

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Metalyse 8000 egység (40 mg) por és oldószer oldatos injekcióhoz
Metalyse 10 000 egység (50 mg) por és oldószer oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Metalyse 8000 egység (40 mg) por és oldószer oldatos injekcióhoz
8000 egység (40 mg) tenektepláz injekciós üvegenként.
8 ml oldószer előretöltött fecskendőben.

Metalyse 10 000 egység (50 mg) por és oldószer oldatos injekcióhoz
10 000 egység (50 mg) tenektepláz injekciós üvegenként.
10 ml oldószer előretöltött fecskendőben.

Az elkészített injekciós oldat 1000 egység (5 mg) tenekteplázt tartalmaz milliliterenként.

A tenektepláz aktivitását specifikus referencia standardhoz viszonyított egységekben (E) fejezik ki. Nem vethetők össze közvetlenül más thrombolyticus szerek aktivitási egységeivel.

A tenektepláz fibrinspecifikus plazminogén-aktivátor, amelyet kínai hörcsög ovarium sejtsejten, rekombináns DNS technológiával állítanak elő.

Ismert hatású segédanyag(ok)

3,2 mg poliszorbát 20 (E 432) 40 mg-os injekciós üvegenként.

4,0 mg poliszorbát 20 (E 432) 50 mg-os injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

A por fehér vagy csaknem fehér színű.

Az oldószer tiszta és színtelen.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Metalyse myocardialis infarctus gyanúja esetén, thrombolysisre javallott felnőtteknél, ha tartós ST-eleváció vagy friss bal Tawara-szárblokk észlelhető. A kezelést az akut myocardialis infarctus (AMI) tüneteinek kialakulását követő 6 órán belül el kell kezdeni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Metalyse-t a thrombolysisben jártas orvosnak kell alkalmaznia, a kezelés hatásainak monitorozásához megfelelő feltételek és körülmények között.

A panaszok és tünetek kialakulása után a lehető leghamarabb el kell kezdeni a Metalyse-kezelést.

A tenektepláz készítmény megfelelő kiszerezését körültekintően, a javallattal összhangban kell kiválasztani. A 40 mg-os és az 50 mg-os kiszerezés kizárólag akut myocardialis infarctus kezelésére

szolgál.

A Metalyse dózísát a beteg testtömege alapján kell meghatározni. A maximális dózis 10 000 egység (50 mg tenektepláz). A szükséges dózist tartalmazó injekciós oldat térfogata a következő táblázatból olvasható ki:

A beteg testtömege (kg)	Tenektepláz (E)	Tenektepláz (mg)	A kész oldat térfogata (ml)
< 60	6000	30	6
≥ 60 – < 70	7000	35	7
≥ 70 – < 80	8000	40	8
≥ 80 – < 90	9000	45	9
≥ 90	10 000	50	10

További részleteket lásd 6.6 pont: A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Idősek (75 évesek és idősebbek)

A Metalyse-t a magasabb vérzési kockázat miatt idős (≥ 75 éves) betegeknél óvatosan kell alkalmazni (lásd a 4.4 pontban a vérzésre, illetve az 5.1 pontban a STREAM vizsgálatra vonatkozó információkat).

Gyermekek és serdülők

A Metalyse biztonságosságát és hatásosságát (18 évesnél fiatalabb) gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Kiegészítő kezelés

A thrombocytaaggregációt gátló, illetve antikoaguláns szerekkel történő antithrombotikus kezelést az ST-elevációs myocardialis infarctusos betegek kezelésére vonatkozó aktuális kezelési irányelvekben meghatározottak szerint kell alkalmazni.

A coronaria intervencióval kapcsolatban lásd a 4.4 pontot.

A Metalyse-zal végzett klinikai vizsgálatokban antithrombotikus kiegészítő kezelésként nem frakcionált heparint és enoxaparint használtak.

A diagnózis felállítása után a lehető leghamarabb el kell kezdeni az acetilszalicilsav adását, és a kezelést élethosszig folytatni kell, hacsak az nem ellenjavallt.

Az alkalmazás módja

Az elkészített oldatot intravénásan kell alkalmazni, és azonnal fel kell használni. Az elkészített oldat egy tiszta és színtelen vagy enyhén sárgás színű oldat.

A szükséges dózist egyszerre, intravénás bolusban, kb. 10 másodperc alatt kell beadni.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy a (gyártási folyamatból származó, nyomokban előforduló) gentamicinnel szembeni túlérzékenység. Ha a Metalyse adása mindenképpen szükséges, a resuscitációhoz szükséges eszközöknek azonnal elérhetőnek kell lenniük.

Továbbá, mivel a thrombolyticus kezelés vérzéses szövődmények kockázatával jár, a következő

állapotokban a Metalyse alkalmazása ellenjavallt:

- Aktuálisan fennálló vagy a megelőző 6 hónapban lezajlott, jelentős vérzéssel járó kórképekben;
- Egyidejű, hatékony, orális antikoaguláns-kezelés esetén (pl. K-vitamin-antagonisták INR > 1,3 mellett) (lásd a 4.4 pont „Vérzés” c. bekezdését);
- A kórelőzményben szereplő központi idegrendszeri károsodás (daganat, aneurysma, intracraniális- vagy gerincműtét) esetén;
- Ismert haemorrhagiás diathesisben;
- Súlyos, nem kontrollált hypertóniában (lásd 4.4 pont);
- A megelőző 2 hónapban elvégzett jelentős műtéti beavatkozás vagy parenchymás szervből vett biopszia, ill. ez idő alatt elszenvedett súlyos sérülés után (a kezelt AMI bekövetkezésekor elszenvedett traumát is beleértve);
- Friss fej- vagy koponyasérülés esetén;
- Bakteriális endocarditis, pericarditis esetén;
- Akut pancreatitis esetén;
- Súlyos májkárosodás esetén, ideértve a májelégtelenséget, cirrhosist, portális hypertensiot (nyelőcsővarixok), valamint aktív hepatitis esetén;
- Aktív fekélyes gastrointestinalis betegségben;
- Ismert verőér-aneurysma és/vagy artériás/vénás malformatio esetén;
- Vérzés fokozott veszélyével járó daganatos betegségben;
- Ha a kórelőzményben bármilyen vérzéssel járó stroke vagy ismeretlen eredetű stroke szerepel;
- Ha a kórelőzményben az elmúlt 6 hónapban ischaemiás stroke vagy tranzienis ischaemiás attack szerepel;
- Dementia esetén.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény kereskedelmi nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Coronaria intervenció

Ha primer percutan coronaria intervenciót (PCI-t) írnak elő az érvényben lévő, erre vonatkozó terápiás irányelvek, nem szabad tenekteplázt alkalmazni (lásd 5.1 ASSENT-4 vizsgálat).

Azokat a betegeket, akik az első orvosi ellátást követő egy órán belül nem kerülhetnek primer PCI-re és elsődleges coronaria rekanalizációs kezelésként tenekteplázt kapnak, ha orvosilag indokolt, késlekedés nélkül át kell állítani 6-24 órán belül vagy még korábban elvégezhető angiográfiát és coronaria intervenciót biztosító, kiegészítő coronaria intervencióra alkalmas eszközre (lásd 5.1 pont, STREAM vizsgálat).

Vérzés

A tenektepláz-kezelés leggyakoribb szövődménye a vérzés. Ennek létrejöttében a heparinnal végzett véralvadásgátlás is közrejátszhat. Ahogy a fibrin feloldódik a tenektepláz hatására, a friss tüszúrások helyéről vérzés indulhat meg. Ezt szem előtt tartva a thrombolyticus kezelés ideje alatt gondosan ellenőrizni kell minden potenciális vérzésforrást (bevezetett hólyagkatéter, artéria- és vénapunctio helyei, a vénapreparálás műtéti területe, tüszúrások helyei). A tenektepláz alkalmazása során kerülni kell a rigid hólyagkatéterek használatát, az intramuscularis injekciók adását és a beteg felesleges mozgását.

Leggyakrabban az injekció beadásának helyéről származó, ritkán húgy- és ivarszervi, valamint fogínyvérzést észleltek.

Súlyos vérzés (pl. agyvérzés) esetén azonnal abba kell hagyni a kísérő heparin adását. Ha az utolsó

heparin dózis beadására a vérzés megindulását megelőző 4 órán belül került sor, megfontolandó a protamin adása. Szórványosan előfordulhat, hogy ezek a konzervatív intézkedések kudarcot vallanak, ekkor indokolt lehet a vérkészítmények alkalmazása. Nevezetesen krioprecipitátum, friss fagyasztott plazma, ill. thrombocyta-szuszpenzió adása jöhet szóba – mindegyik adása után a szükséges klinikai és laboratóriumi ellenőrző vizsgálatokat el kell végezni. Krioprecipitátum infúziója esetén 1 g/l-es fibrinogénszint elérésére kell törekedni. Végző esetben antifibrinolyticumok adása is megfontolandó. Az alábbi esetekben a tenektepláz-kezelés fokozott kockázata miatt különös gonddal kell mérlegelni a kezelés várható előnyeit és a vérzéssel szövődmények veszélyeit:

- 160 Hgmm feletti systolés vérnyomás, lásd 4.3 pont;
- A közelmúltban (10 napon belül) észlelt gastrointestinalis vagy húgy- és ivarszervi vérzés;
- A közelmúltban kapott intramusculáris injekció vagy közelmúltbéli kisebb traumák, nagy erek punctiója;
- Előrehaladott, 75 éves vagy idősebb betegek;
- < 50 kg testtömeg esetén;
- Orális antikoaguláns-kezelést kapó betegek: fontolóra lehet venni a Metalyse alkalmazását, amikor az alkalmazott antikoaguláns-kezelés fennmaradó hatása az alkalmazott dózis, illetve eltelt idő miatt már nem valószínű, és az alkalmazott szer(ek) antikoaguláns hatását mérő, arra alkalmas vizsgálat(k) sem mutatnak a véralvadási rendszerre gyakorolt klinikailag jelentős hatást (pl. INR \leq 1,3 K-vitamin-antagonisták esetén vagy egyéb orálisan alkalmazott antikoagulánsok megfelelő vizsgálattal mérve a normálérték felső határán belül vannak);
- Elhúzódó (> 2 perces) vagy traumás cardiopulmonális resuscitatio vagy szívmasszázs.

Szívritmuszavarok

A koszorúerekben kialakult thrombus oldását követő reperfúzió arrhythmiait idézhet elő. A reperfúziós ritmuszavarok szív megálláshoz vezethetnek, veszélyeztethetik az életet, és a hagyományos antiarrhythmiaszerek alkalmazását tehetik szükségessé. Ennélfogva, a tenektepláz beadása előtt ajánlatos gondoskodni a bradycardia és/vagy a kamrai tachyarrhythmia elhárításának lehetőségéről (pacemaker, defibrillátor).

GPIIb/IIIa antagonisták

A GPIIb/IIIa antagonisták egyidejű alkalmazásakor fokozódik a vérzésveszély.

Thromboembolia

A Metalyse használata fokozhatja a thromboemboliás események kockázatát a meglévő thrombussal, pl. bal szívfél thrombussal (mitralis stenosis vagy pitvarfibrillatio stb.) rendelkező betegeknél.

Túlérzékenység/ismételt alkalmazás

A kezelést követően nem figyeltek meg tartós antitestképződést a tenektepláz molekulával szemben. Azonban a tenektepláz ismételt adásával nem áll rendelkezésre szisztematikus tapasztalat. Óvatosság szükséges, ha a tenektepláz olyan betegeknek adják, akiknek az anamnézisében a készítmény hatóanyagára vagy bármely segédanyagára, vagy a (gyártási folyamatból származó, nyomokban előforduló) gentamicinre adott túlérzékenységi (az anaphylaxiás reakción kívüli) reakció szerepel. Anaphylactoid reakció kialakulása esetén haladéktalanul abba kell hagyni az injekció beadását, és megfelelő kezelést kell alkalmazni. A későbbiekben csak a véralvadási faktorok (fibrinogén, plazminogén, alfa2-antiplazmin) szintjének ellenőrzése után szabad újból megkísérlni a tenektepláz adását.

Gyermekek és serdülők

A Metalyse alkalmazása a biztonságossági és a hatásossági adatok hiánya miatt gyermekeknél (18 év alatt) nem javasolt.

A Metalyse poliszorbát 20-at tartalmaz

A gyógyszer 3,2 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 40 mg-os injekciós üvegenként és 4,0 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 50 mg-os injekciós üvegenként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Nem végeztek szabályszerű interakciós vizsgálatokat a tenektepláz és az AMI kezelésére szokványosan alkalmazott gyógyszerek között esetleg fellépő kölcsönhatások tisztázása érdekében. Mindazonáltal, a fázis I-II-III. klinikai vizsgálatok több mint 12 000 résztvevőjén nem észleltek klinikai szempontból számottevő kölcsönhatásokat a tenektepláz és az AMI kezelésekor mindennaposan használt készítmények egyidejű alkalmazása esetén.

Véralvadásra/thrombocyták működésére ható gyógyszerek

A tenektepláz beadása előtt, alkalmazásának ideje alatt, ill. közvetlenül az után a véralvadásra vagy a thrombocyták működésére ható gyógyszerek (pl. tiklopidin, klopidozrel, alacsony molekulatömegű heparin) fokozhatják a vérzés kockázatát.

A GPIIb/IIIa antagonisták egyidejű alkalmazásakor fokozódik a vérzésveszély.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Metalyse terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. A tenekteplázra vonatkozó nem-klinikai adatok az anyaállatok másodlagos mortalitását okozó vérzést mutattak a hatóanyag ismert farmakológiai hatásának megfelelően, néhány esetben pedig vetélés és a foetus felszívódása fordult elő (ezeket a hatásokat csak ismételt dózisok alkalmazását követően figyelték meg). A tenekteplázt nem tekintik teratogénnek (lásd 5.3 pont).

A kezelés várható előnyeit a lehetséges veszélyeket szem előtt tartva kell mérlegelni terhesség alatt kialakult myocardialis infarctus esetén.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a tenektepláz kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Óvatosan kell eljárni a Metalyse szoptató nőknél történő alkalmazásakor, és el kell dönteni, hogy a Metalyse alkalmazását követő 24 órában a szoptatást fel kell-e függeszteni.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre sem klinikai, sem preklinikai adatok a tenektepláz (Metalyse) termékenységre kifejtett hatására vonatkozóan.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem releváns.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A tenektepláz rendkívül gyakori mellékhatása a vérzés. Rendszerint az injekció beadásának helyéről észlelhető felületes vérzés. Ecchymosisok is sűrűn előfordulnak, azonban többnyire nem igényelnek kezelést. A stroke (beleértve az intracranialis vérzést) és egyéb jelentős vérzéses szövödmények

fatálisnak bizonyulhatnak, ill. maradandó rokkantsághoz vezethetnek.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbiakban felsorolt mellékhatások gyakoriság és szervrendszer szerint, a következő egyezményes módon kerültek osztályozásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az 1. táblázat a mellékhatások gyakoriságát mutatja meg.

Szervrendszer	Mellékhatás
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Ritka	Anaphylactoid reakció (többek között bőrkiütés, urticaria, bronchospasmus, gégeödéma)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Intracranialis vérzés (pl. agyvérzés, intracerebralis haematoma, haemorrhagiás stroke, a stroke haemorrhagiás transzformációja, intracranialis haematoma, subarachnoidealis vérzés) olyan tünetekkel, mint somnolencia, aphasia, hemiparesis, convulsio
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Nem gyakori	Szembevérzés
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Nem gyakori	Reperfúziós ritmuszavarok (pl. asystole, accelerált idioventricularis arrhythmia, arrhythmia, extrasystole, pitvarfibrilláció, első fokú atrioventricularis blokktól a teljes atrioventricularis blokkig, bradycardia, tachycardia, kamrai ritmuszavarok, kamrafibrilláció, kamrai tachycardia) szoros időbeli kapcsolatban állnak a tenektepláz-kezeléssel.
Ritka	Pericardialis vérzés
Érbetegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Vérzés
Ritka	Embolia (thromboticus embolisatio)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori	Epistaxis
Ritka	Tüdővérzés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Emésztőrendszeri vérzés (pl. gyomorvérzés, gyomorfekélyből eredő vérzés, rectalis vérzés, haematemesis, melaena, szájüregi vérzés)
Nem gyakori	Retroperitonealis vérzés (pl. retroperitonealis haematoma)
Nem ismert	Hányinger, hányás
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Ecchymosis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori	Urogenitalis vérzés (pl. haematuria, húgyúti vérzés)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	Vérzés az injekció helyén, vérzés a punkciós helyen
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Ritka	Vérnyomás-csökkenés
Nem ismert	Testhőmérséklet-emelkedés
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Nem ismert	Zsírembólia, ami az érintett szervnek megfelelő következményekhez vezethet

Más thrombolyticumokhoz hasonlóan a myocardialis infarctus és/vagy a thrombolysis következő szövődményeiről is beszámoltak:

- nagyon gyakori: hypotonia, a szívfrekvencia ingadozása és ritmuszavarok, angina pectoris;
- gyakori: ismétlődő ischaemia, szívelégtelenség, myocardialis infarctus, kardiogén sokk, pericarditis, tüdőödéma;
- nem gyakori: szívmegállás, mitralis billentyű elégtelenség, pericardiális folyadékgyülem, vénás thrombosis, szívtamponád, myocardium ruptura;
- ritka: tüdőembólia.

A felsorolt cardiovascularis szövődmények életveszélyesek, és a beteg halálát okozhatják.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

Túladagolás esetén fokozódhat a vérzés kockázata.

Kezelés

Nagyfokú vagy elhúzódó vérzés esetén megfontolandó a szubsztitúciós kezelés (plazma, thrombocyta-szuspenzió adása) – lásd még 4.4 pont.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antitrombotikumok, enzimek; ATC-kód: B01A D11

Hatásmechanizmus

A tenektepláz rekombináns, fibrinspecifikus plazminogén-aktivátor, melyet a természetes t-PA-ból, annak fehérjeszerkezetét három helyen módosítva állítanak elő. Kötődik a thrombus (vérrög) fibrin komponenséhez, majd a thrombus plazminogén összetevőjét szelektív módon plazminná alakítja, és ez utóbbi lebontja a thrombus fibrinvázat. A tenektepláz fibrinspecifitása meghaladja a természetes t-PA-ét, sőt az endogén plazminogén-aktivátor inhibitor (PAI-1) hatásával szemben is ellenállóbb.

Farmakodinámiás hatások

Tenektepláz adása után az $\alpha 2$ -antiplazmin (a plazmin folyadékfázisú inhibitora) dóziszfüggő fogyását, és ennek következtében a szisztémás plazminképződés fokozódását figyelték meg. Ez a jelenség a Metalyse plazminogén-aktiváló hatását tükrözi. Az összehasonlító klinikai vizsgálatokban, a maximális dózisban adott (10 000 E, mely megfelel 50 mg-nak) tenekteplázzal kezelt résztvevőknél a fibrinogénszint nem egészen 15%-os, ill. a plazminogénszint kevesebb, mint 25%-os csökkenését észlelték – míg altepláz adása után mindkettő kb. 50%-kal csökkent. Harminc nappal a tenektepláz beadása után nem észleltek klinikai szempontból számottevő mértékű antitestképződést.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az érlumen átjárhatóvá válását értékelő fázis I. és fázis II. angiographiás vizsgálatok eredményei alapján az AMI-n átesett betegeknél az egyszeri, intravénás bolusban adott tenektepláz az alkalmazott dózis nagyságával arányos mértékben oldja az ischaemiás myocardium-régiót ellátó koszorúerekben kialakult thrombust.

ASSENT-2

Egy nagyszabású, hozzávetőleg 17 000 betegen elvégzett mortalitási vizsgálat (ASSENT-2) tapasztalatai szerint a tenektepláz az alteplázzal azonos mértékben csökkenti a mortalitást (30 nap elteltével mind a két betegcsoportban 6,2%-os csökkenést észleltek; a relatív kockázati arány 95% CI felső határa: 1,124). Emellett a tenektepláz alkalmazása után szignifikánsan ritkábban fordult elő nem intracraniális vérzés (26,4%, vs. 28,9%; $p = 0,0003$). Ennek köszönhetően szignifikánsan ritkábban volt szükség vérátömlesztésre (4,3% vs. 5,5%, $p = 0,0002$). Az intracraniális vérzés gyakorisága a tenekteplázzal kezelt betegek körében 0,93%-os, az alteplázzal kezelt csoportban 0,94%-os volt.

A koszorúerek átjárhatóságának vizsgálata és a kezelés kimenetelének részeredményei alapján az AMI tüneteinek fellépésétől számított 6 órán túl is sikeresnek bizonyult a kezelés.

ASSENT-4

Az ASSENT-4 PCI vizsgálat célja az volt, hogy nagykiterjedésű myocardialis infarctusban szenvedő, összesen 4000 betegnél megvizsgálják, hogy a primer PCI előtt 60-180 perccel alkalmazott teljes dózisú tenektepláz és egyidejűleg egyszeri bolusban adott, legfeljebb 4000 NE dózisú nem frakcionált heparin előkezelés jobb kimenetelt eredményez-e, mint önmagában a primer PCI. A vizsgálatot 1667 beteg bevonását követően idő előtt leállították, mivel a tenektepláz-kezelést kapó facilitált PCI csoportban szám szerint magasabb volt a mortalitás. Az elsődleges végpont, a 90 napon belül kialakuló halál vagy kardiogén sokk vagy pangásos szívelégtelenség összetett végpontja gyakrabban fordult elő a tenektepláz terápiát és ezt követően közvetlenül elvégzett PCI-t magába foglaló kísérleti kezelési sémát kapóknál (18,6%, 151/810), mint a csak PCI-n áteső betegeknél (13,4%, 110/819; $p = 0,0045$). Ez, a 90 napos primer végpont esetén a csoportok között talált szignifikáns különbség már a kórházban és 30 nap elteltével is megfigyelhető volt.

Az összetett klinikai végpont valamennyi eleme numerikusan kedvezőbb volt a csak PCI-t magába foglaló kezelési séma esetén: halál: 6,7% vs. 4,9%, $p = 0,14$; kardiogén sokk: 6,3% vs. 4,8%, $p = 0,19$; pangásos szívelégtelenség: 12,0% vs. 9,2%, $p = 0,06$. A másodlagos végpontok, a reinfarctus és az ugyanazon éren végzett ismételt revaszkularizáció előfordulási gyakorisága szignifikánsan nőtt a tenektepláz-előkezelte csoportban: reinfarctus: 6,1% vs. 3,7%, $p = 0,0279$; ugyanazon éren végzett ismételt revaszkularizáció: 6,6% vs. 3,4%, $p = 0,0041$.

A következő nemkívánatos események gyakrabban fordultak elő a PCI-t megelőzően tenektepláz-kezelésben részesülő betegeknél: intracraniális vérzés: 1% vs. 0%, $p = 0,0037$; stroke: 1,8% vs. 0%, $p < 0,0001$; major vérzés: 5,6% vs. 4,4%, $p = 0,3118$; minor vérzés: 25,3% vs. 19,0%, $p = 0,0021$; vértranszfúzió: 6,2% vs. 4,2%, $p = 0,0873$; hirtelen érelzáródás: 1,9% vs. 0,1%, $p = 0,0001$.

STREAM vizsgálat

A STREAM vizsgálat tervezett célja az volt, hogy értékeljék a farmako-invazív stratégia hatásosságát és biztonságosságát a standard primer PCI-vel szemben a tünetek jelentkezését követő 3 órán belül ST-elevációs myocardialis infarctussal jelentkező olyan betegeknél, akik az első orvosi ellátást követő egy órán belül nem kerülhetnek primer PCI-re. A farmako-invazív stratégia bolus tenekteplázzal végzett korai fibrinolitikus kezelésből és kiegészítő trombocita-ellenes és antikoaguláns kezelésből állt, amit 6-24 órán belül angiográfia vagy sürgősségi coronaria intervenció követett.

A vizsgálati populáció 1892 betegből állt, akiket interaktív hang-válasz rendszer segítségével randomizáltak. Primer végpont, azaz a 30 napon belüli halál, vagy kardiogén sokk vagy pangásos szívelégtelenség vagy reinfarctus összetett végpontja a farmako-invazív csoportban 12,4%-os (116/939), a primer PCI karon pedig 14,3%-os (135/943) volt (relatív kockázat: 0,86% (0,68-1,09)).

Az elsődleges összetett végpont egyes összetevőit a farmako-invazív stratégia, illetve a primer PCI esetén a következő gyakoriságokkal figyelték meg:

	Farmako-invazív (n = 944)	Primer PCI (n = 948)	p
Halál, sokk, pangásos szívelégtelenség, reinfarctus alkotta összetett végpont	116/939 (12,4%)	116/939 (12,4%)	0,21
Összmortalitás	43/939 (4,6%)	42/946 (4,4%)	0,88
Kardiogén sokk	41/939 (4,4%)	56/944 (5,9%)	0,13
Pangásos szívelégtelenség	57/939 (6,1%)	72/943 (7,6%)	0,18
Reinfarctus	23/938 (2,5%)	21/944 (2,2%)	0,74
Cardialis eredetű mortalitás	31/939 (3,3%)	32/946 (3,4%)	0,92

A major és minor nem intracraniális vérzés (non-ICH) megfigyelt incidenciája hasonló volt a két csoportban:

	Farmako-invazív (n = 944)	Primer PCI (n = 948)	p
Major non-ICH vérzés	61/939 (6,5%)	45/944 (4,8%)	0,11
Minor non-ICH vérzés	205/939 (21,8%)	191/944 (20,2%)	0,40

Az összes stroke és intracraniális vérzés incidenciája

	Farmako-invazív (n = 944)	Primer PCI (n = 948)	p
Összes stroke (minden típus)	15/939 (1,6%)	5/946 (0,5%)	0,03*
Intracraniális vérzés	9/939 (0,96%)	2/946 (0,21%)	0,04**
A protokollmódosítás szerinti, a ≥ 75 éves betegeknél a dózisfelezést követő intracraniális vérzés	4/747 (0,5%)	2/758 (0,3%)	0,45

* az incidencia a fibrinolitikummal, illetve primer PCI-vel kezelt STEMI betegek mindkét csoportjában a vártak megfelelő lett (ahogyan azt az előző vizsgálatokban is megfigyelték).

** az incidencia a farmako-invazív csoportban a tenekteplázzal végzett fibrinolízis kapcsán vártak felel meg (ahogyan azt az előző vizsgálatokban is megfigyelték).

A tenektepláz dózisának 75 éves és idősebb betegeknél történő felére csökkentését követően nem észleltek több intracraniális vérzést (0/97 beteg) (95% CI; 0,0-3,7), szemben a dóziscsökkentés előtti 8,1%-kal (3/37 beteg) (95% CI; 1,7-21,9). A dóziscsökkentés előtti és utáni megfigyelt incidencia-értékek konfidenciaintervallumának határai átfedést mutatnak.

A 75 éves és idősebb betegeknél a primer hatásossági kompozit végpont a farmako-invazív stratégia, illetve a primer PCI esetében a következő volt: a dóziscsökkentés előtt 11/37 (29,7%) (95% CI; 15,9-47,0) versus 10/32 (31,3%) (95% CI; 16,1-50,0), a dóziscsökkentés után 25/97 (25,8%) (95% CI; 17,4-35,7) versus 25/88 (24,8%) (95% CI; 19,3-39,0). A dóziscsökkentés előtti és utáni megfigyelt incidencia-értékek konfidenciaintervallumának határai átfedést mutatnak mind a két csoportban.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás és eloszlás

A tenektepláz intravénásan adható, plazminogén-aktiváló hatású, rekombináns fehérje. 30 mg tenektepláz akut myocardialis infarctusos betegeknél történő intravénás beadását követően a tenektepláz becsült kezdeti plazmakoncentrációja $6,45 \pm 3,60$ $\mu\text{g/ml}$ (átlag \pm SD). Az eloszlási fázis a teljes AUC 31% \pm 22%-a és 69% \pm 15%-a (átlag \pm SD) között mozgott az 5 és 50 mg közötti tartományba eső adagok beadását követően.

Szöveti eloszlásáról és eliminációjáról izotóppal jelzett tenekteplázzal kezelt patkányokon gyűjtöttek adatokat. A tenektepláz elsősorban a májban dúsul, és az, hogy emberben kötődik-e a plazmafehérjékhez, és milyen mértékben, az nem ismert. A szervezetben való átlagos tartózkodási idő (MRT) körülbelül 1 óra és dinamikus egyensúlyi állapotban a tenektepláz átlagos (\pm SD) eloszlási térfogata (V_{ss}) $6,3 \pm 2$ l és 15 ± 7 l közötti.

Biotranszformáció

A tenektepláz úgy ürül a keringésből, hogy a májban lévő specifikus receptorokhoz kötődik, majd kisebb peptidre bomlik. Azonban a hepaticus receptorokhoz történő kötődése a természetes t-PA-énál kisebb mértékű, ami hosszabb felezési időt eredményez.

Elimináció

Akut myocardialis infarctust elszenvedett betegekben a tenektepláz egyszeri, intravénás bolus-injekcióban történő adását követően a tenektepláz-antigén két fázisban eliminálódik a plazmából. A terápiás dózistartományban nincs összefüggés a gyógyszeradag nagysága és a plazma-clearance üteme között. Az iniciális, domináns felezési idő $24 \pm 5,5$ perc (átlag \pm SD) – a természetes t-PA eliminációs felezési idejének 5-szöröse. A terminális felezési idő 129 ± 87 perc; a plazma-clearance 119 ± 49 ml/perc.

A tenektepláz-clearance üteme a testtömeg nagyságával arányosan mérsékelten fokozódik, míg az életkor előrehaladtával kismértékben csökken. A clearance nőkben általában lassúbb, mint férfiakban, azonban ez feltehetően a nők rendszerint kisebb testtömegére vezethető vissza.

Linearitás/nonlinearitás

Az AUC-n alapuló dózislinearitásra vonatkozó analízis szerint a tenektepláz nonlinearis farmakokinetikát mutat a vizsgált 5 és 50 mg közötti dózistartományban.

Vese- és májkárosodás

A tenektepláz májon át történő eliminációja miatt nem várható, hogy a renális diszfunkció befolyásolná a farmakokinetikáját. Állatkísérletes adatok is ezt támasztották alá. Ugyanakkor nem vizsgálták célzottan, hogy a renális és hepatikus diszfunkció hogyan befolyásolja embereknél a tenektepláz farmakokinetikáját. Ezek miatt a máj- és súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknek nincs a tenektepláz dózisának módosítására vonatkozó útmutatás.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az egyszeri, intravénásan adott dózisok toxicitását patkányokban, nyulakon és kutyákon értékelő vizsgálatok során csupán a véralvadási paraméterek dózisfüggő és reverzibilis változásait és az injekció beadásának helyéről meginduló vérzést észleltek – ezeket a tenektepláz farmakodinamikai hatásának tulajdonították. Az ismételt dózistoxicitást patkányokon és kutyákon felmérő vizsgálatok mindezt megerősítették, azonban az emberi fehérjéből előállított tenektepláz által kiváltott antitestképződés és anaphylaxia miatt két hét elteltével be kellett fejezni a vizsgálatot.

A kezelés farmakológiai biztonságosságát Cynomolgus majmokon értékelő kísérletek során a klinikai expozíciónál lényegesen nagyobb dózisok adása után vérnyomáscsökkenést és múltó jellegű EKG-eltéréseket észleltek.

A készítmény emberi alkalmazásának javallatát és egyszeri alkalmazását figyelembe véve a reprodukciós toxicitási vizsgálatok csak egy – az e tekintetben érzékeny állatfajnak minősülő –, nyulakon végzett embriotoxicitási vizsgálatra korlátozódtak. Az embrionális fejlődés középső szakaszában adott tenektepláz a teljes alom elhullását okozta. Az embrionális fejlődés középső-késői szakaszában végzett kezelés másnapján hüvelyi vérzés jelentkezett az anyaállatokon. Szekunder elhullást 1-2 nappal később észleltek. A magzati fejlődés időszakáról nincsenek adatok.

A rekombináns fehérjék ezen csoportja várhatóan nem fejt ki mutagén vagy rákkeltő hatást, ezért genotoxicitási és carcinogenitási vizsgálatok elvégzése nem volt szükséges.

A tenektepláz gyógyászati célra szánt gyógyszerformájának intravénás, intraarteriális, vagy paravénás adása után nem észleltek lokális érfal- vagy szövetirritációt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

Arginin
Tömény foszforsav (E 338)
Poliszorbát 20 (E 432)
Maradékanyag nyomokban a gyártási folyamatból: gentamicin

Oldószer

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A Metalyse glükóz tartalmú infúziós oldatokkal inkompatibilis.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

A forgalomba kerülő készítmény eltarthatósága

3 év

Kész oldat

A kész oldat 2-8 °C hőmérsékleten 24 óráig, 30 °C hőmérsékleten 8 óráig őrzi meg fizikai-kémiai stabilitását.

Mikrobiológiai megfontolások alapján elkészítése után célszerű azonnal beadni a kész oldatot. Ha ez nem lehetséges, akkor az elkészített oldat tárolási idejéért és annak körülményeiért a beadást végző személy a felelős, és az 2-8 °C hőmérsékleten legfeljebb 24 óráig tartható el.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A feloldott gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Metalyse 8000 egység (40 mg) por és oldószer oldatos injekcióhoz

Az oldatos injekcióhoz való port I-es típusú üvegből készült, 20 ml-es injekciós üveg tartalmazza, mely szürke színű, szilikon bevonattal ellátott gumidugóval és lepattintható kupakkal van lezárva. 40 mg tenektepláz injekciós üvegenként.

10 ml-es, előretöltött műanyag fecskendő, amely a 8 ml oldószert tartalmazza.

Steril injekciós üveg csatlakozó adapter.

Metalyse 10 000 egység (50 mg) por és oldószer oldatos injekcióhoz

Az oldatos injekcióhoz való port I-es típusú üvegből készült, 20 ml-es injekciós üveg tartalmazza, mely szürke színű, szilikon bevonattal ellátott gumidugóval és lepattintható kupakkal van lezárva. 50 mg tenektepláz injekciós üvegenként.

10 ml-es, előretöltött műanyag fecskendő, amely a 10 ml oldószert tartalmazza.

Steril injekciós üveg csatlakozó adapter.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Metalyse injekciós oldat elkészítéséhez az előretöltött fecskendőben lévő oldószer teljes mennyiségét az oldatos injekcióhoz való port tartalmazó injekciós üvegbe kell fecskendezni.

1. Ellenőrizze, hogy a beteg testtömegének megfelelő hatóanyag-tartalmú injekciós üveget használja-e.

A beteg testtömege (kg)	A kész oldat térfogata (ml)	Tenektepláz (E)	Tenektepláz (mg)
< 60	6	6000	30
≥ 60 – < 70	7	7000	35
≥ 70 – < 80	8	8000	40
≥ 80 – < 90	9	9000	45
≥ 90	10	10 000	50

2. Ellenőrizze, hogy ép-e az injekciós üveg kupakja.
3. Távolítsa el a lepattintható kupakot az injekciós üvegről.
4. Nyissa fel az injekciós üveg csatlakozójának tetejét. Távolítsa el a védőkupakot az oldószerral előretöltött fecskendő kónuszáról. Ezután szorosan csavarja rá az előretöltött fecskendőt az injekciós üveg csatlakozójára. Szűrje át az injekciós üveg gumidugójának közepét az injekciós üveg csatlakozójának tuskéjével.
5. A fecskendő dugattyúját (a habképződés megelőzése érdekében) lassan befelé nyomva fecskendezze az oldószert az injekciós üvegbe.
6. Tartsa a fecskendőt az injekciós üveghez csatlakozó adapteren, és az injekciós üveget óvatosan körkörös mozgattva oldja fel a port.
7. Az elkészített injekcióhoz való oldat színtelen-halványsárga színű, víztiszta. Kizárólag tiszta, lebegő részecskéket nem tartalmazó oldatot szabad felhasználni.
8. Közvetlenül az oldat beadása előtt vegye kézbe és fordítsa meg függőlegesen az injekciós üveget a csatlakoztatott fecskendővel együtt úgy, hogy az utóbbi legyen alul.
9. Szívja fel a fecskendőbe a beteg testtömege alapján szükséges térfogatú Metalyse oldatot.
10. Csavarja le a fecskendőt az injekciós üveg csatlakozójáról.
11. Korábban bekötött infúziós szerelékbe csak 9 mg/ml (0,9%-os) NaCl oldattal készült Metalyse oldat adható. Az injekciós oldatba nem keverhető más gyógyszer.
12. A Metalyse oldatot intravénás injekcióban, kb. 10 másodperc alatt kell beadni. Nem szabad glükóz oldatot tartalmazó infúziós szerelékbe fecskendezni, mert a Metalyse glükózoldattal inkompatibilis.
13. A Metalyse injekció után a szerelékét át kell mosni a megfelelő gyógyszerbevitel érdekében.
14. A fel nem használt elkészített oldatot meg kell semmisíteni.

Szükség esetén egy injekciós tű is felhasználható az oldat elkészítéséhez a mellékelt, injekciós üveghez csatlakozó adapter helyett.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Metalyse 8000 egység (40 mg) por és oldószer oldatos injekcióhoz

EU/1/00/169/005

Metalyse 10 000 egység (50 mg) por és oldószer oldatos injekcióhoz

EU/1/00/169/006

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. február 23.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2006. február 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Metalyse 5000 egység (25 mg) por oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Metalyse 5000 egység (25 mg) por oldatos injekcióhoz
5000 egység (25 mg) tenektepláz injekciós üvegenként.

Az elkészített injekciós oldat 1000 egység (5 mg) tenekteplázt tartalmaz milliliterenként.

A tenektepláz aktivitását specifikus referencia standardhoz viszonyított egységekben (E) fejezik ki. Nem vehető össze közvetlenül más thrombolyticus szerek aktivitási egységeivel.

A tenektepláz fibrinspecifikus plazminogén-aktivátor, amelyet kínai hörcsög ovarium sejtsoron, rekombináns DNS technológiával állítanak elő.

Ismert hatású segédanyag(ok)

2,0 mg poliszorbát 20 (E 432) 25 mg-os injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos injekcióhoz.

A por fehér vagy csaknem fehér színű.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Metalyse thrombolysisre javallott felnőtteknél akut ischaemiás stroke (AIS) esetében a tünetek megjelenésétől számított 4,5 órán belül és az intracranialis vérzés kizárását követően.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Metalyse-t neurovascularis kezelésben és thrombolysisben jártas orvosnak kell alkalmaznia, a kezelés hatásának monitorozásához megfelelő feltételek és körülmények között.

A lehető leghamarabb, a tünetek megjelenésétől számított 4,5 órán belül, el kell kezdeni a Metalyse-zal történő kezelést, az intracranialis vérzés megfelelő képalkotó eljárásokkal történő kizárását követően. A kezelés hatása időfüggő, a korábban megkezdett kezelés éppen ezért növeli a kedvező kimenetel valószínűségét.

A tenektepláz készítmény megfelelő kiszerezését körültekintően, a javallattal összhangban kell kiválasztani. A tenektepláz 25 mg-os kiszerezése kizárólag akut ischaemiás stroke kezelésére szolgál.

A Metalyse dózist a beteg testtömege alapján kell meghatározni. Az egyszeri maximális dózis 5000 egység (25 mg tenektepláz) akut ischaemiás stroke javallat esetében.

A tenektepláz-kezelés előny/kockázat értékelését körültekintően kell elvégezni az 50 kg vagy ennél

kisebb testtömegű betegek esetében a korlátozottan rendelkezésre álló adatok miatt.
A szükséges teljes dózist tartalmazó injekciós oldat térfogata a következő táblázatból olvasható ki:

A beteg testtömege (kg)	Tenektepláz (E)	Tenektepláz (mg)	A kész oldat térfogata (ml)
< 60	3000	15,0	3,0
≥ 60 – < 70	3500	17,5	3,5
≥ 70 – < 80	4000	20,0	4,0
≥ 80 – < 90	4500	22,5	4,5
≥ 90	5000	25,0	5,0

További részleteket lásd 6.6 pont: A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Idősek (80 évesnél idősebbek)

A Metalyse-t a magasabb vérzési kockázat miatt idős (> 80 éves) betegeknél óvatosan kell alkalmazni (lásd a 4.4 pontban a vérzésre vonatkozó információkat).

Gyermekek és serdülők

A Metalyse biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Kiegészítő kezelés

A vérárvadást/thrombocitafunkciót befolyásoló gyógyszerek

Jelen adagolás heparinnal vagy thrombocitaaggregáció-gátló szerekkel, pl. acetilszalicilsavval, a Metalyse-kezelést követő első 24 órában történő egyidejű alkalmazásának hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták megfelelő mértékben. Az intravénás heparin vagy a thrombocitaaggregáció-gátló szerek, pl. acetilszalicilsav adagolása éppen ezért kerülendő a Metalyse-kezelést követő első 24 órában a vérzés fokozott kockázata miatt.

Ha a heparin más javallatok miatt szükséges, a dózis nem haladhatja meg a napi 10 000 NE-et, szubkután adagolás mellett.

Az alkalmazás módja

Az elkészített oldatot intravénásan kell alkalmazni, és azonnal fel kell használni. Az elkészített oldat egy tiszta és színtelen vagy enyhén sárgás színű oldat.

A szükséges dózist egyszerre, intravénás bolusban, kb. 5-10 másodperc alatt kell beadni.

A 40 mg-os és az 50 mg-os tenektepláz injekciós üvegeket nem az akut ischaemiás stroke kezelésére javallott. A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy a (gyártási folyamatból származó, nyomokban előforduló) gentamicinnel szembeni túlérzékenység.

Továbbá, mivel a thrombolyticus kezelés vérzéses szövődmények kockázatával jár, a következő állapotokban a Metalyse alkalmazása ellenjavallt:

- Aktuálisan fennálló vagy a megelőző 6 hónapban lezajlott, jelentős vérzéssel járó kórképekben;
- Egyidejű, hatásos antikoaguláns-kezelés (pl. K-vitamin-antagonisták INR > 1,7 mellett) (lásd a 4.4 pont „Vérzés” c. bekezdését) esetén;
- A kórelőzményben szereplő vagy gyanított intracranialis haemorrhagia;
- Subarachnoidealis haemorrhagiára utaló tünetek, még akkor is, ha a CT-felvétel normális;
- Klinikailag (pl. NIHSS > 25) és/vagy megfelelő képalkotó eljárással megállapított súlyos stroke;

- Rokkantságot okozó neurológiai sérüléssel vagy az injekció kezdetét megelőzően a tünetek gyors javulásával nem járó akut ischaemiás stroke;
- A kórelőzményben szereplő központi idegrendszeri károsodás (daganat, aneurysma, intracraniális- vagy gerincműtét) esetén;
- Ismert haemorrhagiás diathesisben;
- Súlyos, nem kontrollált artériás hypertoniában (lásd 4.4 pont);
- Parenchymalis szerv nagy műtéte, biopsziája vagy jelentős sérülése az utóbbi 2 hónapon belül;
- A fej vagy a koponya közelmúltbeli sérülése;
- Bakteriális endocarditis, pericarditis esetén;
- Akut pancreatitis esetén;
- Súlyos májkárosodás esetén, ideértve a májelégtelenséget, cirrhosist, portális hypertensiót (nyelősövarixok), valamint aktív hepatitis esetén;
- Aktív fekélyes gastrointestinalis betegségben;
- Ismert verőér-aneurysma és/vagy artériás/vénás malformatio esetén;
- Vérzés fokozott veszélyével járó daganatos betegségben;
- Heparin adagolása az elmúlt 48 órán belül és a laboratóriumi normálérték felső határát meghaladó tromboplasztin idő;
- Korábbi stroke és egyidejűleg fennálló diabetes a kórelőzményben;
- Az elmúlt 3 hónapon belüli stroke;
- $100\ 000/\text{mm}^3$ alatti vérlemezkeszám;
- 185 Hgmm feletti szisztolés vagy 110 Hgmm feletti diasztolés vérnyomás, vagy ha körültekintő kezelés ellenére sem lehet a vérnyomást ezen határértékek alá csökkenteni;
- 50 mg/dl (2,8 mM) alatti (lásd 4.4 pont) vagy 400 mg/dl (22,2 mM) feletti vércukorszint.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény kereskedelmi nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

A thrombolyticus kezelés megfelelő monitorozást igényel. A kezelés kizárólag neurovascularis és thrombolyticus kezelésben jártas orvos felelősségvállalása és felügyelete mellett alkalmazható, a kezelés hatásainak monitorozásához megfelelő eszközök és körülmények mellett. A javallat megerősítésére adott esetben távdiagnosztikai módszerek is megfontolhatók (lásd 4.1 és 4.2 pont).

Vérzés

A tenektepláz-kezelés leggyakoribb szövődménye a vérzés. A vérzéshez más egyidejűleg alkalmazott, véralvadást vagy trombocytafunkciót befolyásoló hatóanyagok (pl. heparin) is hozzájárulhatnak (lásd 4.2 és 4.3 pont). Ahogy a fibrin feloldódik a tenektepláz hatására, a friss tűszúrások helyéről vérzés indulhat meg. Ezt szem előtt tartva a thrombolyticus kezelés ideje alatt gondosan ellenőrizni kell minden potenciális vérzésforrást (bevezetett katéter, artéria- és vénapunctio helyei, a vénapreparálás műtéti területe, tűszúrások helyei). A tenektepláz alkalmazása során kerülni kell a rigid katéterek használatát, az intramuscularis injekciók adását és a nem feltétlenül szükséges beavatkozásokat.

Súlyos vérzés (pl. agyvérzés) esetén azonnal abba kell hagyni az egyidejű heparin adását. Protamin adása is megfontolandó, amennyiben a vérzés jelentkezése előtti 4 órán belül heparint adtak. Annál a néhány betegnél, akik erre a konzervatív kezelésre nem reagálnak, megfontolandó a vérkészítmények adása. Krioprecipitátum, friss fagyasztott plazma és trombocytatranszfúzió jöhet számításba, és mindegyik adása után ismétellen értékelni kell a klinikai és laboratóriumi paramétereiket. Krioprecipitátum infúziója esetén 1 g/l-es fibrinogénszint elérésére kell törekedni. Végső esetben antifibrinolyticumok adása is megfontolandó.

Az alábbi esetekben a tenektepláz-kezeléssel járó fokozott kockázat miatt különös gonddal kell mérlegelni a kezelés várható előnyeit és a vérzéses szövődmények kockázatát:

- A közelmúltban kapott intramusculáris injekció vagy közelmúltbéli kisebb traumák, nagy erek punctiója;
- Orális antikoaguláns-kezelést kapó betegek: fontolóra lehet venni a Metalyse alkalmazását, amikor az alkalmas vizsgálato(k) nem mutatnak a véralvadási rendszerre gyakorolt klinikailag jelentős hatást (pl. INR \leq 1,7 K-vitamin-antagonisták esetén vagy egyéb orálisan alkalmazott antikoagulánsok megfelelő vizsgálattal mérve a normálérték felső határán belül vannak); lásd 4.3 pont;
- Elhúzódó (> 2 perces) vagy traumás cardiopulmonális resuscitatio vagy szívmasszás.

Az intracerebralis vérzés az akut ischaemiás stroke kezelésének súlyos mellékhatása (a betegek legfeljebb 19%-a a teljes morbiditás és mortalitás növekedése nélkül).

A Metalyse alkalmazása növelheti az akut ischaemiás stroke-ban szenvedő betegek intracranialis vérzésének kockázatát.

Ez különösen a következő esetekben érvényes:

- A tünetek megjelenésétől számított késedelmesen elkezdett kezelés. A Metalyse adagolását éppen ezért a lehető leghamarabb el kell kezdeni;
- Az előzetes acetilszalicilsav-kezelésben részesülő betegeknél fokozottabb az intracerebralis vérzés és/vagy mortalitás kockázata, különösen késedelmes Metalyse-kezelés esetében;
- A fiatalabb betegekhez képest az előrehaladott korú (80 év feletti) betegeknél a betegség kimenetele a kezeléstől függetlenül valamivel rosszabb lehet, és emelkedett lehet náluk az intracerebralis vérzés kockázata a thrombolysis során. Általánosságban elmondható, hogy az előrehaladott korú betegeknél a thrombolysis előny/kockázat aránya továbbra is pozitív marad. Az akut ischaemiás stroke-ban szenvedő betegek thrombolysisét az egyéni előny/kockázat megítélése alapján kell értékelni.

Thromboembolia

A Metalyse használata fokozhatja a thromboemboliás események kockázatát a meglévő thrombussal, pl. bal szívfél thrombussal (mitralis stenosis vagy pitvarfibrillatio stb.) rendelkező betegeknél.

A vérnyomás monitorozása

A tenektepláz-kezelést követően az első 24 órán keresztül szükséges a vérnyomás ellenőrzése.

Intravénás antihipertenzív terápia javasolt, ha a szisztolés vérnyomás 180 Hgmm-nél magasabb vagy a diasztolés vérnyomás 105 Hgmm-nél magasabb.

Csökkent előny/kockázat arányú különleges betegcsoportok

A thrombolyticus kezelés előny/kockázat aránya kevésbé kedvezőnek tekinthető azoknál a betegeknél, akiknek korábban már volt stroke-ja, illetve akik ismert, kezeletlen cukorbetegségben szenvednek, azonban ezeknél a betegeknél még mindig pozitív ez az arány (lásd a 4.3 pontot is).

A Metalyse alkalmazásának előny/kockázat arányát alaposan meg kell fontolni az alábbi betegségekkel rendelkező akut ischaemiás stroke-os betegeknél:

- A stroke kialakulásakor rohamot kapó betegeknél. (Ezen betegeknél a thrombolyticus kezelés kizárólag abban az esetben megfontolandó, ha nem merül fel stroke-ot utánzó állapot vagy jelentős feji trauma gyanúja);
- A kezdetben < 50 mg/dl vércukorszinttel rendelkező betegeknél fontolóra lehet venni a vércukorszint normalizálását követő thrombolysist, ha az AIS diagnózisa továbbra is fennáll (lásd 4.3 pont).

Stroke-ban szenvedő betegeknél a kedvező kimenetel valószínűsége csökken a tünetek kialakulásától a thrombolyticus kezelésig eltelt idő hosszával, az életkor előrehaladtával, a stroke súlyosságának fokozódásával és a kórházi felvételkor mért emelkedett vércukorszintekkel, míg a súlyos rokkantság vagy halál, illetve a tüneteket okozó intracranialis vérzés valószínűsége nő, a kezeléstől függetlenül.

Agyödéma

Az ischaemiás terület reperfüziója agyödémát idézhet elő az infarctussal sújtott területen.

Túlérzékenység/ismételt alkalmazás

A Metalyse alkalmazásával összefüggő immunmediált túlérzékenységi reakciókat okozhat a tenektepláz hatóanyag, a gentamicin (nyomokban előforduló, a gyártási folyamatból származó maradvány) vagy bármely segédanyag (lásd 4.3 és 6.1 pont).

A kezelést követően nem figyeltek meg tartós antitestképződést a tenektepláz molekulával szemben. Azonban a tenektepláz ismételt adásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre szisztematikus tapasztalat.

Fennáll a nem immunológiai mechanizmussal mediált túlérzékenységi reakciók kockázata is.

A Metalyse-zal kapcsolatban leggyakrabban jelentett túlérzékenységi reakció az angiooedema volt. Ennek kockázata emelkedhet akut ischaemiás stroke esetében és/vagy az ACE-inhibitorokkal végzett egyidejű kezeléssel. Az angiooedema lehetséges kialakulása miatt a Metalyse-zal kezelt betegeket monitorozni kell a kezelés ideje alatt és a beadást követő 24 órában.

Ha súlyos túlérzékenységi reakció (pl. angiooedema) fordul elő, azonnal meg kell kezdeni a megfelelő kezelést, amely magába foglalhatja az intubációt.

Gyermekek és serdülők

Nincsenek rendelkezésre álló adatok a Metalyse biztonságosságára és hatásosságára vonatkozóan 18 évnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében. A Metalyse alkalmazása ezért 18 évnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél nem javasolt.

A Metalyse poliszorbát 20-at tartalmaz

A gyógyszer 2,0 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 25 mg-os injekciós üvegenként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Nem végeztek szabályszerű interakciós vizsgálatokat a Metalyse és az akut ischaemiás stroke kezelésére szokványosan alkalmazott gyógyszerek között esetleg fellépő kölcsönhatások tisztázása érdekében.

A véralvadást/thrombocytafunkciót befolyásoló gyógyszerek

A véralvadásra vagy a thrombocyták működésére ható gyógyszerek fokozhatják a vérzés kockázatát (ha a tenektepláz-kezelés előtt, a kezelés alatt, illetve az után adják be). Ezen gyógyszerek alkalmazása kerülendő az akut ischaemiás stroke Metalyse-zal végzett kezelését követő első 24 órában. Az ezen készítményekkel történő előkezelés tekintetében lásd a 4.2, 4.3 és 4.4 pontot.

ACE-inhibitorok

Az ACE-inhibitorokkal történő egyidejű kezelés fokozhatja a túlérzékenységi reakció kialakulásának kockázatát (lásd 4.4 pont).

Több, összesen több mint 2000 tenekteplázzal kezelt beteg bevonásával végzett, publikált, tudományos randomizált vizsgálat nem mutatott semmilyen klinikailag releváns interakciót az akut ischaemiás stroke-ban szenvedő betegek kezelésére gyakran használt más gyógyszerekkel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Metalyse terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

A tenekteplázra vonatkozó nem-klinikai adatok az anyaállatok másodlagos mortalitását okozó vérzést mutattak a hatóanyag ismert farmakológiai hatásának megfelelően, néhány esetben pedig vetelés és a foetus felszívódása fordult elő (ezeket a hatásokat csak ismételt dózisos alkalmazását követően figyelték meg). A tenekteplázt nem tekintik teratogénnek (lásd 5.3 pont).

A kezelés várható előnyeit mérlegelni kell a lehetséges kockázattal szemben.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a tenektepláz kiválasztódik-e a humán anyatejbe.

Óvatosan kell eljárni a Metalyse szoptató nőknél történő alkalmazásakor, és el kell dönteni, hogy a Metalyse alkalmazását követő 24 óraban a szoptatást fel kell-e függeszteni.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre sem klinikai, sem preklinikai adatok a tenektepláz (Metalyse) termékenységre kifejtett hatására vonatkozóan.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem releváns.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A tenektepláz leggyakoribb mellékhatása a vérzés. A vérzés típusa lehet az injekció beadásának helyén észlelhető felületes vérzés vagy bárhol, illetve bármely testüregben előforduló belső vérzés. A szövődmények fatálisnak bizonyulhatnak, illetve maradandó rokkantsághoz vezethetnek.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbiakban felsorolt mellékhatások gyakoriság és szervrendszerek szerint, a következő egyezményes módon kerültek osztályozásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A stroke kezelése esetén mellékhatásként észlelt intracerebrális/intracranialis vérzéstől, valamint akut myocardialis infarctus indikációban mellékhatásként észlelt reperfúziós arrhythmiaiktól eltekintve, orvosilag nem indokolt feltételezni, hogy a Metalyse biztonságossági profilja akut ischaemiás stroke javallat esetében eltér a készítmény akut myocardialis infarctus javallata szerinti profiltól.

Az 1. táblázat a mellékhatások gyakoriságát mutatja meg.

Szervrendszer	Mellékhatás
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Ritka	Anaphylactoid reakció (többek között bőrkiütés, urticaria, bronchospasmus, gégeödéma)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Intracranialis vérzés (pl. agyvérzés, intracerebralis haematoma, haemorrhagiás stroke, a stroke haemorrhagiás transzformációja, intracranialis haematoma, subarachnoidealis vérzés) olyan tünetekkel, mint somnolencia, aphasia, hemiparesis, convulsio
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Nem gyakori	Szembevérzés
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Ritka	Pericardialis vérzés
Érbetegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Vérzés
Ritka	Embolia (thromboticus embolisatio)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori	Epistaxis
Ritka	Tüdővérzés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Emésztőrendszeri vérzés (pl. gyomorvérzés, gyomorfekélyből eredő vérzés, rectalis vérzés, haematemesis, melaena, szájüregi vérzés)
Nem gyakori	Retroperitonealis vérzés (pl. retroperitonealis haematoma)
Nem ismert	Hányinger, hányás
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Ecchymosis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori	Urogenitalis vérzés (pl. haematuria, húgyúti vérzés)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	Vérzés az injekció helyén, vérzés a punkciós helyen
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Ritka	Vérnyomáscsökkenés
Nem ismert	Testhőmérséklet-emelkedés
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Nem ismert	Zsírembólia, ami az érintett szervnek megfelelő következményekhez vezethet
Műtéti és orvosi eljárások	
Nem ismert	Transzfúzió

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

Túladagolás esetén fokozódhat a vérzés kockázata.

Kezelés

Nagyfokú vagy elhúzódó vérzés esetén megfontolandó a szubsztitúciós kezelés (plazma, thrombocyta-szuspenzió adása) – lásd még 4.4 pont.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antitrombotikumok, enzimek; ATC-kód: B01A D11

Hatásmechanizmus

A tenektepláz rekombináns, fibrinspecifikus plazminogén-aktivátor, melyet a természetes t-PA-ból, annak fehérjeszerkezetét három helyen módosítva állítanak elő. Kötődik a thrombus (vérrög) fibrin komponenséhez, majd a thrombus plazminogén összetevőjét szelektív módon plazminná alakítja, és ez utóbbi lebontja a thrombus fibrinvázát. A tenektepláz fibrinspecifitása meghaladja a természetes t-PA-ét, sőt az endogén plazminogén-aktivátor inhibitor (PAI-1) hatásával szemben is ellenállóbb.

Farmakodinámiás hatások

Tenektepláz adása után az α 2-antiplazmin (a plazmin folyadékfázisú inhibitora) dózisfüggő fogyását, és ennek következtében a szisztémás plazminképződés fokozódását figyelték meg. Ez a jelenség a Metalyse plazminogén-aktiváló hatását tükrözi. Az összehasonlító klinikai vizsgálatokban, a maximális dózisban adott (10 000 E, mely megfelel 50 mg-nak) tenekteplázzal kezelt résztvevőknél a fibrinogénszint nem egészen 15%-os, ill. a plazminogénszint kevesebb, mint 25%-os csökkenését észlelték – míg altepláz adása után mindkettő kb. 50%-kal csökkent. Harminc nappal a tenektepláz beadása után nem észleltek klinikai szempontból számottevő mértékű antitestképződést.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

AcT vizsgálat

Az Altepláz tenekteplázzal szemben történő hatékonysági vizsgálatát (AcT) egy regiszteralapú, prospektív, randomizált, kontrolllos, nyílt elrendezésű vizsgálatnak tervezték vak végpontértékeléssel az intravénás tenektepláz és az intravénás altepláz összehasonlítására azért, hogy bizonyítékkal szolgáljanak arra, hogy a tenektepláz nem rosszabb (non-inferior) az alteplázhoz képest olyan akut ischaemiás stroke-ban szenvedő betegek esetében, a tünetek megjelenésétől számított 4,5 órán belül adva, akik a jelenlegi irányelvek szerint egyébként alkalmasak az intravénás thrombolysisre. A vizsgálat elérte az elsődleges célt, igazolva a 0,25 mg/kg (max. 25 mg) tenektepláz noninferioritását a 0,9 mg/kg (max. 90 mg) alteplázhoz képest: a tenektepláz csoportban 802 betegből 296 (36,9%), az altepláz csoportban 765 betegből 266 (34,8%) ért el 0–1 közötti értéket a módosított Rankin-skála (mRS) szerint a 90–120. napon (2,1% korrigálatlan kockázatkülönbség [95%-os CI; -2,6–6,9]). Az eredmények hasonlóak voltak az mITT és az mPP populációban.

A kulcsfontosságú biztonságossági kimenetek a tünetekkel járó intracerebralis vérzés, az orolingualis angiooedema és a vértranszfúziót igénylő extracranialis vérzés (melyek mindegyike a thrombolyticum adását követő 24 órán belül történt), illetve a 90 napos ösztörtalitás voltak.

Nem voltak érdemi különbségek a 24 órás, tünetekkel járó intracerebralis vérzés arányában. A képalkotó eljárásokkal meghatározott intracranialis vérzés arányai (vakon értékelve a tüneti státuszra és a kezelési elosztásra) nem mutattak különbséget a két csoport között, és a képalkotó eljárásokkal meghatározott 2-es típusú parenchymalis haematoma arányai (pl. az infarctus \geq 30%-át elfoglaló haematoma egyértelmű tömeghatással) hasonlóak voltak a vizsgálatban megfigyelt tünetekkel járó intracerebralis vérzés arányaihoz. Nem voltak érdemi különbségek a 90 napos mortalitás arányában a kezeléstől számított 90. napon. Az orolingualis angiooedema és a vértranszfúziót igénylő perifériás

vérzés ritka volt és mindkét csoportban hasonlóan bizonyult (lásd 2. táblázat).

2. táblázat: A kulcsfontosságú biztonságossági kimenetek incidenciája a tenektepláz és az altepláz csoportban.

	Tenektepláz csoport	Altepláz csoport	Kockázatkülönbség (95%-os CI)
24 órás, tünetekkel járó intracerebralis vérzés	27/800 (3,4%)	24/763 (3,2%)	0,2 (-1,5–2,0)
Képpalkotó eljárással azonosított intracranialis vérzés	154/800 (19,3%)	157/763 (20,6%)	-1,3 (-5,3–2,6)
Vértranszfúziót igénylő extracranialis vérzés	6/800 (0,8%)	6/763 (0,8%)	0,0 (-0,9–0,8)
A randomizálást követő 90 napon belüli halál (n = 1554)	122/796 (15,3%)	117/758 (15,4%)	-0,1 (-3,7–3,5)
Orolingualis angiooedema	9/800 (1,1%)	9/763 (1,2%)	-0,1 (-1,1–1,0)
2-es típusú parenchymalis haematoma (az infarctus \geq 30%-át elfoglaló haematoma egyértelmű tömeghatással)	21/800 (2,6%)	18/763 (2,4%)	0,3 (-1,3–1,8)

EXTEND-IA TNK vizsgálat

Az EXTEND-IA TNK vizsgálat a tenektepláz alteplázhoz viszonyított non-inferioritását értékelte a reperfüzió elérésében a kezdeti angiogramon abban az esetben, ha az ischaemiás stroke jelentkezése után 4,5 órán belül beadják azon a betegeknél, akiknél endovascularis kezelést terveznek.

Azokat az ischaemiás stroke-ban szenvedő betegeket, akiknél az arteria carotis interna, az arteria basilaris vagy az arteria cerebri media elzáródása állt fenn és alkalmasak voltak a thrombectomiára, a tünetek megjelenését követő 4,5 órán belül 0,25 mg/ttkg tenekteplázt vagy 0,9 mg/ttkg alteplázt kapók csoportjába randomizálták. Mindegyik kezelési csoportban 101 beteg volt. Az elsődleges kimenetel az érintett ischaemiás terület 50%-nál nagyobb reperfüziója volt vagy a kivehető thrombus hiánya a kezdeti angiográfiai értékeléskor. A tenektepláz noninferioritását vizsgálták, amelyet superioritási vizsgálat követett.

Az elsődleges kimenetel a tenekteplázzal kezelt betegek 22%-ánál fordult elő szemben az alteplázzal kezelt betegek 10%-ával (incidenciakülönbség: 12%; 95%-os CI; 2, 21; incidenciaarány: 2,2, 95%-os CI; 1,1; 4,4).

A másodlagos kimenetek közé tartozott a 90. napi mRS-érték.

Az mRS 90. napi 0–1-es aránya 51% volt a tenektepláz csoportban és 43% az altepláz csoportban (korrigált incidenciaarány: 1,2; 95%-os CI; 0,9–1,6).

Mindegyik csoportban a betegek 1%-ánál fordult elő tünetekkel járó intracranialis vérzés (sICH). 10 haláleset (10%) fordult elő a tenektepláz csoportban és 18 (18%) az altepláz csoportban, amely nem volt szignifikáns az előre meghatározott logisztikus regresszióanalízis szerint. A halálesetek többsége a súlyos stroke progressziójával volt kapcsolatban (9 eset a tenektepláz csoportban és 14 eset az altepláz csoportban). A 0,25 mg/ttkg dóziszú tenektepláz a 0,9 mg/ttkg dóziszú alteplázhoz hasonló biztonságossági profilt mutatott.

Néhány beavatkozással nem járó vizsgálat összehasonlította a tünetek megjelenését követő 4,5 órán belül adagolt tenekteplázt (0,25 mg/ttkg) és alteplázt (0,9 mg/ttkg) nagyérelzáródással (LVO) járó vagy nem járó akut ischaemiás stroke esetében. Ezek a megfigyeléses vizsgálatok korrigált (vagy hajlandósági mutatóval párosított) becslésekről számoltak be, összesen több mint 2900 akut ischaemiás stroke-ot elszenvedett beteg vizsgálatával (100-nál több tenekteplázzal kezelt beteggel végzett vizsgálatokból), és következetesen az alteplázhoz hasonló biztonságossági és hatásossági profilt jelentettek a tenektepláz esetében.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás és eloszlás

A tenektepláz intravénásan adható, plazminogén-aktiváló hatású, rekombináns fehérje. 30 mg tenektepláz akut myocardialis infarctusos betegeknek történő intravénás beadását követően a tenektepláz becsült kezdeti plazmakoncentrációja $6,45 \pm 3,60 \mu\text{g/ml}$ (átlag \pm SD). Az eloszlási fázis a teljes AUC 31% \pm 22%-a és 69% \pm 15%-a (átlag \pm SD) között mozgott az 5 és 50 mg közötti tartományba eső adagok beadását követően.

Szöveti eloszlásáról és eliminációjáról izotóppal jelzett tenekteplázzal kezelt patkányokon gyűjtöttek adatokat. A tenektepláz elsősorban a májban dúsul, és az, hogy emberben kötődik-e a plazmafehérjékhez, és milyen mértékben, az nem ismert. A szervezetben való átlagos tartózkodási idő (MRT) körülbelül 1 óra és dinamikus egyensúlyi állapotban a tenektepláz átlagos (\pm SD) eloszlási térfogata (Vss) $6,3 \pm 2 \text{ l}$ és $15 \pm 7 \text{ l}$ közötti.

Biotranszformáció

A tenektepláz úgy ürül a keringésből, hogy a májban lévő specifikus receptorokhoz kötődik, majd kisebb peptidekre bomlik. Azonban a hepaticus receptorokhoz történő kötődése a természetes t-PA-énál kisebb mértékű, ami hosszabb felezési időt eredményez.

Elimináció

Akut myocardialis infarctust elszenvedett betegekben a tenektepláz egyszeri, intravénás bolus-injekcióban történő adását követően a tenektepláz-antigén két fázisban eliminálódik a plazmából. A terápiás dózistartományban nincs összefüggés a gyógyszeradag nagysága és a plazma-clearance üteme között. Az iniciális, domináns felezési idő $24 \pm 5,5$ perc (átlag \pm SD) – a természetes t-PA eliminációs felezési idejének 5-szöröse. A terminális felezési idő 129 ± 87 perc; a plazma-clearance $119 \pm 49 \text{ ml/perc}$.

A tenektepláz-clearance üteme a testtömeg nagyságával arányosan mérsékelten fokozódik, míg az életkor előrehaladtával kismértékben csökken. A clearance nőkben általában lassúbb, mint férfiakban, azonban ez feltehetően a nők rendszerint kisebb testtömegére vezethető vissza.

Linearitás/nonlinearitás

Az AUC-n alapuló dózislinearitásra vonatkozó analízis szerint a tenektepláz nonlineáris farmakokinetikát mutat a vizsgált 5 és 50 mg közötti dózistartományban.

Vese- és májkárosodás

A tenektepláz májon át történő eliminációja miatt nem várható, hogy a renális diszfunkció befolyásolná a farmakokinetikáját. Állatkísérletes adatok is ezt támasztották alá. Ugyanakkor nem vizsgálták célzottan, hogy a renális és hepaticus diszfunkció hogyan befolyásolja embereknél a tenektepláz farmakokinetikáját. Ezek miatt a máj- és súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél nincs a tenektepláz dózisának módosítására vonatkozó útmutatás.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon, nyulakon és kutyákon végzett vizsgálatok során csupán a véralvadási paraméterek dózisfüggő és reverzibilis változását és az injekció beadásának helyéről meginduló vérzést észleltek az egyszeri, intravénásan adott dózisok alkalmazását követően – ezeket a tenektepláz farmakodinamikai hatásának tulajdonították. Mindezt megerősítették a patkányokon és kutyákon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok, azonban az emberi fehérjéből előállított tenektepláz által kiváltott antitestképződés és anaphylaxia miatt a vizsgálati időtartam két hétre korlátozódott.

A Cynomolgus majmokon végzett farmakológiai biztonságossági vizsgálatok során a klinikai expozíciónál lényegesen nagyobb dózisok alkalmazásakor vérnyomáscsökkenést és múló jellegű EKG-eltéréseket észleltek.

A készítmény emberi alkalmazásának javallatát és egyszeri alkalmazását figyelembe véve a reprodukciós toxicitási vizsgálatok csak egy – az e tekintetben érzékeny állatfajnak minősülő –, nyulakon végzett embriotoxicitási vizsgálatra korlátozódtak. Az embrionális fejlődés középső szakaszában adott tenektepláz a teljes alom elhullását okozta. Az embrionális fejlődés középső-késői szakaszában végzett kezelés másnapján hüvelyi vérzés jelentkezett az anyaállatokon. Szekunder elhullást 1-2 nappal később észleltek. A magzati fejlődés időszakáról nincsenek adatok.

A rekombináns fehérjék ezen csoportja várhatóan nem fejt ki mutagén vagy rákkeltő hatást, ezért genotoxicitási és carcinogenitási vizsgálatok elvégzése nem volt szükséges.

A tenektepláz gyógyászati célra szánt gyógyszerformájának intravénás, intraarteriális, vagy paravénás adása után nem észleltek lokális érfal- vagy szövetirritációt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Arginin
Tömény foszforsav (E 338)
Poliszorbát 20 (E 432)
Maradékanyag nyomokban a gyártási folyamatból: gentamicin

6.2 Inkompatibilitások

A Metalyse glükóz tartalmú infúziós oldatokkal inkompatibilis.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

A forgalomba kerülő készítmény eltarthatósága

3 év

Kész oldat

A kész oldat 2–8 °C hőmérsékleten 24 óráig, 30 °C hőmérsékleten 8 óráig őrzi meg fizikai-kémiai stabilitását.

Mikrobiológiai megfontolások alapján elkészítése után célszerű azonnal beadni a kész oldatot. Ha ez nem lehetséges, akkor az elkészített oldat tárolási idejéért és annak körülményeiért a beadást végző személy a felelős, és az 2–8 °C hőmérsékleten legfeljebb 24 óráig tartható el.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A feloldott gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Metalyse 5000 egység (25 mg) por oldatos injekcióhoz

Az oldatos injekcióhoz való port 10 ml-es átlátszó injekciós üveg tartalmazza, mely szürke színű,

(B2-44) bevonattal ellátott gumidugóval és rollnizott kupakkal van lezárva. 25 mg tenektepláz injekciós üvegenként.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Metalyse injekciós oldat elkészítéséhez 5 ml injekcióhoz való steril vizet kell az oldatos injekcióhoz való port tartalmazó injekciós üveghez hozzáadni egy tű és egy fecskendő segítségével (a csomagolás nem tartalmazza).

1. Távolítsa el a rollnizott kupakot az injekciós üvegről.
2. Szívjon fel 5 ml injekcióhoz való steril vizet a fecskendőbe és szűrje át az injekciós üveg gumidugójának közepét a tűvel.
3. A fecskendő dugattyúját (a habképződés megelőzése érdekében) lassan befelé nyomva fecskendezze az injekcióhoz való steril víz teljes mennyiségét az injekciós üvegbe.
4. Tartsa a fecskendőt az injekciós üveghez csatlakoztatva, és az injekciós üveget óvatosan körkörös mozgattva oldja fel a port.
5. Az elkészített injekcióhoz való oldat színtelen-halványsárga színű, víztiszta. Kizárólag tiszta, lebegő részecskéket nem tartalmazó oldatot szabad felhasználni.
6. Közvetlenül az oldat beadása előtt vegye kézbe és fordítsa meg függőlegesen az injekciós üveget a csatlakoztatott fecskendővel együtt úgy, hogy az utóbbi legyen alul.
7. Szívja fel a fecskendőbe a beteg testtömege alapján szükséges térfogatú Metalyse oldatot.

A beteg testtömege (kg)	A kész oldat térfogata (ml)	Tenektepláz (E)	Tenektepláz (mg)
< 60	3,0	3000	15,0
≥ 60 – < 70	3,5	3500	17,5
≥ 70 – < 80	4,0	4000	20,0
≥ 80 – < 90	4,5	4500	22,5
≥ 90	5,0	5000	25,0

8. Korábban bekötött infúziós szerelékbe csak 9 mg/ml (0,9%-os) NaCl oldattal készült Metalyse oldat adható. Az injekciós oldatba nem keverhető más gyógyszer.
9. A Metalyse oldatot intravénás injekcióban, kb. 5-10 másodperc alatt kell beadni. Nem szabad glükóz oldatot tartalmazó infúziós szerelékbe fecskendezni, mert a Metalyse glükózoldattal inkompatibilis.
10. A Metalyse injekció után a szereléket át kell mosni a megfelelő gyógyszerbevitel érdekében.
11. A fel nem használt elkészített oldatot meg kell semmisíteni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/00/169/007

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. február 23.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2006. február 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Nem releváns.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Metalyse 8000 E (40 mg)
por és oldószer oldatos injekcióhoz
tenektepláz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

8000 egység (40 mg) tenektepláz injekciós üvegenként.
8 ml oldószer előretöltött fecskendőnként.
Az elkészített injekciós oldat milliliterenként 1000 egység (5 mg) tenekteplázt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Por: arginin, tömény foszforsav, poliszorbát 20
Maradékanyag nyomokban a gyártási folyamatból: gentamicin
Oldószer: injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

1 db injekciós üveg oldatos injekcióhoz való porral
1 db előretöltött fecskendő
1 db steril csatlakozó injekciós üveghez

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
A 8 ml oldószer hozzáadásával elkészített oldatot intravénásan kell alkalmazni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ügyeljen az alkalmazási útmutató pontos betartására. Ennek elmulasztása esetén a szükségesnél nagyobb lehet a beadott Metalyse adag.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/00/169/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

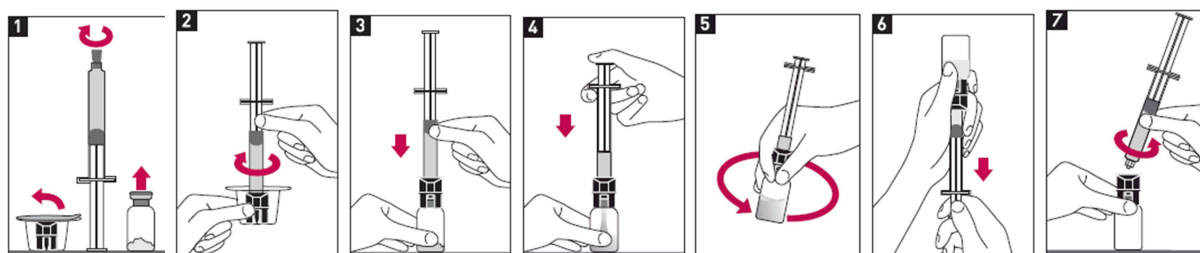
Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

A kartondoboz fedelének belső felszínén piktogrammként feltüntetendő adatok

Alkalmazási útmutató



1 Nyissa fel az injekciós üveg csatlakozóját. Távolítsa el a kupakot a fecskendőről. Távolítsa el a lepattintható kupakot az injekciós üvegről.

2 Szorosan csavarja az előretöltött fecskendőt az injekciós üveg csatlakozójába.

- 3 Szűrje át az injekciós üveg gumidugójának közepét az injekciós üveg csatlakozójának tűskéjével.
- 4 A fecskendő dugattyúját (a habképződés megelőzése érdekében) lassan befelé nyomva fecskendezze az injekcióhoz való desztillált vizet az injekciós üvegbe.
- 5 Tartsa a fecskendőt az injekciós üvegen, és óvatosan körkörösén mozgatva oldja fel a port.
- 6 Fordítsa meg függőlegesen az injekciós üveget és a fecskendőt, majd szívja fel a fecskendőbe az adagolásnak megfelelő térfogatú oldatot.
- 7 Csavarja le a fecskendőt az injekciós üveg csatlakozójáról. Az oldat kész az iv. bolus-injekcióban történő beadásra.

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Metalyse 8000 E (40 mg)
por és oldószer oldatos injekcióhoz
tenektepláz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden injekciós üveg 8000 egység (40 mg) tenekteplázt tartalmaz.
Az elkészített oldat 1000 egység (5 mg) tenekteplázt tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Arginin, tömény foszforsav, poliszorbát 20
Maradékanyag nyomokban a gyártási folyamatból: gentamicin

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz

1 db injekciós üveg oldatos injekcióhoz való porral

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A 8 ml oldószer hozzáadásával elkészített oldatot intravénásan kell beadni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében a külső csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/00/169/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem alkalmazható.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem alkalmazható.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

OLDÓSZERES FECSKENDŐ CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Oldószer Metalyse 8000 E (40 mg) injekcióhoz elkészítés után intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

8 ml injekcióhoz való víz

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Elkészítés után kg testtömegű betegeknek adható be:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Metalyse 10 000 E (50 mg)
por és oldószer oldatos injekcióhoz
tenektepláz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 000 egység (50 mg) tenektepláz injekciós üvegenként.
10 ml oldószer előretöltött fecskendőnként.
Az elkészített injekciós oldat milliliterenként 1000 egység (5 mg) tenekteplázt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Por: arginin, tömény foszforsav, poliszorbát 20
Maradékanyag nyomokban a gyártási folyamatból: gentamicin
Oldószer: injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

1 db injekciós üveg oldatos injekcióhoz való porral
1 db előretöltött fecskendő
1 db steril csatlakozó injekciós üveghez

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
A 10 ml oldószer hozzáadásával elkészített oldatot intravénásan kell alkalmazni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ügyeljen az alkalmazási útmutató pontos betartására. Ennek elmulasztása esetén a szükségesnél nagyobb lehet a beadott Metalyse adag.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/00/169/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

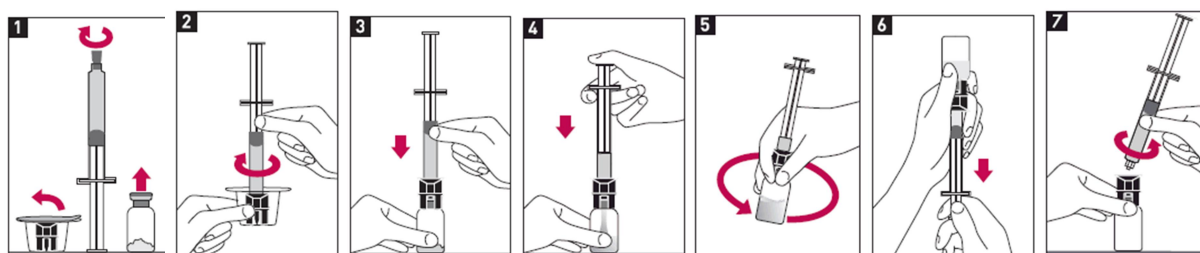
Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

A kartondoboz fedelének belső felszínén piktogrammként feltüntetendő adatok

Alkalmazási útmutató



1 Nyissa fel az injekciós üveg csatlakozóját. Távolítsa el a kupakot a fecskendőről. Távolítsa el a lepattintható kupakot az injekciós üvegről.

2 Szorosan csavarja az előretöltött fecskendőt az injekciós üveg csatlakozójába.

- 3 Szűrje át az injekciós üveg gumidugójának közepét az injekciós üveg csatlakozójának tüskéjével.
- 4 A fecskendő dugattyúját (a habképződés megelőzése érdekében) lassan befelé nyomva fecskendezze az injekcióhoz való desztillált vizet az injekciós üvegbe.
- 5 Tartsa a fecskendőt az injekciós üvegen, és óvatosan körkörösén mozgatva oldja fel a port.
- 6 Fordítsa meg függőlegesen az injekciós üveget és a fecskendőt, majd szívja fel a fecskendőbe az adagolásnak megfelelő térfogatú oldatot.
- 7 Csavarja le a fecskendőt az injekciós üveg csatlakozójáról. Az oldat kész az iv. bolus-injekcióban történő beadásra.

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Metalyse 10 000 E (50 mg)
por és oldószer oldatos injekcióhoz
tenektepláz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden injekciós üveg 10 000 egység (50 mg) tenekteplázt tartalmaz.
Az elkészített oldat 1000 egység (5 mg) tenekteplázt tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Arginin, tömény foszforsav, poliszorbát 20
Maradékanyag nyomokban a gyártási folyamatból: gentamicin

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

1 db injekciós üveg oldatos injekcióhoz való porral

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A 10 ml oldószer hozzáadásával elkészített oldatot intravénásan kell beadni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében a külső csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/00/169/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem alkalmazható.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem alkalmazható.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

OLDÓSZERES FECSKENDŐ CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Oldószer Metalyse 10 000 E (50 mg) injekcióhoz intravénás alkalmazásra elkészítés után

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

10 ml injekcióhoz való víz

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Elkészítés után kg testtömegű betegeknek adható be:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Metalyse 5000 E (25 mg)
por oldatos injekcióhoz
tenektepláz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5000 egység (25 mg) tenekteplázt, valamint arginint, tömény foszforsavat és poliszorbát 20-at tartalmaz injekciós üvegenként.
Az elkészített injekciós oldat milliliterenként 1000 egység (5 mg) tenekteplázt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Maradékanyag nyomokban a gyártási folyamatból: gentamicin

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz

1 db injekciós üveg oldatos injekcióhoz való porral

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Az 5 ml injekcióhoz való steril víz hozzáadásával elkészített oldatot intravénásan kell alkalmazni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ügyeljen az alkalmazási útmutató pontos betartására. Ennek elmulasztása esetén a szükségesnél nagyobb lehet a beadott Metalyse adag.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/00/169/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Metalyse 5000 E (25 mg)
por oldatos injekcióhoz
tenektepláz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Az 5 ml injekcióhoz való víz hozzáadásával elkészített oldatot intravénásan kell alkalmazni.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 db injekciós üveg oldatos injekcióhoz való porral

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Metalyse 8000 egység (40 mg) por és oldószer oldatos injekcióhoz Metalyse 10 000 egység (50 mg) por és oldószer oldatos injekcióhoz tenektepláz

Mielőtt megkapja ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Metalyse és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Metalyse beadása előtt
3. Hogyan kell beadni a Metalyse-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Metalyse-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Metalyse és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Metalyse egy oldatos injekcióhoz való por és oldószer.

A Metalyse az úgynevezett trombolitikumok csoportjába tartozik. Ezek a szerek elősegítik a vérrögök feloldódását. A tenektepláz egy rekombináns, fibrinspecifikus plazminogén-aktivátor.

A Metalyse szívizominfarktus (szívroham) kezelésére szolgál. A panaszok jelentkezésétől számított 6 órán belül kell beadni a szív koszorúereiben képződött vérrögök feloldódásának elősegítése céljából. Ezáltal megelőzhető a szívroham okozta károsodás és bizonyítottan életek menthetők meg vele.

2. Tudnivalók a Metalyse beadása előtt

A következő esetekben kezelőorvosa nem rendel, ill. nem ad be Önnek Metalyse injekciót

- ha korábban életveszélyes allergiás reakciója (súlyos túlérzékenysége) volt a tenekteplázra, a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére vagy a gentamicinre (nyomokban megtalálható maradvány a gyártási folyamatból). Ha a Metalyse-kezelés mindenképpen szükséges, az újraélesztéshez szükséges eszközöknek szükség esetén azonnal elérhetőnek kell lenniük.
- ha Ön jelenleg is fennálló vagy a közelmúltban lezajlott, fokozott vérzésveszéllyel járó betegségben szenved, beleértve:
 - ❖ vérzési rendellenesség vagy vérzékenység (hemorrágia);
 - ❖ az agyban bekövetkező vérzés miatti sztrók (hemorrágiás sztrók) vagy ismeretlen okból bekövetkező sztrók;
 - ❖ egy agyi artériában lévő vérrög okozta sztrók (iszkémiás sztrók) az előző 6 hónapban;
 - ❖ rendkívül magas, kezeléssel nem kontrollált vérnyomás;
 - ❖ fejsérülés;
 - ❖ súlyos májbetegség;

- ❖ gyomorfekély vagy fekélyek a bélben;
 - ❖ a nyelőcsőben kialakult visszértágulatok (nyelőcsővarixok);
 - ❖ bizonyos érfal-rendellenességek (például aneurizma, körülírt tágulat a verőér falán);
 - ❖ egyes daganatok;
 - ❖ a szívburok gyulladása (perikarditisz); a szívbillentyűk gyulladása vagy fertőzései (endokarditisz);
 - ❖ elbutulás (demencia).
- ha Ön véralvadásgátló tablettákat/kapszulákat (például kumarinszármazékok, mint a warfarin) szed;
 - ha Ön hasnyálmirigy-gyulladásban (pankreátitisz) szenved;
 - ha a közelmúltban jelentős műtétet, például agy- vagy gerincműtétet végeztek Önön.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Kezelőorvosa a Metalyse-t fokozott elővigyázatossággal fogja alkalmazni

- ha korábban bármilyen, a hirtelen életveszélyt okozó allergiás reakción (súlyos túlérzékenységen) kívüli allergiás reakciója volt a tenekteplázra, a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére vagy a gentamicinre (nyomokban megtalálható maradvány a gyártási folyamatból);
- ha Ön magasvérnyomás-betegségben szenved;
- ha a megelőző tíz napban tápcsatorna- vagy húgyúti vérzés lépett fel (véressé vált a széklete vagy a vizelete);
- ha Ön szívbillentyű betegségben (például a bal pitvarkamrai szájadék szűkületében) és ezen kívül szívritmuszavarban (például pitvarfibrillációban) is szenved;
- ha Ön a közelmúltban izomba (intramuszkulárisan) kapott injekciót;
- ha Ön 75 éves vagy idősebb;
- ha az Ön testtömege kisebb 50 kg-nál;
- ha Ön 2 percnél hosszabb időtartamú újraélesztésre (szívmasszázsra) szorult;
- ha korábban már kapott Metalyse-t.

Gyermekek és serdülők

A Metalyse alkalmazása gyermekeknél és 18 éves kor alatti serdülőknél nem ajánlott.

Egyéb gyógyszerek és a Metalyse

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Metalyse poliszorbát 20-at tartalmaz

A gyógyszer 3,2 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 40 mg-os injekciós üvegenként és 4,0 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 50 mg-os injekciós üvegenként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen ismert allergiája van.

3. Hogyan kell beadni a Metalyse-t?

Kezelőorvosa az Ön testtömege alapján határozza meg a Metalyse adagját, a következő táblázat segítségével:

Testtömeg (kg)	< 60	60-70	70-80	80-90	> 90
Metalyse (E)	6000	7000	8000	9000	10 000

A mellkasi fájdalom jelentkezése után orvosa a lehető leghamarabb Metalyse injekciót és ezen kívül vérálvadásgátló gyógyszert is ad Önnek.

A Metalyse injekciót a trombolitikumok alkalmazásában jártas orvos alkalmazhatja. A gyógyszert egyszerre, egy vénába kell beadni.

Orvosa a mellkasi fájdalom jelentkezése után a lehető leghamarabb beadja Önnek (egyszeri alkalommal) a Metalyse injekciót.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az alábbi mellékhatásokat a Metalyse-t kapó betegeknél észlelték:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- Vérzés.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Vérzés az injekció vagy a punkció helyén;
- Orrvérzés;
- Húgy- és ivarszervi vérzés (véressé válhat a vizelet);
- Bőr alatti bevérzés;
- Tápcsatornavérzés (például gyomor- és bélvérzés).

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Szabálytalan szívverés (reperfúziós aritmiák), mely néha a szív leállításához vezethet. A szív megállás életveszélyes is lehet;
- Hasüregi belső vérzés [a hashártya mögötti (retroperitoneális) térbe törő vérzés];
- Agyvérzés – az agyvérzés vagy más súlyos vérzéses esemény maradandó rokkantságot, sőt, halált is okozhat;
- Szembevérzés.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Alacsony vérnyomás (hipotónia);
- Tüdővérzés;
- Túlérzékenység (anafilaktoid reakciók), például bőrkiütés, csalánkiütés, nehézlégzés (hörgőgörcs);
- Vérzés a szívburokba (hemoperikardium);
- Vérrögződés a tüdőerekben (tüdőembólia) és más szervek ereiben (trombotikus embólia).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Zsírembólia (zsírrögződés);
- Hányinger;
- Hányás;
- A testhőmérséklet emelkedése (láz);
- A vérzések következtében vérátömlesztésre lehet szükség.

Mint más trombolitikus szerek esetében, a következő tünetekről számoltak be a szívroham és/vagy a trombolitikumok alkalmazásának következtében:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- Alacsony vérnyomás (hipotónia);
- Szabálytalan szívverés;

- Mellkasi fájdalom (angina pektorisz).

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Újabb mellkasi fájdalom/angina (ismétlődő iszkémia);
- Szívroham;
- Szívelégtelenség;
- Szívelégtelenség következtében kialakuló sokk;
- Szívurokgyulladás;
- Folyadék a tüdőben (tüdőödéma).

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Szívleállás;
- Szívbillentyű vagy szívurok problémák (a kéthegeyű billentyű záródási zavara, folyadékgyülem a szívurokban);
- Vérrög a vénákban (vénás trombózis);
- Folyadék a szívurok és a szív között (szívtamponád);
- Szívizomszakadás (miokardium ruptúra).

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Vérrögződés a tüdőerekben (tüdőembólia).

Ezek a szív- és érrendszeri események életveszélyesek lehetnek és halálhoz vezethetnek.

Agyvérzés esetén beszámoltak idegrendszeri tünetekről, mint például álmoságról (szomnolencia), beszédzavarokról, bénulásokról (hemiparézis) és rángógörcsökről (konvulzió).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Metalyse-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Az elkészített Metalyse oldat 2-8 °C-on 24 órán át, 30 °C-on 8 órán keresztül tartható el.

Mindazonáltal, mikrobiológiai megfontolások alapján általában az orvos azonnal beadja az elkészített, injekcióhoz való oldatot.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Metalyse?

- A készítmény hatóanyaga a tenektepláz.
 - Egy injekciós üveg 8000 egység (40 mg) tenekteplázt tartalmaz. Az előretöltött fecskendő 8 ml oldószert tartalmaz. 8 ml oldószerral való feloldás után milliliterenként 1000 E tenekteplázt tartalmaz.
- vagy
- Egy injekciós üveg 10 000 egység (50 mg) tenekteplázt tartalmaz. Az előretöltött fecskendő 10 ml oldószert tartalmaz. 10 ml oldószerral való feloldás után milliliterenként 1000 E tenekteplázt tartalmaz.
 - Egyéb összetevők: arginin, tömény foszforsav (E 338) és poliszorbát 20 (E 432).
 - A Metalyse oldószere injekcióhoz való víz.
 - Maradékanyag nyomokban a gyártási folyamatból származó gentamicin.

Milyen a Metalyse külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A doboz:

- egy 40 mg tenekteplázt tartalmazó liofilizált porral töltött injekciós üveget, egy 8 ml oldószerral előretöltött fecskendőt és egy injekciós üveg csatlakozót (adaptert) tartalmaz.

vagy

- egy 50 mg tenekteplázt tartalmazó liofilizált porral töltött injekciós üveget, egy 10 ml oldószerral előretöltött fecskendőt és egy injekciós üveg csatlakozót (adaptert) tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

Бюрингер 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 ehf.
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 Danmark
Norwegian branch
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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Metalyse 5000 egység (25 mg) por oldatos injekcióhoz tenektepláz

Mielőtt megkapja ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Metalyse és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Metalyse beadása előtt
3. Hogyan kell beadni a Metalyse-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Metalyse-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Metalyse és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Metalyse egy oldatos injekcióhoz való por.

A Metalyse az úgynevezett trombolitikumok csoportjába tartozik. Ezek a szerek elősegítik a vérrögök feloldódását. A tenektepláz egy rekombináns, fibrinspecifikus plazminogén-aktivátor.

A Metalyse az agy egy artériájában lévő vérrög okozta sztrók (akut iszkémiás sztrók) kezelésére szolgál felnőttek esetében, ha kevesebb mint 4,5 óra telt el azóta, hogy a jelenlegi sztrók tünetei megjelentek Önnél.

2. Tudnivalók a Metalyse beadása előtt

A következő esetekben kezelőorvosa nem rendel, illetve nem ad be Önnek Metalyse injekciót

- ha korábban életveszélyes allergiás reakciója (súlyos túlérzékenysége) volt a tenekteplázra, a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére vagy a gentamicinre (nyomokban megtalálható maradvány a gyártási folyamatból). Ha a Metalyse-kezelés mindenképpen szükséges, az újraélesztéshez szükséges eszközöknek szükség esetén azonnal elérhetőnek kell lenniük.
- ha Ön jelenleg is fennálló vagy a közelmúltban lezajlott, fokozott vérzésveszéllyel járó betegségben szenved, beleértve:
 - ❖ vérzési rendellenesség vagy vérzékenység (hemorrágia);
 - ❖ rendkívül magas, kezeléssel nem kontrollált vérnyomás;
 - ❖ fejsérülés;
 - ❖ a szívburok gyulladása (perikarditisz); a szívbillentyűk gyulladása vagy fertőzései (endokarditisz);
 - ❖ súlyos májbetegség;
 - ❖ a nyelőcsőben kialakult visszértágulatok (nyelőcsővarixok);
 - ❖ gyomorfekély vagy fekélyek a bélben;

- ❖ bizonyos érfal-rendellenességek (például aneurizma, körülírt tágulat a verőér falán);
 - ❖ egyes daganatok;
 - ❖ vérzés az agyban vagy a koponyában.
- ha Ön véralvadást gátló tablettákat/kapszulákat (antikoagulánsokat) szed, kivéve, ha a megfelelő vizsgálat alátámasztotta, hogy nincs klinikailag releváns hatása az ilyen gyógyszernek;
 - ha nagyon súlyos a sztrók;
 - ha a sztrók tünetei enyhék;
 - ha a Metalyse adása előtt gyorsan javulnak a tünetek;
 - ha a trombolasztinideje (vérvizsgálat annak kimutatására, milyen jól alvad a vére) kóros. Ez a vizsgálati eredmény kóros lehet, ha az elmúlt 48 órán belül heparint (véralvadást gátlásra alkalmazott gyógyszer) kapott;
 - ha cukorbeteg és korábban már volt sztrókja;
 - ha az elmúlt 3 hónapon belül sztrókja volt;
 - ha a vérlemezkek (trombociták) száma nagyon alacsony a vérben;
 - ha magas a vérnyomása (185/110 Hgmm felett), amely kizárólag intravénás gyógyszer adásával kezelhető;
 - ha a vérben a cukor (glükóz) mennyisége nagyon alacsony (50 mg/dl alatti) vagy nagyon magas (400 mg/dl feletti);
 - ha nagy műtétje volt a közelmúltban, beleértve az agy- vagy gerincműtétet;
 - ha biopsziája (szövetmintavételi eljárás) volt a közelmúltban;
 - ha Ön hasnyálmirigy-gyulladásban (pankreatitisz) szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Kezelőorvosa a Metalyse-t fokozott elővigyázatossággal fogja alkalmazni

- ha korábban bármilyen, a hirtelen életveszélyt okozó allergiás reakción (súlyos túlérzékenységen) kívüli allergiás reakciója volt a tenekteplázra, a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére vagy a gentamicinre (nyomokban megtalálható maradvány a gyártási folyamatból);
- ha Önnél fennáll vagy nemrégiben fennállt bármilyen olyan állapot, amely növeli a vérzés kockázatát, például:
 - izomba (intramuszkulárisan) kapott injekció;
 - kis sérülés, például nagy erek megszúrása miatt;
- ha Ön 80 évesnél idősebb, akkor a Metalyse-zal végzett terápiától függetlenül rosszabb eredményre számíthat.
Ugyanakkor a 80 évnél idősebb betegeknél a Metalyse általános előny/kockázat aránya pozitív, és az életkor önmagában nem akadályozza a Metalyse-zal végzett kezelést;
- ha Ön 2 percnél hosszabb időtartamú újraélesztésre (szívmasszázsra) szorult;
- ha korábban már volt egy agyi artériás vérrög miatt kialakult sztrókja (iszkémiás sztrók);
- ha Ön szívbillentyű betegségben (például a bal pitvar-kamrai szájadék szűkületében) és ezen kívül szívritmuszavarban (például pitvarfibrillációban) is szenved;
- ha Ön magasvérnyomás-betegségben szenved;
- ha görcsei (konvulziók) voltak, amikor a sztrók elkezdődött;
- ha Ön cukorbeteg;
- ha az akut iszkémiás sztrók tünetei az alacsony vércukorszint helyreállítását követően is fennállnak, a kezelőorvosa még mindig fontolóra veheti a trombolitikus kezelést;
- ha korábban már kapott Metalyse-t.

Gyermekek és serdülők

A Metalyse alkalmazása gyermekeknél és 18 éves kor alatti serdülőknél nem ajánlott.

Egyéb gyógyszerek és a Metalyse

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg, illetve a nemrégiben szedett:

- bármilyen véralvadásgátló gyógyszeréről;
- bizonyos vérnyomáscsökkentő gyógyszerekről (ACE-gátlók).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Metalyse poliszorbát 20-at tartalmaz

A gyógyszer 2,0 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 25 mg-os injekciós üvegenként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen ismert allergiája van.

3. Hogyan kell beadni a Metalyse-t?

Kezelőorvosa az Ön testtömege alapján határozza meg a Metalyse adagját, a következő táblázat segítségével:

Testtömeg (kg)	< 60	60-70	70-80	80-90	> 90
Metalyse (E)	3000	3500	4000	4500	5000

A Metalyse injekciót a trombolitikumok alkalmazásában jártas orvos alkalmazhatja. A gyógyszert egyszerre, egy vénába kell beadni.

Orvosa a sztrók jelentkezése után a lehető leghamarabb beadja Önnel (egyszeri alkalommal) a Metalyse injekciót.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az alábbi mellékhatásokat a Metalyse-t kapó betegeknél észlelték:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- Vérzés;
- Agyvérzés – az agyvérzés vagy más súlyos vérzéses esemény maradandó rokkantságot, sőt, halált is okozhat.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Vérzés az injekció vagy a punkció helyén;
- Orrvérzés;
- Húgy- és ivarszervi vérzés (véressé válhat a vizelet);
- Bőr alatti bevérzés;
- Tápcsatornavérzés (például gyomor- és bélvérzés).

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Hasüregi belső vérzés [a hashártya mögötti (retroperitoneális) térbe törő vérzés];
- Szembevérzés.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Alacsony vérnyomás (hipotónia);
- Tüdővérzés;
- Túlzékonyság (anafilaktoid reakciók), például bőrkiütés, csalánkiütés, nehézlégzés (hörgőgörcs);
- Vérzés a szívburokba (hemoperikardium);

- Vértörmépződés a tüdőerekben (tüdőembólia) és más szervek ereiben (trombotikus embólia).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Zsírembólia (zsírrögződés);
- Hányinger;
- Hányás;
- A testhőmérséklet emelkedése (láz);
- A vérzések következtében vérátömlesztésre lehet szükség.

Agyvérzés esetén beszámoltak idegrendszeri tünetekről, mint például álmoságról (szomnolencia), beszédzavarokról, bénulásokról (hemiparézis) és rángógörcsökről (konvulzió).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Metalyse-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Az elkészített Metalyse oldat 2–8 °C-on 24 órán át, 30 °C-on 8 órán keresztül tartható el.

Mindazonáltal, mikrobiológiai megfontolások alapján általában az orvos azonnal beadja az elkészített injekcióhoz való oldatot.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Metalyse?

- A készítmény hatóanyaga a tenektepláz.
 - Egy injekciós üveg 5000 egység (25 mg) tenekteplázt tartalmaz. 5 ml injekcióhoz való vízzel történő feloldás után milliliterenként 1000 E tenekteplázt tartalmaz.
- Egyéb összetevők: arginin, tömény foszforsav (E 338) és poliszorbát 20 (E 432).
- Maradékanyag nyomokban a gyártási folyamatból származó gentamicin.

Milyen a Metalyse külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A doboz egy 25 mg tenekteplázt tartalmazó liofilizált porral töltött injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

Бюрингер 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 ehf.
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 Danmark
Norwegian branch
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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.