri njih se lahko pojavi kri v blatu ali seču);
- če imate nepravilnost srčne zaklopke (npr. mitralno stenozo) in nenormalen srčni ritem (npr. fibrilacijo preddvorov),
- če ste v preteklih dveh dneh prejeli injekcijo v mišico,
- če ste starejši od 75 let,
- če ste lažji od 60 kg,
- če ste kadar koli že prejeli zdravilo Metalyse.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Metalyse pri otrocih do 18. leta starosti ni priporočena.

Druga zdravila in zdravilo Metalyse

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete zdravilo Metalyse.

3. Kako boste prejeli zdravilo Metalyse

Zdravnik izračuna za vas ustrezen odmerek zdravila Metalyse na podlagi vaše telesne mase po naslednji shemi:

Telesna masa (kg)	manj kot 60	60 do 70	70 do 80	80 do 90	več kot 90
Metalyse (E)	6000	7000	8000	9000	10 000

Zdravnik vam bo ob zdravlju Metalyse čim prej po pojavu bolečine v prsih, predpisal še zdravilo, ki prepreči nastajanje krvnih strdkov.

Zdravnik, ki ima s tovrstnimi zdravili izkušnje, vam bo zdravilo Metalyse vbrizgal z eno injekcijo v veno.

Zdravnik vam bo vbrizgal zdravilo Metalyse v enem odmerku, kolikor je možno hitro po pojavu bolečine v prsnem košu.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Spodaj naštetje neželene učinke so imeli ljudje, ki so prejeli zdravilo Metalyse:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- krvavitev.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- krvavitev na mestu vboda ali punkcije,
- krvavitve iz nosu,
- krvavitev v rodilih ali sečilih (opazite lahko kri v seču),
- modrice,
- krvavitev v prebavilih (npr. krvavitev v želodcu ali črevesu).

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- neredno bitje srca (reperfuzijske aritmije), ki lahko povzroči srčni zastoj. Srčni zastoj je lahko življenjsko nevaren;
- notranja krvavitev v trebušni votlini (retroperitonealna krvavitev),
- krvavitev v možganih (cerebralna hemoragija). Krvavitev v možganih in druge resne krvavitve lahko povzročijo smrt ali trajno invalidnost;
- krvavitev v očeh (očesna hemoragija).

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- nizek krvni tlak (hipotenzija),
- krvavitev v pljučih (pljučna hemoragija),
- preobčutljivost (anafilaktoidne reakcije) npr. izpuščaj, koprivnica (urtikarija), težave z dihanjem (bronhospazem);
- krvavitev v osrčnik (hemoperikardij),
- krvni strdek v pljučih (pljučna embolija) in žilah drugih organskih sistemov (trombotična embolija).

Neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- maščobna embolija (maščobni strdki),
- siljenje na bruhanje,
- bruhanje,
- povečanje telesne temperature (vročina),
- krvne transfuzije zaradi krvavitev.

Tako kot pri drugih trombolitikih so poročali o naslednjih dogodkih, ki so bili posledica miokardnega infarkta ali dajanja trombolitika:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- nizek krvni tlak (hipotenzija),
- neredno bitje srca,
- bolečina v prsnem košu (angina pectoris).

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- ponovna bolečina v prsih/angina (ponavljajoča se ishemija),
- srčni napad,
- srčno popuščanje,
- šok zaradi srčnega popuščanja,

- vnetje osrčnika, ki obdaja srce;
- tekočina v pljučih (pljučni edem).

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- srčni zastoj,
- težave s srčno zaklopko ali osrčnikom (inkompetenca mitralne zaklopke, izliv v perikardij),
- krvni strdek v venah (venska tromboza),
- tekočina med osrčnikom in srcem (srčna tamponada),
- pretrganje srčne mišice (ruptura miokarda).

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- krvni strdek v pljučih (pljučna embolija).

Našteti srčno-žilni dogodki so lahko življenjsko nevarni in lahko povzročijo smrt.

V primerih, ko je prišlo do krvavitve v možganih, so poročali o posameznih dogodkih, povezanih z živčnim sistemom, kot so dremavost (somnia), motnje govora, ohromelost telesnih delov (hemipareza) in krče (konvulzije).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Metalyse

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pripravljeno zdravilo Metalyse je mogoče hraniti do 24 ur pri 2 do 8 °C in do 8 ur pri 30 °C. Vendar zdravnik pripravljeno raztopino za injiciranje zaradi mikrobioloških razlogov običajno uporabi takoj po pripravi.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Metalyse

- Učinkovina je tenekteplaza.
 - Ena viala vsebuje 8000 enot (40 mg) tenekteplaze. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 8 ml vehikla. 1 ml raztopine, pripravljene z 8 ml vehikla, vsebuje 1000 enot tenekteplaze.
- ali
 - Ena viala vsebuje 10 000 enot (50 mg) tenekteplaze. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 10 ml vehikla. 1 ml raztopine, pripravljene z 10 ml vehikla, vsebuje 1000 enot tenekteplaze.

- Pomožne snovi so arginin, koncentrirana fosforjeva (V) kislina in polisorbit 20.
- Vehikel je voda za injekcije.
- Gentamicin je ostanek v sledih iz proizvodnega postopka.

Izgled zdravila Metalyse in vsebina pakiranja

Škatla vsebuje:

- eno vialo z liofiliziranim praškom s 40 mg tenekteplaze, eno napolnjeno injekcijsko brizgo z 8 ml vehikla, pripravljeno za uporabo, in en nastavek za vialo
- ali
- eno vialo z liofiliziranim praškom s 50 mg tenekteplaze, eno napolnjeno injekcijsko brizgo z 10 ml vehikla, pripravljeno za uporabo, in en nastavek za vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorferstrasse 65
88397 Biberach/Riss
Nemčija

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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 Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη
Α.Ε.
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 hf.
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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Navodilo za uporabo

Metalyse 5000 enot (25 mg) prašek za raztopino za injiciranje tenekteplaza

Pred začetkom prejema zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Metalyse in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Metalyse
3. Kako boste prejeli zdravilo Metalyse
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Metalyse
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Metalyse in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Metalyse je prašek za raztopino za injiciranje.

Zdravilo Metalyse sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo trombolitiki. Ta zdravila raztapljajo krvne strdke. Tenekteplaza je rekombinantni za fibrin specifični aktivator plazminogena.

Zdravilo Metalyse uporabljamo pri odraslih, za zdravljenje kapi, ki jo povzroči krvni strdek v arteriji v možganih (akutna ishemična kap), če mine manj kot 4,5 ure, odkar ste bili nazadnje opaženi brez simptomov trenutne kapi.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Metalyse

Zdravila Metalyse vam zdravnik ne bo predpisal

- če ste v preteklosti imeli nenadno življenjsko nevarno alergijsko reakcijo (hudo preobčutljivost) na tenekteplazo, katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali gentamicin (ostanek v sledih iz proizvodnega postopka). Če se morate kljub temu zdraviti z zdravilom Metalyse, mora biti za takojšnjo uporabo na voljo oprema za oživljanje;
- če imate ali ste nedavno imeli eno od naslednjih bolezni, ki povečajo nevarnost krvavitve (hemoragije):
 - ❖ motnjo krvavitve ali nagnjenost h krvavitvam (hemoragiji),
 - ❖ zelo visok, nenadzorovan krvni tlak;
 - ❖ poškodbo glave;
 - ❖ vnetje osrčnika (perikarditis): vnetje ali okužbo srčnih zaklopk (endokarditis);
 - ❖ hudo jetrno bolezen,
 - ❖ varikozne vene v predelu požiralnika,
 - ❖ želodčno razjedo (peptični ulkus),
 - ❖ nepravilnosti krvnih žil (npr. anevrizmo),
 - ❖ nekatere vrste tumorjev,
 - ❖ krvavitev v možganih ali lobanji,

- če jemljete tablete ali kapsule za »redčenje« krvi (antikoagulate), razen če je z ustreznim testom potrjeno, da to zdravilo nima klinično pomembne dejavnosti;
- če imate zelo hudo obliko možganske kapi,
- če vam kap povzroča samo blažje simptome,
- če se simptomi hitro izboljšujejo, preden prejmete zdravilo Metalyse;
- če so se simptomi možganske kapi začeli pred več kot 4,5 ure ali če je možno, da so se simptomi začeli pred več kot 4,5 ure, ker ne veste, kdaj so se začeli;
- če ste imeli krče (epileptične napade) ob začetku možganske kapi,
- če je vaš tromboplastinski čas (krvni test, s katerim ugotavljamo, kako dobro se strjuje kri) izven normalnih vrednosti. Ta test je lahko izven normalnih vrednosti, če ste v zadnjih 48 urah prejeli heparin (zdravilo, ki se uporablja za »redčenje« krvi);
- če imate sladkorno bolezen in ste že kdaj v preteklosti imeli možgansko kap,
- če ste v zadnjih treh mesecih imeli možgansko kap,
- če imate zelo nizko število trombocitov v krvi,
- če imate zelo visok krvni tlak (nad 185/110), ki ga je mogoče zmanjšati le z injiciranjem zdravil;
- če imate zelo nizko (pod 50 mg/dl) ali zelo visoko (nad 400 mg/dl) raven sladkorja (glukoza) v krvi,
- če ste imeli pred kratkim večjo operacijo, vključno z operacijo možganov ali hrbtenice;
- če ste imeli pred kratkim biopsijo (postopek za odvzem vzorca tkiva),
- če so vas v preteklih dveh tednih oživljali z masažo srca in umetnim dihanjem (pritiski na prsni koš) dlje kot 2 minuti,
- če imate vnetje trebušne slinavke (pankreatitis).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Na kaj bo zdravnik posebno pozoren pri uporabi zdravila Metalyse

- če ste že imeli kakršno koli alergijsko reakcijo na tenekteplazo, katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali gentamicin (ostanek v sledih iz proizvodnega postopka), razen nenadne življenjsko nevarne alergijske reakcije (hude preobčutljivosti);
- če imate ali ste nedavno imeli kakršno koli drugo bolezen, ki povečuje tveganje za krvavitev, na primer:
 - intramuskularno injekcijo,
 - manjšo poškodbo kot je punkcija velikih žil ali zunanja masaža srca,
 - če tehtate manj kot 60 kg,
- če ste stari več kot 80 let, imate lahko slabši izid ne glede na zdravljenje z zdravilom Metalyse. Na splošno je razmerje med tveganji in koristmi zdravljenja z zdravilom Metalyse pri bolnikih, starejših od 80 let, pozitivno in sama starost ni ovira za zdravljenje z zdravilom Metalyse;
- če ste kadar koli že prejeli zdravilo Metalyse.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Metalyse pri otrocih do 18. leta starosti ni priporočena.

Druga zdravila in zdravilo Metalyse

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če jemljete ali ste nedavno jemali:

- kakršna koli zdravila, ki se uporabljajo za »redčenje« krvi;
- nekatera zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka (zaviralce ACE).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete zdravilo Metalyse.

3. Kako boste prejeli zdravilo Metalyse

Zdravnik izračuna za vas ustrezen odmerek zdravila Metalyse na podlagi vaše telesne mase po naslednji shemi:

Telesna masa (kg)	manj kot 60	60 do 70	70 do 80	80 do 90	več kot 90
Metalyse (E)	3000	3500	4000	4500	5000

Zdravnik, ki ima s tovrstnimi zdravili izkušnje, vam bo zdravilo Metalyse vbrizgal z eno injekcijo v veno.

Zdravnik vam bo vbrizgal zdravilo Metalyse v enem odmerku, kolikor je možno hitro po pojavu kapi.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Spodaj naštetje neželene učinke so imeli ljudje, ki so prejeli zdravilo Metalyse:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- krvavitev,
- krvavitev v možganih (cerebralna hemoragija). Krvavitev v možganih in druge resne krvavitve lahko povzročijo smrt ali trajno invalidnost.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- krvavitev na mestu vboda ali punkcije,
- krvavitve iz nosu,
- krvavitev v rodilih ali sečilih (opazite lahko kri v seču),
- modrice,
- krvavitev v prebavilih (npr. krvavitev v želodcu ali črevesu).

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- notranja krvavitev v trebušni votlini (retroperitonealna krvavitev),
- krvavitev v očeh (očesna hemoragija).

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- nizek krvni tlak (hipotenzija),
- krvavitev v pljučih (pljučna hemoragija),
- preobčutljivost (anafilaktoidne reakcije) npr. izpuščaj, koprivnica (urtikarija), težave z dihanjem (bronhospazem);
- krvavitev v osrčnik (hemoperikardij),
- krvni strdek v pljučih (pljučna embolija) in žilah drugih organskih sistemov (trombotična embolija).

Neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- maščobna embolija (maščobni strdki),
- siljenje na bruhanje,
- bruhanje,
- povečanje telesne temperature (vročina),
- krvne transfuzije zaradi krvavitev.

V primerih, ko je prišlo do krvavitve v možganih, so poročali o posameznih dogodkih, povezanih z živčnim sistemom, kot so dremavost (somnia), motnje govora, ohromelost telesnih delov (hemipareza) in krče (konvulzije).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Metalyse

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pripravljeno zdravilo Metalyse je mogoče hraniti do 24 ur pri 2 do 8 °C in do 8 ur pri 30 °C. Vendar zdravnik pripravljeno raztopino za injiciranje zaradi mikrobioloških razlogov običajno uporabi takoj po pripravi.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Metalyse

- Učinkovina je tenekteplaza.
 - Ena viala vsebuje 5000 enot (25 mg) tenekteplaze. 1 ml raztopine, pripravljene s 5 ml vode za injekcije, vsebuje 1000 enot tenekteplaze.
- Pomožne snovi so arginin, koncentrirana fosforjeva (V) kislina in polisorbitat 20.
- Gentamicin je ostanek v sledih iz proizvodnega postopka.

Izgled zdravila Metalyse in vsebina pakiranja

Škatla vsebuje eno vialo z liofiliziranim praškom s 25 mg tenekteplaze.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorferstrasse 65
88397 Biberach/Riss
Nemčija

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.