

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Metalyse 8 000 vienību (40 mg) pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Metalyse 10 000 vienību (50 mg) pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Metalyse 8 000 vienību (40 mg) pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Katrs flakons satur 8 000 vienības (40 mg) tenekteplāzes (*tenecteplasm*).
Katra pilnšļirce satur 8 ml šķīduma.

Metalyse 10 000 vienību (50 mg) pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Katrs flakons satur 10 000 vienības (50 mg) tenekteplāzes (*tenecteplasm*).
Katra pilnšļirce satur 10 ml šķīduma.

Viens ml sagatavota šķīduma satur 1 000 vienības (5 mg) tenekteplāzes.

Tenekteplāzes aktivitāte norādīta vienībās (V), lietojot tenekteplāzei specifisku references standartu, kas nav salīdzināms ar vienībām, kuras lieto, lai raksturotu citu trombolītisko līdzekļu aktivitāti.

Tenekteplāze ir fibrīn-specifisks plazminogēna aktivators, ko ar DNS rekombinācijas metodi ražo no Ķīnas kāmjū olnīcu šūnu līnijām.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris ir balts vai gandrīz balts.
Šķīdinātājs ir dzidrs un bezkrāsains.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Metalyse ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem trombolītiskai terapijai, ja ir aizdomas par miokarda infarktu ar persistējošu ST segmenta pacēlumu vai nesenu kreisā Hisa kūlīša zara blokādi 6 stundu laikā pēc akūta miokarda infarkta (AMI) simptomu parādīšanās.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Metalyse jāordinē ārstam ar pieredzi trombolītisko līdzekļu lietošanā un iespējām monitorēt to iedarbības rezultātus.

Terapija ar Metalyse jāsāk cik drīz vien iespējams pēc simptomu parādīšanās.

Atbilstošais tenekteplāzes stiprums jāizvēlas rūpīgi un atbilstoši indikācijai. 40 mg un 50 mg stiprumi ir paredzēti tikai miokarda infarkta indikācijai.

Metalyse jāordinē, balstoties uz pacienta ķermeņa masu, maksimālā deva ir 10 000 vienības (50 mg tenekteplāzes).

Tilpumu, kas nepieciešams pareizas devas ordinēšanai, var aprēķināt pēc šādas shēmas:

Pacienta ķermeņa masas kategorija (kg)	Tenekteplāze (V)	Tenekteplāze (mg)	Atbilstošs sagatavotā šķīduma daudzums (ml)
< 60	6 000	30	6
≥ 60 līdz < 70	7 000	35	7
≥ 70 līdz < 80	8 000	40	8
≥ 80 līdz < 90	9 000	45	9
≥ 90	10 000	50	10
Sīkāku informāciju skatīt 6.6. apakšpunktā: īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos			

Gados vecāki cilvēki (≥ 75 gadi)

Sakarā ar paaugstinātu asiņošanas risku gados vecākiem cilvēkiem (≥ 75 gadi) Metalyse jānozīmē uzmanīgi (skatīt informāciju par asiņošanu 4.4. apakšpunktā un par STREAM pētījumu 5.1. apakšpunktā).

Pediatriskā populācija

Metalyse drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Papildterapija

Antitrombotiskā papildterapija ar antiagregantiem un antikoagulantiem pacientiem ar miokarda infarktu un ST segmenta pacēlumu jāordinē atbilstoši aktualizētām terapijas vadlīnijām. Par koronāro intervenci skatīt 4.4. apakšpunktā.

Klīniskos pētījumos ar Metalyse antitrombotiskai papildterapijai izmantoja nefrakcionēto heparīnu un enoksaparīnu.

Acetilsalicilskābe jāordinē uzreiz pēc simptomu parādīšanās un, ja vien nav kontrindikāciju, jāturpina visas dzīves laikā.

Lietošanas veids

Sagatavotais šķīdums jāievada intravenozi, un tas ir paredzēts tūlītējai lietošanai. Sagatavotais šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains vai viegli iedzeltens šķīdums.

Nepieciešamā deva jāievada atsevišķas intravenozas bolus injekcijas veidā apmēram 10 sekunžu laikā.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, vai gentamicīnu (neliels daudzums kā atliekas pēc ražošanas procesa). Ja ārstēšana ar Metalyse tomēr ir nepieciešama, vajadzības gadījumā ir jābūt nekavējoties pieejamam reanimācijas aprīkojumam.

Bez tam, tā kā trombolītiskā terapija ir saistīta ar paaugstinātu asiņošanas risku, Metalyse lietošana ir kontrindicēta šādās situācijās:

- izteikta asiņošana šobrīd vai pēdējo 6 mēnešu laikā;
- pacienti, kuri saņem efektīvu ārstēšanu ar perorāliem antikoagulantiem, piemēram, varfarīna nātrija sāli (INR > 1,3) (skatīt 4.4. apakšpunkta sadaļu "Asiņošana");
- jebkuri centrālās nervu sistēmas bojājumi anamnēzē (piemēram, neoplazma, aneirisma,

- intrakraniālas vai spinālas operācijas);
- zināma hemorāģiskā diatēze;
- smaga nekontrolēta hipertensija;
- smaga ķirurģiska operācija, parenhimatozo orgānu biopsija vai smaga trauma pēdējo 2 mēnešu laikā (tai skaitā jebkāda trauma, kas saistīta ar pašreizējo AMI);
- nesena galvas vai galvaskausa trauma;
- ilgstoša kardiopulmonāla reanimācija (> 2 minūtes) pēdējo divu nedēļu laikā;
- akūts perikardīts vai/un subakūts bakteriāls endokardīts;
- akūts pankreatīts;
- smaga aknu disfunkcija, tai skaitā aknu mazspēja, ciroze, portāla hipertensija (varikozas barības vada vēnas) un aktīvs hepatīts;
- aktīvas peptiskas čūlas;
- artērijas aneirisma un zināma arterio/venoza malformācija;
- neoplazma ar palielinātu asiņošanas risku;
- hemorāģisks insults vai nezināmas izcelsmes insults anamnēzē;
- išēmisks insults vai pārejoši išēmiski traucējumi pēdējo 6 mēnešu laikā;
- demence.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu tirdzniecības nosaukums un sērijas numurs.

Koronāra intervence

Ja primāra perkutāna koronārā intervence (PCI – *Percutaneous Coronary Intervention*) ir plānota saskaņā ar aktuālām ārstēšanas vadlīnijām, tenekteplāzi lietot nevajag (skatīt 5.1. apakšpunktu ASSENT-4 pētījums).

Pacienti, kuriem nevar veikt primāro PCI vienas stundas laikā kā norādīts vadlīnijās un kuri saņem tenekteplāzi kā primāro koronāro rekanalizācijas terapiju, nekavējoties, 6-24 stundu laikā vai agrāk, ja tas ir medicīniski indicēts, jānosūta uz iestādi, kur var veikt koronāro intervenci, angiogrāfiskai izmeklēšanai un laicīgai papildus koronārai intervencei (skatīt 5.1. apakšpunktu STREAM pētījums).

Asiņošana

Visbiežākā komplikācija tenekteplāzes lietošanas laikā ir asiņošana. Vienlaikus heparīna lietošana var veicināt asiņošanu. Tā kā tenekteplāzes terapijas laikā tiek šķīdināts fibrīns, iepriekšējās punkcijas vietā var sākties asiņošana. Tāpēc, ordinējot trombolītisku terapiju, uzmanīgi jāizvērtē visas iespējamās asiņošanas vietas (tai skaitā katetru ievadīšanas vietas, artēriju un vēnu punkcijas vietas, brūču un adatas dūrienu vietas). Tenekteplāzes terapijas laikā jāizvairās no cietu katetru lietošanas, intramuskulārām injekcijām un citām mazsvarīgām procedūrām.

Visbiežāk novēro hemorāģijas injekcijas vietā, atsevišķos gadījumos novēro uroģenitālu un smaganu asiņošanu.

Ja sākas nopietna asiņošana, galvenokārt cerebrāla hemorāģija, vienlaikus heparīna lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Ja heparīns ievadīts 4 stundas pirms asiņošanas sākuma, jāapsver protamīna ievadīšanas nepieciešamība. Tiem nedaudzajiem pacientiem, kuri nereaģē uz šo konservatīvo terapiju, var būt nepieciešams apsvērt transfūzijas līdzekļu ievadīšanas iespēju. Pēc katras krioprecipitāta, svaigi saldētas plazmas un trombocītu transfūzijas jāveic klīniskais un laboratoriskais situācijas novērtējums. Pēc krioprecipitāta infūzijas fibrinogēna mērķa rādītājs ir 1 g/l. Antifibrinolītiskie līdzekļi jālieto kā pēdējā iespējamā alternatīva. Šādos gadījumos var palielināties tenekteplāzes

terapijas risks; jāapsver gaidāmās labvēlīgās iedarbības un riska attiecība:

- sistoliskais asinsspiediens > 160 mm Hg, skatīt 4.3. apakšpunktu;
- cerebrovaskulāras slimības;
- nesena kuņģa un zarnu trakta vai uroģenitālā trakta asiņošana (pēdējo 10 dienu laikā);
- augsta kreisās sirds daļas tromba iespējamība, piemēram, mitrāla stenoze ar priekškambaru fibrillāciju;
- jebkura zināma nesena (pēdējo 2 dienu laikā) intramuskulāra injekcija;
- liels vecums, tas ir, pacienti virs 75 gadiem;
- maza ķermeņa masa < 60 kg;
- pacienti, kuri saņem perorālos antikoagulantus: Metalyse lietošanu var apsvērt, kad, atbilstošā(-o) antikoagulējošās zāļu aktivitātes testa(-u) rezultāts(-i) neliecina par klīniski nozīmīgu iedarbību uz asinsreces sistēmu (piemēram, $INR \leq 1,3$ K vitamīna antagonistiem vai cits(-i) atbilstošs(-i) tests(-i) citiem perorāliem antikoagulantiem ir zem attiecīgās normas augšējās robežas).

Aritmijas

Koronārā trombolīze var izraisīt ar reperfūziju saistītu aritmiju. Reperfūzijas aritmijas var izraisīt sirdsdarbības apstāšanos, var būt dzīvībai bīstamas un to gadījumos jālieto atbilstoša antiaritmiska terapija. Tenekteplāzes terapijas laikā ieteicams turēt lietošanas gatavībā antiaritmiskās terapijas līdzekļus bradikardijas un/vai ventrikulāras tahiaritmijas (kardiotstimulācija, defibrillācija) kupēšanai.

GPIIb/IIIa antagonistu

Vienlaicīga GPIIb/IIIa antagonistu lietošana palielina asiņošanas risku.

Paaugstināta jutība/Atkārtota ordinēšana

Ilgstoša antiviēlu veidošanās pret tenekteplāzes molekulu pēc ārstēšanas nav novērota. Tomēr nav sistemātiskas pieredzes ar atkārtotu tenekteplāzes ordinēšanu. Jāievēro piesardzība, nozīmējot tenekteplāzi pacientiem ar zināmu paaugstinātas jutības (savādāku kā anafilaktisku) reakciju uz aktīvo vielu, kādu no palīgvielām, vai gentamicīnu (atliekas pēc ražošanas procesa). Ja sākas anafilaktoīda reakcija, injekcija nekavējoties jāpārtrauc un jāordinē atbilstoša terapija. Jebkurā gadījumā, tenekteplāzi nedrīkst ordinēt atkārtoti pirms hemostātisko faktoru kā, piemēram, fibrinogēns, plazminogēns, un α_2 -antiplazmīns noteikšanas.

Pediatriskā populācija

Metalyse nav ieteicama lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo nav pietiekamas informācijas par drošumu un efektivitāti.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Oficiāli mijiedarbības pētījumi ar tenekteplāzi un citām zālēm, kas bieži tiek lietotas pacientiem ar AMI, nav veikti. Tomēr analizējot datus, kas iegūti I, II un III fāzes pētījumos ar vairāk kā 12 000 pacientiem, neatklāja nekādu klīniski nozīmīgu mijiedarbību kopīgi lietojot tenekteplāzi un zāles, ko parasti izmanto AMI pacientiem.

Zāles, kas ietekmē koagulāciju/trombocītu funkciju

Zāles, kas ietekmē koagulāciju vai tādas, kas izmaina trombocītu funkciju (piem. tiklopidīns, klopidoģrels, LMWH), var paaugstināt asiņošanas risku gan pirms, gan tenekteplāzes terapijas laikā un pēc tās.

Vienlaicīga GPIIb/IIIa antagonistu lietošana palielina asiņošanas risku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par Metalyse lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti.

Neklīniskajos standartpētījumos, kas veikti ar tenekteplāzi, iegūtie dati liecina par asiņošanu ar sekundāru mirstību mātītēm aktīvās vielas zināmās farmakoloģiskās darbības dēļ, kā arī par dažiem abortu un augļu rezorbcijas gadījumiem (ietekme novērota tikai atkārtotu devu lietošanas gadījumā). Tenekteplāzi neuzskata par teratogēnu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Miokarda infarkta gadījumā grūtniecības laikā labvēlīgā terapijas iedarbība jāvērtē salīdzinājumā ar potenciālo risku.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tenekteplāze izdalās cilvēka pienā.

Lietojot Metalyse sievietei, kura baro bērnu ar krūti, ir jāievēro piesardzība, un jāpieņem lēmums, vai pārtraukt barošanu ar krūti pirmās 24 stundas pēc Metalyse lietošanas.

Fertilitāte

Klīniskie dati, kā arī neklīniskie pētījumi par fertilitāti tenekteplāzei (Metalyse) nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav piemērojama.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Lietošanas drošuma raksturojuma kopsavilkums

Ļoti bieža ar tenekteplāzi saistīta nevēlama blakusparādība ir asiņošana. Injekcijas vietā tā parasti ir virspusēja. Bieži novēro ekhimozes, taču tām parasti nav nepieciešama īpaša terapija. Nāves gadījumi un paliekoša invaliditāte ziņota pacientiem ar insultu (tai skaitā intrakraniālu asiņošanu) un citām smagām asiņošanas epizodēm.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk minētās nevēlamās blakusparādības ir sistematizētas pēc to sastopamības un orgānu sistēmām. Sastopamības grupas ir definētas, izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabulā parādīts nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības
Imūnās sistēmas traucējumi	
Reti	Anafilaktoīda reakcija (tostarp arī izsitumi, nātrene, bronhu spazmas un balsenes tūska)
Nervu sistēmas traucējumi	
Retāk	Intrakraniāla asiņošana (piemēram, smadzeņu asiņošana, smadzeņu hematoma, hemorāģisks insults, hemorāģisks transformācijas insults, intrakraniāla hematoma, subarahnoidāla asiņošana), tostarp arī saistītie simptomi, piemēram, miegainība, afāzija, hemiparēze un krampji
Acu bojājumi	
Retāk	Acu asiņošana
Sirds funkcijas traucējumi	
Retāk	Ciešā saistībā ar tenekteplāzes lietošanas laiku parādās reperfūzijas izraisītas aritmijas (piemēram, asistolija, paātrināta idioventrikulāra aritmija, aritmija, ekstrasistoles, priekškambaru mirdzēšana, atrioventrikulāra blokāde no 1. pakāpes līdz pilnīgai, bradikardija, tahikardija, ventrikulāra aritmija, ventrikulāra fibrilācija, ventrikulāra tahikardija).
Reti	Perikarda asiņošana
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Asiņošana
Reti	Embolija (trombotiska embolizācija)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	
Bieži	Deguna asiņošana
Reti	Plaušu asiņošana
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Kuņģa – zarnu trakta asiņošana (piemēram, kuņģa asiņošana, kuņģa čūlas asiņošana, asiņošana no taisnās zarnas, asins vemšana, melēna, asiņošana mutes dobumā)
Retāk	Retroperitoneāla asiņošana (piemēram, retroperitoneāla hematoma)
Nav zināms	Slikta dūša, vemšana
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Ekhimozes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Uroģenitāla asiņošana (piemēram, hematūrija, urīnceļu asiņošana)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Asiņošana injekcijas vietā, asiņošana dūriena vietā
Izmeklējumi	
Reti	Pazemināts asinsspiediens
Nav zināms	Paaugstināta ķermeņa temperatūra
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	
Nav zināms	Tauku embolija, kas var izraisīt attiecīgas sekas skartajos orgānos

Tāpat kā lietojot citus trombolītiskos līdzekļus, pēc miokarda infarkta un/vai trombolītiskās terapijas ziņots par šādiem notikumiem:

- ļoti bieži: hipotensija, sirds darbības un ritma traucējumi, stenokardija;
- bieži: atgriezeniska išēmija, sirds mazspēja, miokarda infarkts, kardiogēnais šoks, perikardīts, plaušu tūska;
- retāk: sirds apstāšanās, mitrālā vārstuļa nepietiekamība, asinsizplūdums perikardā, vēnu tromboze, sirds tamponāde, miokarda ruptūra;
- reti: plaušu embolija.

Šie kardiovaskulārie notikumi var apdraudēt dzīvību un izraisīt nāvi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Pārdozēšanas gadījumā var novērot paaugstinātu asiņošanas risku.

Ārstēšana

Ilgstošas smagas asiņošanas gadījumā jāapsver aizvietojošas terapijas nepieciešamība (plazma, trombocīti), skatīt 4.4. apakšpunktu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Antitrombotiskie līdzekļi, enzīmi; ATĶ kods: B01A D11

Darbības mehānisms

Tenekteplāze ir rekombinants fibrīnspecifisks plazminogēna aktivators, kas atvasināts no dabiskā t-PA (audu plazminogēna aktivatora), modificējot trīs vietas proteīna struktūrā. Tas saistās ar tromba (asins recekļa) fibrīna komponenti un selektīvi konvertē ar trombu saistīto plazminogēnu par plazmīnu, sašķeļot tromba fibrīna matricu. Tenekteplāzei, salīdzinot ar dabisko t-PA, ir augstāka fibrīna specifitāte un lielāka rezistence pret tās endogēniem inhibitoriem (PAI-1).

Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc tenekteplāzes lietošanas novēroja devas atkarīgu α_2 -antiplazmīna (vienas plazmīna fāzes inhibitora) patēriņu ar sekojošu sistēmiskā plazmīna ģenerācijas līmeņa celšanos. Šie novērojumi atbilst gaidāmajam plazminogēna aktivācijas efektam. Salīdzinošā pētījumā pacientiem, kuri saņēma maksimālo tenekteplāzes devu (10 000 V, kas atbilst 50 mg), novēroja fibrinogēna samazināšanos mazāk par 15% un plazminogēna samazināšanos mazāk par 25%, kamēr alteplāze izraisīja fibrinogēna un plazminogēna līmeņa samazināšanos apmēram par 50%. 30 dienu laikā klīniski nozīmīgu antivielu veidošanos nekonstatēja.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Caurlaidības dati no I un II fāzes angiogrāfiskiem pētījumiem liecina, ka tenekteplāze, ievadot viena intravenozā bolusa veidā, pacientiem ar AMI efektīvi šķīdina asins recekļus ar infarktu saistītā artērijā, efekts ir devas atkarīgs.

ASSENT-2

Plašā pētījumā par mirstību (ASSENT-2), kurā tika iekļauti apmēram 17 000 pacienti, konstatēja, ka tenekteplāze mirstības samazināšanā ir terapeitiski ekvivalenta alteplāzei (6,2% abās terapijas grupās, 30 dienās, 95% TI augšējais limits, relatīvā riska rādītājs 1,124) un, ka tenekteplāzes lietošana ir saistīta ar ievērojami mazāku ne-intrakraniālas asiņošanas biežumu (26,4% pret 28,9%, $p = 0,0003$). Rezultātā nepieciešams daudz mazāks transfūziju skaits (4,3% pret 5,5%, $p = 0,0002$). Intrakraniālu

asiņošanu konstatēja 0,93% tenekteplāzei un 0,94% attiecīgi alteplāzei.

Pārliciecināsi koronārās atradnes un ierobežoti klīnisko rezultātu dati liecina, ka AMI pacienti var tikt efektīvi ārstēti arī vēlāk kā 6 stundas pēc simptomu sākuma.

ASSENT-4

Pētījumā ASSENT-4 PCI tika iekļauti 4 000 pacienti ar plašu miokarda infarktu; pētījuma mērķis bija noskaidrot, vai pilna tenekteplāzes deva un vienlaikus nefrakcionētā heparīna reizes deva līdz 4 000 SV *bolus* veidā 60-180 minūtes pirms primāras PCI nodrošina labāku rezultātu, salīdzinot tikai ar PCI bez iepriekšējas terapijas. Pētījums ar 1 667 randomizētiem pacientiem tika noslēgts priekšlaikus, jo PCI grupā, kas saņēma tenekteplāzi, novēroja skaitliski augstākus mirstības rādītājus. Primāro salikto mērķa kritēriju, nāvi, kardiogēno šoku vai sastrēguma sirds mazspēju, 90 dienu laikā daudz biežāk novēroja grupā, kas saņēma pētāmo terapijas shēmu ar tenekteplāzi, kam sekoja rutīnas PCI: 18,6% (151/810) salīdzinot ar 13,4% (110/819) grupā, kas saņēma tikai PCI, $p = 0,0045$. Šo būtisko primārā mērķa kritērija atšķirību starp grupām 90 dienu laikā varēja novērot jau stacionārā un 30 dienu laikā.

Visu klīnisko salikto mērķa kritērija sastāvdaļu rezultāti skaitliskā ziņā bija labāki pacientu grupā, kas saņēma tikai PCI: nāve: 6,7% pret 4,9% $p = 0,14$; kardiogēnais šoks: 6,3% pret 4,8% $p = 0,19$; sastrēguma sirds mazspēja: 12,0% pret 9,2% $p = 0,06$. Sekundāros mērķa kritērijus atkārtotu infarktu un atkārtotu mērķa asinsvadu revaskularizāciju grupā, kas pirms PCI saņēma tenekteplāzi, novēroja daudz biežāk: atkārtots infarkts: 6,1% pret 3,7% $p = 0,0279$; atkārtota mērķa asinsvadu revaskularizācija: 6,6% pret 3,4% $p = 0,0041$.

Pacientu grupā, kas pirms PCI saņēma tenekteplāzi, biežāk novēroja šādas nevēlamās blakusparādības: intrakraniālu hemorāģiju: 1% pret 0% $p = 0,0037$; insultu: 1,8% pret 0% $p < 0,0001$; smagu asiņošanu: 5,6% pret 4,4% $p = 0,3118$; nelielu asiņošanu: 25,3% pret 19,0% $p = 0,0021$; asins pārliešanu: 6,2% pret 4,2% $p = 0,0873$; pēkšņu asinsvadu nosprostošanos: 1,9% pret 0,1% $p = 0,0001$.

STREAM pētījums

STREAM pētījums bija plānots, lai novērtētu medikamentozi-invazīvās stratēģijas efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar standarta primāro PCI pacientiem ar ST pacēluma akūtu miokarda infarktu 3 stundu laikā pēc simptomu parādīšanās, kuriem nevarēja veikt primāro PCI vienas stundas laikā pēc pirmā medicīniskā kontakta. Medikamentozi-invazīvās stratēģijas pamatā bija agrīna fibrinolītiska ārstēšana ar bolus veida tenekteplāzi un papildu antiagregantu un antikoagulantu terapija, pēc kuras 6-24 stundu laikā tika veikta angiogrāfija vai glābjoša koronārā intervence.

Pētījuma populāciju veidoja 1 892 pacienti, randomizēti pēc interaktīvas balss atbildes sistēmas principa. Primāro mērķa kritēriju komponentu – nāves vai kardiogēna šoka, vai sastrēguma sirds mazspējas, vai atkārtota infarkta apvienojumu 30 dienu laikā – novēroja 12,4% (116/939) medikamentozi-invazīvās terapijas grupā, salīdzinot ar 14,3% (135/943) primārās PCI grupā (relatīvais risks 0,86 (0,68-1,09)).

Atsevišķu primārā saliktā mērķa kritērija komponentu medikamentozi-invazīvās terapijas grupā, salīdzinot ar primārās PCI grupu, novērotais biežums

	Medikamentozi-invazīvā terapija (n = 944)	Primārā PCI (n = 948)	p
Nāves, šoka, sastrēguma sirds mazspējas, atkārtota infarkta apvienojums	116/939 (12,4%)	135/943 (14,3%)	0,21
Visu cēloņu izraisīta mirstība	43/939 (4,6%)	42/946 (4,4%)	0,88
Kardiogēns šoks	41/939 (4,4%)	56/944 (5,9%)	0,13
Sastrēguma sirds mazspēja	57/939 (6,1%)	72/943 (7,6%)	0,18
Atkārtots infarkts	23/938 (2,5%)	21/944 (2,2%)	0,74
Kardiāla mirstība	31/939 (3,3%)	32/946 (3,4%)	0,92

Būtiskas un mazāk būtiskas ne-ICH asiņošanas sastopamība abās grupās bija līdzīga

	Medikamentozi-invazīvā terapija (n = 944)	Primārā PCI (n = 948)	p
Būtiska ne-ICH asiņošana	61/939 (6,5%)	45/944 (4,8%)	0,11
Mazāk būtiska ne-ICH asiņošana	205/939 (21,8%)	191/944 (20,2%)	0,40

Kopējā insulta un intrakraniālas asiņošanas sastopamība

	Medikamentozi-invazīvā terapija (n = 944)	Primārā PCI (n = 948)	p
Insulti kopā (visu veidu)	15/939 (1,6%)	5/946 (0,5%)	0,03*
Intrakraniāla asiņošana	9/939 (0,96%)	2/946 (0,21%)	0,04**
Intrakraniāla asiņošana pēc protokola grozīšanas, pacientiem ≥ 75 g.v. devu samazinot uz pusi	4/747 (0,5%)	2/758 (0,3%)	0,45

* sastopamība abās grupās ir tā, kas paredzama ar fibrinolītiskiem līdzekļiem vai primāru PCI ārstētiem STEMI pacientiem (kā novērots iepriekšējos pētījumos).

** sastopamība medikamentozi-invazīvās terapijas grupā ir tā, kas paredzama fibrinolīzes gadījumā ar tenekteplāzi (kā novērots iepriekšējos pētījumos).

Pēc tenekteplāzes devas samazināšanas uz pusi ≥ 75 g.v. pacientiem intrakraniālas asiņošanas gadījumu vairs nebija (0 no 97 pacientiem) (95% TI: 0,0-3,7) salīdzinot ar 8,1% (3 no 37 pacientiem) (95% TI: 1,7-21,9) pirms devas samazināšanas. Novēroto gadījumu ticamības intervāla robežas pirms un pēc devas samazināšanas pārklājas.

Pacientiem ≥ 75 g.v. novērotā primārās efektivitātes saliktā mērķa kritērija sastopamība medikamentozi-invazīvās terapijas un primārās PCI gadījumā bija šāda: pirms devas samazināšanas 11/37 (29,7%) (95% TI: 15,9-47,0), salīdzinot ar 10/32 (31,3%) (95% TI: 16,1-50,0), pēc devas samazināšanas: 25/97 (25,8%) (95% TI: 17,4-35,7), salīdzinot ar 25/88 (24,8%) (95% TI: 19,3-39,0). Abās grupās novēroto gadījumu ticamības intervāla robežas pirms un pēc devas samazināšanas pārklājas.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās un izkļiede

Tenekteplāze ir intravenozai lietošanai paredzēts rekombinants proteīns, kas aktivē plazminogēnu. Pēc intravenozas 30 mg tenekteplāzes bolusa ievadīšanas pacientiem ar akūtu miokarda infarktu, sākotnējā aprēķinātā tenekteplāzes koncentrācija plazmā bija $6,45 \pm 3,60$ $\mu\text{g/ml}$ (vidējā $\pm$ SN). Pēc 5-50 mg devu ievadīšanas izkļedes fāze ir no $31\% \pm 22\%$ līdz $69\% \pm 15\%$ (vidējā $\pm$ SN) no kopējā AUC.

Dati par izkļiedi audos iegūti pētījumos ar radioaktīvi iezīmētu tenekteplāzi žurkām. Galvenais orgāns, kurā nonāk tenekteplāze, ir aknas. Nav zināms, vai un cik lielā mērā tenekteplāze saistās ar plazmas proteīniem cilvēkam. Vidējais aiztures laiks (MRT) organismā ir aptuveni 1 h un vidējais ($\pm$ SN) izkļedes tilpums līdzsvara stāvoklī (Vss) variēja no $6,3 \pm 2$ l līdz 15 ± 7 l.

Biotransformācija

Tenekteplāze izdalās no asinsrites, saistoties ar specifiskiem receptoriem aknās, un pēc tam sašķeļoties par sīkākām peptīdiem. Salīdzinot ar dabisko t-PA, saistīšanās ar aknu receptoriem ir mazāk izteikta, tāpēc eliminācijas pusperiods ir garāks.

Eliminācija

Pēc atsevišķas intravenozas tenekteplāzes bolus injekcijas pacientiem ar akūtu miokarda infarktu tenekteplāzes antigēns bifāziski eliminējas no plazmas. Terapeitisko devu robežās tenekteplāzes klīrenss nav devas atkarīgs. Iniciālais dominantais eliminācijas pusperiods ir 24 ± 5.5 ($\pm$ SD) min, kas ir 5 reizes garāks nekā dabiskajam t-PA. Terminālais pusperiods ir 129 ± 87 min, plazmas klīrenss ir 119 ± 49 ml/min.

Palielināta ķermeņa masa izraisa mērenu tenekteplāzes klīrensa palielināšanos, palielinoties vecumam, klīrenss nedaudz samazinās. Sievietēm parasti ir zemāks klīrenss nekā vīriešiem, to var izskaidrot ar zemāku ķermeņa masu sievietēm nekā vīriešiem.

Linearitāte/nelinearitāte

Devas linearitātes analīze, ņemot vērā AUC, liecināja, ka pētīto devu, t. i., no 5 līdz 50 mg, robežās, tenekteplāzei ir nelineāra farmakokinētika.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Tenekteplāze tiek eliminēta caur aknām, tāpēc nav paredzams, ka nieru darbības traucējumi ietekmēs tās farmakokinētiķu. To apliecina arī dati par dzīvniekiem. Tomēr nieru un aknu darbības traucējumu ietekme uz tenekteplāzes farmakokinētiķu cilvēkam nav īpaši pētīta. Tāpēc nav arī norādījumu par tenekteplāzes devas pielāgošanu pacientiem ar aknu un smagu nieru mazspēju.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atsevišķas intravenozas devas ievadīšana žurkām, trušiem un suņiem izraisīja vienīgi devas atkarīgas un atgriezeniskas koagulācijas parametru izmaiņas ar lokālu hemorāģiju injekcijas vietā, ko var skaidrot ar tenekteplāzes farmakodinamiskās iedarbības sekām. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi žurkām un suņiem apstiprina šos augšminētos novērojumus, taču pētījumu ilgums bija ierobežots līdz divām nedēļām, jo antivielu veidošanās pret cilvēka proteīnu tenekteplāzi var izraisīt anafilaktiskas reakcijas.

Dati par farmakoloģisko drošumu *cynomolgus* pērtiķiem atklāja asinsspiediena samazināšanos un tai sekojošas izmaiņas EKG, taču šīs izmaiņas novēroja tikai devās, kas ievērojami pārsniedza klīnikā lietotās devas.

Balstoties uz indikācijām un atsevišķas devas lietošanu cilvēkiem, reproduktīvās toksicitātes pētījumi aprobežojās ar embriotoksicitātes pētījumiem ar vienu no jutīgām sugām, trušiem. Embrionālā perioda vidū tenekteplāze izraisīja visa metiena bojāeju. Lietojot tenekteplāzi embrionālā perioda vidū vai beigās, vienu dienu pēc pirmās devas mātītēm novēroja vaginālu asiņošanu. Sekundāru mirstību novēroja 1-2 dienas vēlāk. Dati par fetālo periodu nav pieejami.

Mutagenitāte un kancerogenitāte šai rekombinanto proteīnu klasē nav sagaidāma, tāpēc genotoksicitātes un kancerogenitātes pārbaude nav nepieciešama.

Pēc intravenozas, intra-arteriālas vai paravenozas lietošanai sagatavota tenekteplāzes šķīduma ievadīšanas lokālu asinsvadu kairinājumu nenovēro.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Arginīns

Koncentrēta fosforskābe
Polisorbāts 20
Ražošanas procesa atlikums: gentamicīns.

Šķīdinātājs

Injekciju ūdens

6.2. Nesaderība

Metalyse nav saderīga ar glikozes infūzijas šķīdumiem.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Uzglabāšanas laiks tirdzniecības iepakojumam

3 gadi

Lietošanai sagatavotam šķīdumam

Lietošanai sagatavota šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte temperatūrā 2-8 °C saglabājas 24 stundas; 30 °C temperatūrā – 8 stundas.

No mikrobioloģijas viedokļa raugoties, sagatavotais šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Ja zāles uzreiz pēc sagatavošanas netiek izlietotas, atbildību par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai uzņemas zāļu lietotājs, uzglabājot temperatūrā 2-8 °C, uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt konteineru ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Metalyse 8 000 vienību (40 mg) pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

20 ml I tipa stikla flakons ar apvalkotu (B2-42) pelēku gumijas aizbāzni un noņemamu vāciņu, kas pildīts ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai. Katrs flakons satur 40 mg tenekteplāzes.
10 ml plastmasas pilnšļirce ar 8 ml šķīdinātāju.
Sterils flakona adapteris.

Metalyse 10 000 vienību (50 mg) pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

20 ml I tipa stikla flakons ar apvalkotu (B2-42) pelēku gumijas aizbāzni un noņemamu vāciņu, kas pildīts ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai. Katrs flakons satur 50 mg tenekteplāzes.
10 ml plastmasas pilnšļirce ar 10 ml šķīdinātāju.
Sterils flakona adapteris.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Metalyse injekciju šķīdums jāgatavo šādi: flakonam, kas satur pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai, jāpievieno viss pilnšļircē esošais šķīdinātājs.

1. Pārliecinieties, ka izvēlēts pacienta ķermeņa masai atbilstošs flakona lielums.

Pacienta ķermeņa masas kategorija (kg)	Pagatavotā šķīduma tilpums (ml)	Tenekteplāze (V)	Tenekteplāze (mg)
< 60	6	6 000	30
≥ 60 līdz < 70	7	7 000	35
≥ 70 līdz < 80	8	8 000	40
≥ 80 līdz < 90	9	9 000	45
≥ 90	10	10 000	50

2. Pārliecinieties, ka flakona vāciņš nav bojāts.
3. Noņemiet no flakona noņemamo vāciņu.
4. Atveriet flakona adaptera augšdaļu. Noņemiet no šķīdinātāja pilnšļirces uzgali. Pēc tam nekavējoties cieši pieskrūvējiet pilnšļirci flakona adapterim un ar tā smaili caurduriet vidū flakona aizbāzni.
5. Lēni virzot šļirces virzuli uz leju, lai izvairītos no putu veidošanās, ievadiet šķīdinātāju flakonā.
6. Atstājiet šļirci pievienotu flakona adapteram un šķīdiniet vieglām riņķveida kustībām.
7. Sagatavotais šķīdums injekcijām ir dzidrs, bezkrāsains vai bāli dzeltens. Drīkst lietot tikai dzidru šķīdumu, bez redzamām piemaisījumu daļiņām.
8. Tieši pirms šķīduma ievadīšanas apgrieziet flakonu ar pievienoto pilnšļirci otrādi tā, lai šļirce atrastos no flakona uz leju.
9. Ievelciet atbilstošu sagatavotā Metalyse šķīduma daudzumu šļircē (šķīduma daudzums jāaprēķina balstoties uz pacienta ķermeņa masu).
10. Atskrūvējiet šļirci no flakona adaptera.
11. Metalyse ievadīšanai var izmantot intravenozās sistēmas, kurās iepriekš bijis vienīgi 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums. Injekcijas šķīdumam nedrīkst pievienot citas zāles.
12. Metalyse pacientam jāievada intravenozi apmēram 10 sekunžu laikā. Nedrīkst ievadīt ar sistēmu, kurā ir glikoze, jo Metalyse ir nesaderīga ar glikozes šķīdumu.
13. Pēc Metalyse injekcijas sistēma ir jāizskalo, lai nodrošinātu pareizu ievadīšanu.
14. Neizlietotais sagatavotais šķīdums jāiznīcina.

Alternatīvi šķīduma sagatavošanu var veikt ar adatu, nevis komplektā iekļauto flakona adapteri.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Metalyse 8 000 vienību (40 mg) pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

EU/1/00/169/005

Metalyse 10 000 vienību (50 mg) pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

EU/1/00/169/006

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2001. gada 23. februāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 23. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Metalyse 5 000 vienību (25 mg) pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Metalyse 5 000 vienību (25 mg) pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur 5 000 vienības (25 mg) tenekteplāzes (*tenecteplasm*).

Viens ml sagatavota šķīduma satur 1 000 vienības (5 mg) tenekteplāzes.

Tenekteplāzes aktivitāte norādīta vienībās (V), lietojot tenekteplāzei specifisku references standartu, kas nav salīdzināms ar vienībām, kuras lieto, lai raksturotu citu trombolītisko līdzekļu aktivitāti.

Tenekteplāze ir fibrīn-specifisks plazminogēna aktivators, ko ar DNS rekombinācijas metodi ražo no Ķīnas kāmjū olnīcu šūnu līnijām.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai (pulveris injekcijām).

Pulveris ir balts vai gandrīz balts.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Metalyse ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem akūta išēmiska insulta (AII) trombolītiskai terapijai 4,5 stundu laikā pēc pēdējās zināmās labās pašsajūtas epizodes un pēc intrakraniālas asiņošanas izslēgšanas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Metalyse jāordinē ārstam ar pieredzi neirovaskulārajā aprūpē un trombolītisko līdzekļu lietošanā ar iespējām monitorēt to iedarbības rezultātus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Terapija ar Metalyse jāsāk, cik drīz vien iespējams, bet ne vēlāk kā 4,5 stundas pēc pēdējās zināmās labās pašsajūtas epizodes un pēc intrakraniālas asiņošanas izslēgšanas, izmantojot atbilstošu attīrveidošanas metodi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ārstēšanas efektivitāte ir atkarīga no laika, tāpēc agrīnāka ārstēšana palielina labvēlīga rezultāta iespējamību.

Atbilstošais tenekteplāzes stiprums jāizvēlas rūpīgi un atbilstoši indikācijai. Tenekteplāzes 25 mg stiprums ir paredzēts tikai akūta išēmiska insulta indikācijai.

Metalyse jāordinē, balstoties uz pacienta ķermeņa masu, maksimālā vienreizējā deva akūta išēmiska insulta indikācijai ir 5 000 vienības (25 mg tenekteplāzes).

Pacienti, kuriem ķermeņa masa ir 50 kg vai mazāka, rūpīgi jāizvērtē tenekteplāzes terapijas ieguvuma un riska attiecība, jo pieejamie dati ir ierobežoti.

Tilpumu, kas nepieciešams pareizas kopējās devas ordinēšanai, var aprēķināt pēc šādas shēmas:

Pacienta ķermeņa masas kategorija (kg)	Tenekteplāze (V)	Tenekteplāze (mg)	Atbilstošs sagatavotā šķīduma daudzums (ml)
< 60	3 000	15,0	3,0
≥ 60 līdz < 70	3 500	17,5	3,5
≥ 70 līdz < 80	4 000	20,0	4,0
≥ 80 līdz < 90	4 500	22,5	4,5
≥ 90	5 000	25,0	5,0
Sīkāku informāciju skatīt 6.6. apakšpunktā: īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos			

Gados vecāki cilvēki (> 80 gadi)

Sakarā ar paaugstinātu asiņošanas risku gados vecākiem cilvēkiem (> 80 gadi) Metalyse jānozīmē uzmanīgi (skatīt informāciju par asiņošanu 4.4. apakšpunktā).

Pediatriskā populācija

Metalyse drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Papildterapija

Šīs shēmas lietošana kombinācijā ar heparīnu vai trombocītu agregācijas inhibitoriem, piemēram, acetilsalicilskābi, pirmo 24 stundu laikā pēc Metalyse lietošanas nav pietiekami pētīta. Tāpēc pirmo 24 stundu laikā pēc Metalyse terapijas jāizvairās no intravenozas heparīna vai trombocītu agregācijas inhibitoru, piemēram, acetilsalicilskābes, lietošanas paaugstinātā asiņošanas riska dēļ.

Ja heparīna lietošana ir nepieciešama citu indikāciju dēļ, subkutāni ievadītā deva nedrīkst pārsniegt 10 000 SV dienā.

Lietošanas veids

Sagatavotais šķīdums jāievada intravenozi, un tas ir paredzēts tūlītējai lietošanai. Sagatavotais šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains vai viegli iedzeltens šķīdums.

Nepieciešamā deva jāievada atsevišķas intravenozas bolus injekcijas veidā apmēram 5 līdz 10 sekunžu laikā.

Tenekteplāzes 40 mg un 50 mg flakoni nav paredzēti izmantošanai akūta išēmiska insulta gadījumā. Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, vai gentamicīnu (neliels daudzums kā atliekas pēc ražošanas procesa).

Bez tam, tā kā trombolītiskā terapija ir saistīta ar paaugstinātu asiņošanas risku, Metalyse lietošana ir kontrindicēta šādās situācijās:

- izteikta asiņošana šobrīd vai pēdējo 6 mēnešu laikā;
- pacienti ar efektīvu antikoagulāciju (piemēram, INR > 1,3) (skatīt 4.4. apakšpunkta sadaļu "Asiņošana");
- anamnēzē intrakraniāla asiņošana vai aizdomas par to;
- simptomi, kas liecina par subarahnoidālu asiņošanu, pat ja DT izmeklējums ir normas robežās;
- smags insults atbilstoši klīniskam novērtējumam (piem., NIHSS > 25) un/vai atbilstošām attēlveidošanas metodēm;
- akūts išēmisks insults bez invaliditāti izraisīta neiroloģiskā deficīta vai simptomi, kas strauji uzlabojas pirms injekcijas sākuma;

- jebkuri centrālās nervu sistēmas bojājumi anamnēzē (piemēram, neoplazma, aneirisma, intrakraniālas vai spinālas operācijas);
- zināma hemorāģiskā diatēze;
- smaga nekontrolēta arteriālā hipertensija;
- plaša ķirurģiska operācija, parenhimatoza orgāna biopsija vai smaga trauma pēdējo 2 mēnešu laikā;
- nesena galvas vai galvaskausa trauma;
- ilgstoša kardiopulmonāla reanimācija (> 2 minūtes) pēdējo divu nedēļu laikā;
- akūts perikardīts vai/un subakūts bakteriāls endokardīts;
- akūts pankreatīts;
- smaga aknu disfunkcija, tai skaitā aknu mazspēja, ciroze, portāla hipertensija (varikozas barības vada vēnas) un aktīvs hepatīts;
- aktīvas peptiskas čūlas;
- artērijas aneirisma un zināma arterio/venoza malformācija;
- neoplazma ar palielinātu asiņošanas risku;
- išēmiskas lēkmes simptomi, kas sākas vairāk nekā 4,5 stundas pirms injekcijas, vai simptomi, kuru rašanās laiks nav zināms un tie varētu būt sākušies vairāk nekā pirms 4,5 stundām;
- krampju lēkme insulta sākumā;
- heparīna ievadīšana pēdējo 48 stundu laikā un tromboplastīna laiks, kas pārsniedz laboratorijas normas augšējo robežu;
- pacienti ar jebkādu iepriekšēju insultu un vienlaicīgu cukura diabētu;
- iepriekšējs insults pēdējo 3 mēnešu laikā;
- trombocītu skaits mazāks par 100 000/mm³;
- sistoliskais asinsspiediens > 185 mmHg vai diastoliskais asinsspiediens > 110 mmHg, vai nepieciešama agresīva ārstēšana (intravenoza farmakoterapija), lai samazinātu asinsspiedienu līdz šīm robežām;
- glikozes līmenis asinīs < 50 mg/dl vai > 400 mg/dl (< 2,8 mM vai > 22,2 mM).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu tirdzniecības nosaukums un sērijas numurs.

Trombolītiskās terapijas laikā nepieciešama atbilstoša uzraudzība. Metalyse lietošanu un uzraudzību drīkst veikt tikai ārsti, kuri saņēmuši apmācību un kuriem ir pieredze neirovaskulārajā aprūpē un trombolītisko līdzekļu lietošanā, kā arī kuriem ir pieejams aprīkojums šo līdzekļu lietošanas uzraudzībai. Ārstēšanas indikācijas verifikācijai var apsvērt attālinātus diagnostikas pasākumus atbilstoši nepieciešamībai (skatīt 4.1. un 4.2. apakšpunktu).

Asiņošana

Visbiežākā komplikācija tenekteplāzes lietošanas laikā ir asiņošana. Citu aktīvo vielu, kas ietekmē asinsreci vai trombocītu funkciju, (piemēram, heparīna) vienlaikus lietošana var veicināt asiņošanu (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu). Tā kā tenekteplāzes terapijas laikā tiek šķīdināts fibrīns, iepriekšējās punkcijas vietā var sākties asiņošana. Tāpēc, ordinējot trombolītisku terapiju, uzmanīgi jāizvērtē visas iespējamās asiņošanas vietas (tai skaitā katetru ievadīšanas vietas, artēriju un vēnu punkcijas vietas, brūču un adatas dūrienu vietas). Tenekteplāzes terapijas laikā jāizvairās no cietu katetru lietošanas, intramuskulārām injekcijām un citām mazsvarīgām procedūrām.

Ja sākas nopietna asiņošana, galvenokārt cerebrāla hemorāģija, vienlaikus heparīna lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Ja heparīns ievadīts 4 stundas pirms asiņošanas sākuma, jāapsver protamīna ievadīšanas nepieciešamība. Tiem nedaudzajiem pacientiem, kuri nereaģē uz šo konservatīvo terapiju, var būt nepieciešams apsvērt transfūzijas līdzekļu ievadīšanas iespēju. Pēc katras krioprecipitāta, svaigi saldētas plazmas un trombocītu transfūzijas jāveic klīniskais un laboratoriskais situācijas novērtējums. Pēc krioprecipitāta infūzijas fibrinogēna mērķa rādītājs ir 1 g/l. Antifibrinolītiskie

līdzekļi jālieto kā pēdējā iespējamā alternatīva.

Šādos gadījumos var palielināties tenekteplāzes terapijas risks; jāapsver gaidāmās labvēlīgās iedarbības un riska attiecība:

- nesena intramuskulāra injekcija vai nesenas nelielas traumas, lielo asinsvadu punkcijas vai sirds masāža reanimācijas ietvaros;
- stāvokļi ar paaugstinātu asiņošanas risku, kas nav minēti 4.3. apakšpunktā;
- maza ķermeņa masa < 60 kg;
- pacienti, kuri saņem perorālos antikoagulantus: Metalyse lietošanu var apsvērt, kad atbilstošā(-o) antikoagulējošās zāļu aktivitātes testa(-u) rezultāts(-i) neliecina par klīniski nozīmīgu iedarbību uz asinsreces sistēmu (piemēram, $INR \leq 1,3$ K vitamīna antagonistiem vai cits(-i) atbilstošs(-i) tests(-i) citiem perorāliem antikoagulantiem ir zem attiecīgās normas augšējās robežas) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Intracerebrāla asiņošana ir akūta išēmiska insulta ārstēšanas būtiska nevēlama blakusparādība (līdz 19% pacientu bez kopējās saslimstības vai mirstības palielināšanās).

Pacientiem ar akūtu išēmisku insultu, kuri lieto Metalyse, var būt paaugstināts intrakraniālās asiņošanas risks.

Tas it īpaši attiecas šādos gadījumos:

- visas situācijas, kas saistītas ar augstu asiņošanas risku, tai skaitā 4.3. apakšpunktā minētās situācijas;
- kopš pēdējās zināmās labās pašsajūtas epizodes un ārstēšanas uzsākšanas ir pagājis ilgs laiks. Tāpēc Metalyse lietošanu nedrīkst atlikt;
- pacientiem, kuri iepriekš lietojuši acetilsalicilskābi (ASS), var būt lielāks intracerebrālas asiņošanas risks, it īpaši, ja Metalyse terapija tiek atlikta;
- salīdzinājumā ar jaunākiem pacientiem, gados vecākiem pacientiem (vecākiem par 80 gadiem) neatkarīgi no ārstēšanas var būt sliktāks iznākums un viņiem trombolīzes gadījumā var būt paaugstināts intracerebrālas asiņošanas risks. Kopumā ieguvuma un riska attiecība gados vecākiem pacientiem saglabājas pozitīva. Trombolīzes nepieciešamība pacientiem ar AII jāizvērtē, ņemot vērā individuālo ieguvuma un riska attiecību.

Ārstēšanu nedrīkst uzsākt vēlāk nekā 4,5 stundas pēc pēdējās zināmās labās pašsajūtas epizodes nelabvēlīgās ieguvuma un riska attiecības dēļ, galvenokārt, ņemot vērā turpmāk minēto:

- ārstēšanas pozitīvais rezultāts laika gaitā samazinās;
- it īpaši pacientiem, kuri iepriekš lietojuši ASS terapiju, paaugstinās mirstības risks;
- paaugstinās simptomātiskas asiņošanas risks.

Asinsspiediena uzraudzība

AS uzraudzība jāveic līdz 24 stundām pēc tenekteplāzes terapijas; intravenoza antihipertensīva terapija ieteicama, ja sistoliskais AS > 180 mmHg vai diastoliskais AS > 105 mmHg.

Īpašas pacientu grupas, kurām ir samazināta ieguvuma un riska attiecība

Pacientiem ar insultu anamnēzē, kā arī pacientiem ar nekontrolētu diabētu, ieguvuma un riska attiecība ir mazāka, bet joprojām saglabājas pozitīva.

Insulta pacientiem pozitīva iznākuma iespējamība samazinās, palielinoties laikam no simptomu parādīšanās brīža līdz trombolītiskās terapijas uzsākšanai, palielinoties vecumam, insulta smaguma pakāpei un glikozes koncentrācijai asinīs iestāšanās brīdī, vienlaicīgi neatkarīgi no ārstēšanas palielinās smagas invaliditātes un nāves vai simptomātiskas intrakraniālas asiņošanas iespējamība.

Cerebrāla tūska

Išēmiskās zonas reperfūzija var veicināt cerebrālās tūskas veidošanos infarkta zonā.

Paaugstināta jutība/atkārtota ordinēšana

Imunoloģiska mehānisma izraisītas paaugstinātas jutības reakcijas pēc Metalyse lietošanas var izraisīt aktīvā viela tenekteplāze, gentamicīns (atliekas pēc ražošanas procesa) vai jebkura cita palīgviela (skatīt 4.3. un 6.1. apakšpunktu).

Ilgstoša antiviēlu veidošanās pret tenekteplāzes molekulu pēc ārstēšanas nav novērota. Tomēr nav sistemātiskas pieredzes ar atkārtotu tenekteplāzes ordinēšanu.

Pastāv arī neimunoloģiska mehānisma izraisītu paaugstinātas jutības reakciju risks.

Angioedēma ir visbiežāk ziņotā paaugstinātās jutības reakcija pēc Metalyse lietošanas. Tās risks var būt paaugstināts akūta išēmiska insulta indikācijas gadījumā un/vai vienlaicīgas AKE inhibitoru lietošanas gadījumā. Pacienti Metalyse lietošanas laikā un līdz 24 stundām pēc lietošanas jāuzrauga, vai viņiem neveidojas angioedēma.

Ja rodas smaga paaugstinātas jutības reakcija (piemēram, angioedēma), nekavējoties jāuzsāk atbilstoša terapija. Ārstēšana var ietvert intubāciju.

Pediatriskā populācija

Dati par Metalyse drošumu un efektivitāti bērniem līdz 18 gadu vecumam nav pieejami. Tāpēc Metalyse nav ieteicama lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Oficiāli mijiedarbības pētījumi ar Metalyse un citām zālēm, kas bieži tiek lietotas pacientiem ar akūtu išēmisku insultu, nav veikti.

Zāles, kas ietekmē koagulāciju/trombocītu funkciju

Zāles, kas ietekmē koagulāciju vai tādas, kas izmaina trombocītu funkciju, var paaugstināt asiņošanas risku gan pirms, gan tenekteplāzes terapijas laikā un pēc tās, un pirmo 24 stundu laikā pēc akūta išēmiska insulta terapijas jāizvairās no to lietošanas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

AKE inhibitori

Vienlaicīga ārstēšana ar AKE inhibitoriem var palielināt paaugstinātas jutības reakciju risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Akadēmisku randomizētu pētījumu, kuros iesaistīti vairāk nekā 2 000 ar tenekteplāzi ārstēti pacienti, publikācijās nav norādes par klīniski būtisku mijiedarbību ar citām zālēm, kas bieži lietotas AII pacientiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par Metalyse lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti.

Neklīniskajos standartpētījumos, kas veikti ar tenekteplāzi, iegūtie dati liecina par asiņošanu ar sekundāru mirstību mātītēm aktīvās vielas zināmās farmakoloģiskās darbības dēļ, kā arī par dažiem abortu un augļu rezorbcijas gadījumiem (ietekme novērota tikai atkārtotu devu lietošanas gadījumā). Tenekteplāzi neuzskata par teratogēnu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecības laikā labvēlīgā terapijas iedarbība jāvērtē salīdzinājumā ar potenciālo risku.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tenekteplāze izdalās cilvēka pienā.

Lietojot Metalyse sievietei, kura baro bērnu ar krūti, ir jāievēro piesardzība, un jāpieņem lēmums, vai pārtraukt barošanu ar krūti pirmās 24 stundas pēc Metalyse lietošanas.

Fertilitāte

Klīniskie dati, kā arī neklīniskie pētījumi par fertilitāti tenekteplāzei (Metalyse) nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav piemērojama.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Lietošanas drošuma raksturojuma kopsavilkums

Visbiežākā ar tenekteplāzi saistītā nevēlamā blakusparādība ir asiņošana. Injekcijas vietā tā var būt virspusēja vai jebkurā citā ķermeņa vietā vai dobumā – iekšēja.

Nāves gadījumi un paliekoša invaliditāte ziņota pacientiem ar asiņošanas epizodēm.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk minētās nevēlamās blakusparādības ir sistematizētas pēc to sastopamības un orgānu sistēmām. Sastopamības grupas ir definētas, izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Nav medicīniska pamata apšaubīt, ka Metalyse drošuma profils akūta išēmiska insulta indikācijas gadījumā atšķiras no drošuma profila akūta miokarda infarkta indikācijas gadījumā, izņemums ir ar reperfūzijas aritmijām saistītās nevēlamās blakusparādības akūta miokarda infarkta indikācijas gadījumā un ar intrakraniālo asiņošanu saistīto nevēlamo blakusparādību biežums akūta išēmiska insulta indikācijas gadījumā.

1. tabulā parādīts nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības
Imūnās sistēmas traucējumi	
Reti	Anafilaktoīda reakcija (tostarp arī izsitumi, nātrene, bronhu spazmas un balsenes tūska)
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Intrakraniāla asiņošana (piemēram, smadzeņu asiņošana, smadzeņu hematoma, hemorāģisks insults, hemorāģisks transformācijas insults, intrakraniāla hematoma, subarahnoidāla asiņošana), tostarp arī saistītie simptomi, piemēram, miegainība, afāzija, hemiparēze, krampji
Acu bojājumi	
Retāk	Acu asiņošana
Sirds funkcijas traucējumi	
Reti	Perikarda asiņošana
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Asiņošana
Reti	Embolija (trombotiska embolizācija)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Bieži	Deguna asiņošana

Reti	Plaušu asiņošana
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Kuņģa – zarnu trakta asiņošana (piemēram, kuņģa asiņošana, kuņģa čūlas asiņošana, asiņošana no taisnās zarnas, asins vemšana, melēna, asiņošana mutes dobumā)
Retāk	Retroperitoneāla asiņošana (piemēram, retroperitoneāla hematoma)
Nav zināms	Slikta dūša, vemšana
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Ekhimozes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Uroģenitāla asiņošana (piemēram, hematūrija, urīnceļu asiņošana)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	
Bieži	Asiņošana injekcijas vietā, asiņošana dūriena vietā
Izmeklējumi	
Reti	Pazemināts asinsspiediens
Nav zināms	Paaugstināta ķermeņa temperatūra
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	
Nav zināms	Tauku embolija, kas var izraisīt attiecīgas sekas skartajos orgānos
Ķirurģiskas un medicīniskas manipulācijas	
Nav zināms	Transfūzija

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Pārdozēšanas gadījumā var novērot paaugstinātu asiņošanas risku.

Ārstēšana

Ilgstošas smagas asiņošanas gadījumā jāapsver aizvietojošas terapijas nepieciešamība (plazma, trombocīti), skatīt 4.4. apakšpunktu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Antitrombotiskie līdzekļi, enzīmi; ATĶ kods: B01A D11

Darbības mehānisms

Tenekteplāze ir rekombinants fibrīnspecifisks plazminogēna aktivators, kas atvasināts no dabiskā t-PA (audu plazminogēna aktivatora), modificējot trīs vietas proteīna struktūrā. Tas saistās ar tromba (asins recekļa) fibrīna komponenti un selektīvi konvertē ar trombu saistīto plazminogēnu par plazmīnu, sašķeļot tromba fibrīna matricu. Tenekteplāzei, salīdzinot ar dabisko t-PA, ir augstāka fibrīna specifitāte un lielāka rezistence pret tās endogēniem inhibitoriem (PAI-1).

Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc tenekteplāzes lietošanas novēroja devas atkarīgu $\alpha 2$ -antiplazmīna (vienas plazmīna fāzes inhibitora) patēriņu ar sekojošu sistēmiskā plazmīna ģenerācijas līmeņa celšanos. Šie novērojumi atbilst gaidāmajam plazminogēna aktivācijas efektam. Salīdzinošā pētījumā pacientiem, kuri saņēma maksimālo tenekteplāzes devu (10 000 V, kas atbilst 50 mg), novēroja fibrinogēna samazināšanos mazāk par 15% un plazminogēna samazināšanos mazāk par 25%, kamēr alteplāze izraisīja fibrinogēna un plazminogēna līmeņa samazināšanos apmēram par 50%. 30 dienu laikā klīniski nozīmīgu antivielu veidošanos nekonstatēja.

Klīniskā efektivitāte un drošums

AcT pētījums

Alteplāzes un tenekteplāzes salīdzinājuma (AcT – *Alteplase Compared to Tenecteplase*) pētījums bija pragmatisks, reģistros balstīts, prospektīvs, randomizēts, kontrolēts, atklāts pētījums ar maskētu mērķa kritēriju novērtēšanu, lai salīdzinātu intravenozi lietotu tenekteplāzi ar intravenozi lietotu alteplāzi un iegūtu pierādījumus tenekteplāzes līdzvērtīgumam alteplāzei pacientiem ar akūtu išēmisku insultu, lietojot to 4,5 stundu laikā pēc pēdējās zināmās labas pašsajūtas epizodes intravenozai trombolīzei piemērotiem pacientiem atbilstoši pašreizējām vadlīnijām. Pētījumā tika sasniegts primārais iznākums, kas apstiprināja tenekteplāzes 0,25 mg/kg (maks. 25 mg) līdzvērtību alteplāzei 0,9 mg/kg (maks. 90 mg): 296 (36,9%) no 802 pacientiem tenekteplāzes grupā un 266 (34,8%) no 765 pacientiem alteplāzes grupā 90.-120. dienā punktu skaits pēc modificētās Rankina skalas (mRS – *modified Rankin scale*) bija 0-1 (nekoriģētā riska atšķirība: 2,1% [95% TI: no -2,6 līdz 6,9]). Rezultāti mITT un mPP populācijās bija līdzīgi.

Galvenie drošuma iznākumi bija simptomātiska intracerebrāla asiņošana, orolingvāla angioedēma un ekstrakraniāla asiņošana ar nepieciešamu asins transfūziju, kas radās 24 stundu laikā pēc trombolītiskā līdzekļa lietošanas, kā arī jebkādas etioloģijas 90 dienu mirstība.

24 stundu simptomātiskas intracerebrālas asiņošanas sastopamība būtiski neatšķīrās. Radioloģiski apstiprinātas intrakraniālās asiņošanas rādītājs (novērtēšanas laikā tika maskēts simptomu statuss un iedalījums ārstēšanas grupā) neatšķīrās starp abām grupām un radioloģiski apstiprinātas 2. tipa parenhīmas hematoma rādītājs (t.i., hematoma aizņem $\geq 30\%$ no infarkta zonas ar acīmredzamu masas efektu) bija līdzīgs pētījuma laikā konstatētajam simptomātiskas intracerebrālas asiņošanas rādītājam. 90 dienas pēc ārstēšanas nekonstatēja būtiskas 90 dienu mirstības atšķirības. Orolingvāla angioedēma un perifēra asiņošana ar nepieciešamu asins transfūziju, radās reti un sastopamības rādītāji bija līdzīgi abās grupās (skatīt 2. tabulu).

2. tabula. Galveno mērķa drošuma iznākumu sastopamība tenekteplāzes un alteplāzes grupā.

	Tenekteplāzes grupa	Alteplāzes grupa	Riska atšķirība (95% TI)
24 stundu simptomātiska intrakraniāla asiņošana	27/800 (3,4%)	24/763 (3,2%)	0,2 (no -1,5 līdz 2,0)
Radioloģiski apstiprināta intrakraniāla asiņošana	154/800 (19,3%)	157/763 (20,6%)	-1,3 (no -5,3 līdz 2,6)
Ekstrakraniāla asiņošana ar nepieciešamām asins transfūzijām	6/800 (0,8%)	6/763 (0,8%)	0,0 (no -0,9 līdz 0,8)
Nāve 90 dienu laikā pēc randomizācijas (n = 1 554)	122/796 (15,3%)	117/758 (15,4%)	-0,1 (no -3,7 līdz 3,5)
Orolingvāla angioedēma	9/800 (1,1%)	9/763 (1,2%)	-0,1 (no -1,1 līdz 1,0)
2. tipa parenhīmas hematoma (hematoma, kas aizņem $\geq 30\%$ no infarkta zonas ar acīmredzamu masas efektu)	21/800 (2,6%)	18/763 (2,4%)	0,3 (no -1,3 līdz 1,8)

EXTEND-IA TNK pētījums

EXTEND-IA TNK pētījums tika izstrādāts ar mērķi novērtēt tenekteplāzes līdzvērtīgumu alteplāzei, atjaunojot perfūziju sākotnējā angiogrammā, ja to lieto 4,5 stundu laikā pēc išēmiskā insulta sākuma pacientiem, kuriem tiek plānota endovaskulāra ārstēšana.

Pacienti ar išēmisku insultu un iekšējās miega artērijas, bazilārās vai vidējās cerebrālās artērijas oklūziju, kuri bija piemēroti trombektomijai, tika randomizēti tenekteplāzes 0,25 mg/kg vai alteplāzes 0,9 mg/kg grupā 4,5 stundu laikā pēc simptomu parādīšanās. Katrā ārstēšanas grupā bija 101 pacients. Primārais iznākums bija iesaistītās išēmiskās zonas reperfūzija par vairāk nekā 50% vai izņemama tromba neesamība sākotnējā angiogrāfiskā novērtējuma brīdī. Tika pārbaudīts tenekteplāzes līdzvērtīgums, un vēlāk – pārākums.

Primārais iznākums tika sasniegts 22% pacientu tenekteplāzes grupā salīdzinājumā ar 10% pacientu alteplāzes grupā (sastopamības atšķirība: 12%; 95% TI: 2, 21; sastopamības attiecība: 2,2; 95% TI: 1,1, 4,4).

Sekundārie iznākumi ietvēra mRS punktu skaitu pēc 90 dienām.

Pacientu proporcija ar mRS punktu skaitu 0-1 pēc 90 dienām bija 51% tenekteplāzes grupā un 43% alteplāzes grupā (koriģētā sastopamības attiecība: 1,2; 95% TI no 0,9 līdz 1,6).

Simptomātiska intracerebrāla asiņošana (sICH – *symptomatic intracerebral haemorrhage*) radās 1% pacientu katrā grupā. Tenekteplāzes grupā bija 10 (10%) nāves gadījumi un alteplāzes grupā bija 18 (18%) nāves gadījumi, kas nebija būtiski atbilstoši iepriekš noteiktai loģistiskās regresijas analīzei. Vairums nāves gadījumu izraisīja plaša insulta progresēšana (9 tenekteplāzes grupā un 14 alteplāzes grupā). Tenekteplāze 0,25 mg/kg drošuma profils bija līdzīgs alteplāzes 0,9 mg/kg drošuma profilam.

Vairākos neintervences pētījumos salīdzināja tenekteplāzi (0,25 mg/kg) ar alteplāzi (0,9 mg/kg) pacientiem ar AII un lielo asinsvadu oklūziju vai bez tās, lietojot 4,5 stundu laikā pēc simptomu parādīšanās. Šajos neeksperimentālajos pētījumos ziņoja par koriģētiem (vai pret tendenču punktu skaitu harmonizētiem (*propensity score matched*)) aprēķinātiem rādītājiem, ietverot kopumā > 2 900 AII pacientus (no pētījumiem, kuros vairāk nekā 100 pacienti ārstēti ar tenekteplāzi), un tajos ziņoja par konsekvētu, līdzīgu tenekteplāzes drošuma un efektivitātes profilu salīdzinājumā ar alteplāzes lietošanu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās un izkļiede

Tenekteplāze ir intravenozai lietošanai paredzēts rekombinants proteīns, kas aktivē plazminogēnu. Pēc intravenozas 30 mg tenekteplāzes bolusa ievadīšanas pacientiem ar akūtu miokarda infarktu, sākotnējā aprēķinātā tenekteplāzes koncentrācija plazmā bija $6,45 \pm 3,60 \mu\text{g/ml}$ (vidējā $\pm$ SN). Pēc 5-50 mg devu ievadīšanas izkļedes fāze ir no $31\% \pm 22\%$ līdz $69\% \pm 15\%$ (vidējā $\pm$ SN) no kopējā AUC.

Dati par izkļiedi audos iegūti pētījumos ar radioaktīvi iezīmētu tenekteplāzi žurkām. Galvenais orgāns, kurā nonāk tenekteplāze, ir aknas. Nav zināms, vai un cik lielā mērā tenekteplāze saistās ar plazmas proteīniem cilvēkam. Vidējais aiztures laiks (MRT) organismā ir aptuveni 1 h un vidējais ($\pm$ SN) izkļedes tilpums līdzsvara stāvoklī (V_{ss}) variēja no $6,3 \pm 2 \text{ l}$ līdz $15 \pm 7 \text{ l}$.

Biotransformācija

Tenekteplāze izdalās no asinsrites, saistoties ar specifiskiem receptoriem aknās, un pēc tam sašķeloties par sīkākiem peptīdiem. Salīdzinot ar dabisko t-PA, saistīšanās ar aknu receptoriem ir mazāk izteikta, tāpēc eliminācijas pusperiods ir garāks.

Eliminācija

Pēc atsevišķas intravenozas tenekteplāzes bolus injekcijas pacientiem ar akūtu miokarda infarktu tenekteplāzes antigēns bifāziski eliminējas no plazmas. Terapeitisko devu robežās tenekteplāzes klīrenss nav devas atkarīgs. Iniciālais dominantais eliminācijas pusperiods ir 24 ± 5.5 ($\pm$ SD) min, kas ir 5 reizes garāks nekā dabiskajam t-PA. Terminālais pusperiods ir 129 ± 87 min, plazmas klīrenss ir 119 ± 49 ml/min.

Palielināta ķermeņa masa izraisa mērenu tenekteplāzes klīrensa palielināšanos, palielinoties vecumam, klīrenss nedaudz samazinās. Sievietēm parasti ir zemāks klīrenss nekā vīriešiem, to var izskaidrot ar zemāku ķermeņa masu sievietēm nekā vīriešiem.

Linearitāte/nelinearitāte

Devas linearitātes analīze, ņemot vērā AUC, liecināja, ka pētīto devu, t. i., no 5 līdz 50 mg, robežās, tenekteplāzei ir nelineāra farmakokinētika.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Tenekteplāze tiek eliminēta caur aknām, tāpēc nav paredzams, ka nieru darbības traucējumi ietekmēs tās farmakokinētiķu. To apliecina arī dati par dzīvniekiem. Tomēr nieru un aknu darbības traucējumu ietekme uz tenekteplāzes farmakokinētiķu cilvēkam nav īpaši pētīta. Tāpēc nav arī norādījumu par tenekteplāzes devas pielāgošanu pacientiem ar aknu un smagu nieru mazspēju.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atsevišķas intravenozas devas ievadīšana žurkām, trušiem un suņiem izraisīja vienīgi devas atkarīgas un atgriezeniskas koagulācijas parametru izmaiņas ar lokālu hemorāģiju injekcijas vietā, ko var skaidrot ar tenekteplāzes farmakodinamiskās iedarbības sekām. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi žurkām un suņiem apstiprina šos augšminētos novērojumus, taču pētījumu ilgums bija ierobežots līdz divām nedēļām, jo antivielu veidošanās pret cilvēka proteīnu tenekteplāzi var izraisīt anafilaktiskas reakcijas.

Dati par farmakoloģisko drošumu *cynomolgus* pērtiķiem atklāja asinsspiediena samazināšanos un tai sekojošas izmaiņas EKG, taču šīs izmaiņas novēroja tikai devās, kas ievērojami pārsniedza klīnikā lietotās devas.

Balstoties uz indikācijām un atsevišķas devas lietošanu cilvēkiem, reproduktīvās toksicitātes pētījumi aprobežojās ar embriotoksicitātes pētījumiem ar vienu no jutīgām sugām, trušiem. Embrionālā perioda vidū tenekteplāze izraisīja visa metiena bojāeju. Lietojot tenekteplāzi embrionālā perioda vidū vai beigās, vienu dienu pēc pirmās devas mātītēm novēroja vaginālu asiņošanu. Sekundāru mirstību novēroja 1-2 dienas vēlāk. Dati par fetālo periodu nav pieejami.

Mutagenitāte un kancerogenitāte šai rekombinanto proteīnu klasē nav sagaidāma, tāpēc genotoksicitātes un kancerogenitātes pārbaude nav nepieciešama.

Pēc intravenozas, intra-arteriālas vai paravenozas lietošanai sagatavota tenekteplāzes šķīduma ievadīšanas lokālu asinsvadu kairinājumu nenovēro.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Arginīns
Koncentrēta fosforskābe
Polisorbāts 20

Ražošanas procesa atlikums: gentamicīns.

6.2. Nesaderība

Metalyse nav saderīga ar glikozes infūzijas šķīdumiem.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Uzglabāšanas laiks tirdzniecības iepakojumam

3 gadi

Lietošanai sagatavotam šķīdumam

Lietošanai sagatavota šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte temperatūrā 2-8 °C saglabājas 24 stundas; 30 °C temperatūrā – 8 stundas.

No mikrobioloģijas viedokļa raugoties, sagatavotais šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Ja zāles uzreiz pēc sagatavošanas netiek izlietotas, atbildību par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai uzņemas zāļu lietotājs, uzglabājot temperatūrā 2-8 °C, uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt konteineru ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Metalyse 5 000 vienību (25 mg) pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

10 ml caurspīdīga stikla flakons ar apvalkotu (B2-44) pelēku gumijas aizbāzni un gofrētu vāciņu, kas pildīts ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai. Katrs flakons satur 25 mg tenekteplāzes.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Metalyse injekciju šķīdums jāgatavo šādi: flakonam, kas satur pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai, jāpievieno 5 ml sterila ūdens injekcijām, izmantojot adatu un šļirci (nav iekļauts iepakojumā).

1. Noņemiet no flakona gofrēto vāciņu.
2. Uzpildiet šļirci ar 5 ml sterila ūdens injekcijām un ar adatu caurduriet vidū flakona aizbāzni.
3. Lēni virzot šļirces virzuli uz leju, lai izvairītos no putu veidošanās, ievadiet visu sterilo ūdeni injekcijām flakonā.
4. Atstājiet šļirci pievienotu flakonam un šķīdiniet vieglām riņķveida kustībām.
5. Sagatavotais šķīdums injekcijām ir dzidrs, bezkrāsains vai bāli dzeltens. Drīkst lietot tikai dzidru šķīdumu, bez redzamām piemaisījumu daļiņām.
6. Tieši pirms šķīduma ievadīšanas apgrieziet flakonu ar pievienoto šļirci otrādi tā, lai šļirce atrastos no flakona uz leju.
7. Ievalciet atbilstošu sagatavotā Metalyse šķīduma daudzumu šļircē (šķīduma daudzums jāaprēķina balstoties uz pacienta ķermeņa masu).

Pacienta ķermeņa masas kategorija (kg)	Pagatavotā šķīduma tilpums (ml)	Tenekteplāze (V)	Tenekteplāze (mg)
< 60	3,0	3 000	15,0
≥ 60 līdz < 70	3,5	3 500	17,5
≥ 70 līdz < 80	4,0	4 000	20,0
≥ 80 līdz < 90	4,5	4 500	22,5
≥ 90	5,0	5 000	25,0

8. Metalyse ievadīšanai var izmantot intravenozās sistēmas, kurās iepriekš bijis vienīgi 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums. Injekcijas šķīdumam nedrīkst pievienot citas zāles.
9. Metalyse pacientam jāievada intravenozi apmēram 5 līdz 10 sekunžu laikā. Nedrīkst ievadīt ar sistēmu, kurā ir glikoze, jo Metalyse ir nesaderīga ar glikozes šķīdumu.
10. Pēc Metalyse injekcijas sistēma ir jāizskalo, lai nodrošinātu pareizu ievadīšanu.
11. Neizlietotais sagatavotais šķīdums jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/169/007

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2001. gada 23. februāris
 Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 23. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107. c panta 7.punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Metalyse 8 000 V (40 mg)
pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
tenecteplasum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 8 000 vienību (40 mg) tenekteplāzes (*tenecteplasum*).
Katra pilnšļirce satur 8 ml šķīdinātāja.
Viens ml sagatavota šķīduma satur 1 000 vienības (5 mg) tenekteplāzes.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Pulveris: arginīns, koncentrēta fosforskābe, polisorbāts 20
Ražošanas procesa atlikums: gentamicīns
Šķīdinātājs: injekciju ūdens

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

1 flakons ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai
1 pilnšļirce ar šķīdinātāju
1 sterils flakona adapteris

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas ar 8 ml šķīdinātāja

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Lūdzu precīzi ievērojiet lietošanas instrukciju, pretējā gadījumā varat kļūdīties un ordinēt lielāku Metalyse devu nekā nepieciešams.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt konteineru ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/169/005

13. SĒRIJAS NUMURS

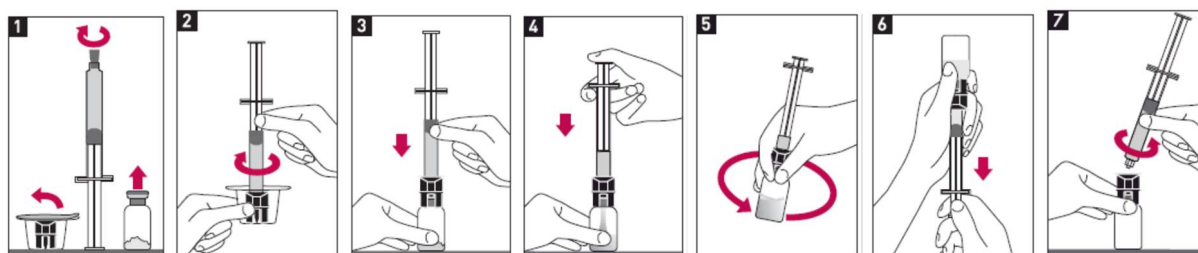
Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Informācija, kas jānorāda piktogrammas veidā uz ārējā iepakojuma vāciņa iekšējās virsmas

Norādījumi par sagatavošanu lietošanai



1 Atveriet flakona adaptera augšpusi. Noņemiet no šļirces uzgali. Noņemiet no flakona noņemamo vāciņu.

2 Cieši ieskrūvējiet pilnšļirci flakona adapterī.

3 Ar flakona adaptera smaili caurduriet vidū flakona aizbāzni.

- 4 Lēni virzot šļirces virzuli uz leju, lai izvairītos no putu veidošanās, ievadiet injekciju ūdeni.
- 5 Atstājiet šļirci pievienotu flakonam un šķīdiniet vieglām riņķveida kustībām.
- 6 Apgriežiet flakonu/šļirci otrādi un, saskaņā ar dozēšanas norādījumiem, ievelciet atbilstošo šķīduma daudzumu šļircē.
- 7 Atskrūvējiet šļirci no flakona adaptera. Tagad šķīdums ir gatavs intravenozas bolus injekcijas ievadīšanai.

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MARKĒJUMS FLAKONAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Metalyse 8 000 V (40 mg)
pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
tenecteplasum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 8 000 vienību (40 mg) tenekteplāzes (*tenecteplasum*).
Viens ml sagatavota šķīduma satur 1 000 vienības (5 mg) tenekteplāzes.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Arginīns, koncentrēta fosforskābe, polisorbāts 20
Ražošanas procesa atlikums: gentamicīns

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

1 flakons ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

i.v. pēc sagatavošanas ar 8 ml šķīdinātāja

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.
Uzglabāt konteineru oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/169/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
MARĶĒJUMS PILNŠĻIRCEI AR ŠĶĪDINĀTĀJU**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Metalyse 8 000 V (40 mg) šķīdinātājs intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

8 ml injekciju ūdens

6. CITA

Pēc sagatavošanas pacientiem ar ķermeņa masu (kg):

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Metalyse 10 000 V (50 mg)
pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
tenecteplasum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 10 000 vienību (50 mg) tenekteplāzes (*tenecteplasum*).
Katra pilnšļirce satur 10 ml šķīdinātāja.
Viens ml sagatavota šķīduma satur 1 000 vienības (5 mg) tenekteplāzes.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Pulveris: arginīns, koncentrēta fosforskābe, polisorbāts 20
Ražošanas procesa atlikums: gentamicīns
Šķīdinātājs: injekciju ūdens

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

1 flakons ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai
1 pilnšļirce ar šķīdinātāju
1 sterils flakona adapteris

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas ar 10 ml šķīdinātāja

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Lūdzu precīzi ievērojiet lietošanas instrukciju, pretējā gadījumā varat kļūdīties un ordinēt lielāku Metalyse devu nekā nepieciešams.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt konteineru ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/169/006

13. SĒRIJAS NUMURS

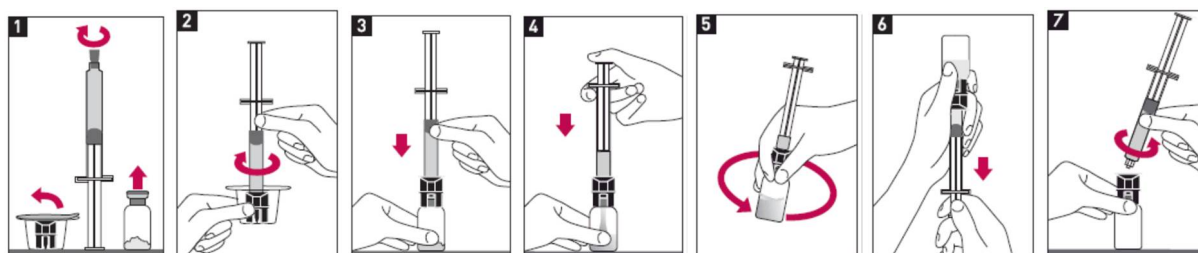
Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Informācija, kas jānorāda piktogrammas veidā uz ārējā iepakojuma vāciņa iekšējās virsmas

Norādījumi par sagatavošanu lietošanai



1 Atveriet flakona adaptera augšpusi. Noņemiet no šļirces uzgali. Noņemiet no flakona noņemamo vāciņu.

2 Cieši ieskrūvējiet pilnšļirci flakona adapterī.

3 Ar flakona adaptera smaili caurduriet vidū flakona aizbāzni.

- 4 Lēni virzot šļirces virzuli uz leju, lai izvairītos no putu veidošanās, ievadiet injekciju ūdeni.
- 5 Atstājiet šļirci pievienotu flakonam un šķīdiniet vieglām riņķveida kustībām.
- 6 Apgriežiet flakonu/šļirci otrādi un, saskaņā ar dozēšanas norādījumiem, ievelciet atbilstošo šķīduma daudzumu šļircē.
- 7 Atskrūvējiet šļirci no flakona adaptera. Tagad šķīdums ir gatavs intravenozas bolus injekcijas ievadīšanai.

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MARKĒJUMS FLAKONAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Metalyse 10 000 V (50 mg)
pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
tenecteplasum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 10 000 vienību (50 mg) tenekteplāzes (*tenecteplasum*).
Viens ml sagatavota šķīduma satur 1 000 vienības (5 mg) tenekteplāzes.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Arginīns, koncentrēta fosforskābe, polisorbāts 20
Ražošanas procesa atlikums: gentamicīns

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

1 flakons ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

i.v. pēc sagatavošanas ar 10 ml šķīdinātāja

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.
Uzglabāt konteineru oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/169/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
MARĶĒJUMS PILNŠĻIRCEI AR ŠĶĪDINĀTĀJU**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Metalyse 10 000 V (50 mg) šķīdinātājs intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

10 ml injekciju ūdens

6. CITA

Pēc sagatavošanas pacientiem ar ķermeņa masu (kg):

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Metalyse 5 000 V (25 mg)
pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
tenecteplasum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 5 000 vienību (25 mg) tenekteplāzes, kā arī arginīnu, koncentrētu fosforskābi un polisorbātu 20.

Viens ml sagatavota šķīduma satur 1 000 vienības (5 mg) tenekteplāzes.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Ražošanas procesa atlikums: gentamicīns

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

1 flakons ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
i.v. pēc sagatavošanas ar 5 ml sterila ūdens injekcijām

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Lūdzu precīzi ievērojiet lietošanas instrukciju, pretējā gadījumā varat kļūdīties un ievadīt lielāku Metalyse devu nekā nepieciešams.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt konteineru ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/169/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA MARKĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Metalyse 5 000 V (25 mg)
pulveris injekcijām
tenecteplasum

2. LIETOŠANAS VEIDS

i.v. pēc sagatavošanas ar 5 ml ūdens inj.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 flakons ar pulveri injekcijām

6. CITA

Uzglabāt konteineru ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Metalyse 8 000 vienību (40 mg) pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Metalyse 10 000 vienību (50 mg) pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
tenecteplasm

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Metalyse un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Metalyse saņemšanas
3. Kā lieto Metalyse
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Metalyse
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Metalyse un kādam nolūkam to lieto

Metalyse ir pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Metalyse pieder zāļu grupai, ko sauc par trombolītiskiem līdzekļiem. Šīs zāles palīdz šķīdināt asins trombus. Tenecteplāze ir rekombinants fibrīnspecifisks plazminogēna aktivators.

Metalyse lieto miokarda infarkta (sirdstrieka) terapijai 6 stundu laikā pēc simptomu parādīšanās, tā palīdz šķīdināt asins trombus, kas izveidojušies sirds asinsvados. Tas palīdz novērst bojājumus, ko izraisa miokarda infarkts, uzrādot spēju glābt dzīvības.

2. Kas Jums jāzina pirms Metalyse saņemšanas

Ārsts nenozīmēs Jums Metalyse šādos gadījumos:

- ja Jums agrāk ir bijušas pēkšņas dzīvībai bīstamas alerģiskas reakcijas (ļoti paaugstināta jutība) pret tenecteplāzi, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu, vai gentamicīnu (nelielā daudzumā kā atliekas pēc ražošanas procesa). Ja ārstēšana ar Metalyse tomēr ir nepieciešama, vajadzības gadījumā ir jābūt nekavējoties pieejamam atdzīvināšanas aprīkojumam.
- ja Jums pašreiz ir vai nesen ir bijusi slimība, kas palielina asiņošanas (hemorāģijas) risku, tai skaitā:
 - ❖ asiņošana vai asiņošanas tendence (hemorāģija);
 - ❖ insults (cerebrovaskulārs notikums);
 - ❖ ļoti augsts nekontrolēts asinsspiediens;
 - ❖ galvas trauma;
 - ❖ smaga aknu slimība;
 - ❖ kuņģa čūla (peptiska čūla);
 - ❖ varikozas vēnas barības vadā;
 - ❖ asinsvadu patoloģija (piemēram, aneirisma);
 - ❖ noteikti audzēji;
 - ❖ sirds apvalka iekaisums (perikardīts); sirds vārstuļu iekaisums vai infekcija (endokardīts);
 - ❖ demence.

- ja Jūs lietojat tabletes/kapsulas, kas domātas asins sašķidrināšanai, kā kumarīna atvasinājumi, piemēram, varfarīns (antikoagulantus);
- ja Jums ir aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts);
- ja Jums nesen ir bijušas lielas ķirurģiskas operācijas, tai skaitā galvas smadzeņu vai mugurkaula operācijas;
- ja Jums pēdējo divu nedēļu laikā ir bijusi kardiopulmonāla reanimācija (sirds masāža) ilgāk kā 2 minūtes.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jūsu ārsts ievēros īpašu piesardzību, lietojot Metalyse šādos gadījumos:

- ja Jums agrāk ir bijušas jebkādas alerģiskas reakcijas, citādākas kā pēkšņas dzīvībai bīstamas alerģiskas reakcijas (ļoti paaugstināta jutība) pret tenekteplāzi, kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu vai gentamicīnu (nelielā daudzumā kā atliekas pēc ražošanas procesa);
- ja Jums ir augsts asinsspiediens;
- ja Jums ir smadzeņu asinsrites traucējumi (cerebrovaskulāra slimība);
- ja Jums pēdējo desmit dienu laikā ir bijusi kuņģa-zarnu trakta vai uroģenitālās sistēmas asiņošana (var izraisīt asinis fēcēs vai urīnā);
- ja Jums ir sirds vārstuļu patoloģija (piemēram, mitrālā stenoze) ar sirds ritma traucējumiem (piemēram, priekškambaru fibrillāciju);
- ja Jums pēdējo divu dienu laikā ir bijušas intramuskulāras injekcijas;
- ja Jūs esat vecāks/a par 75 gadiem;
- ja Jūsu ķermeņa masa ir mazāka par 60 kg;
- ja Jūs jebkad agrāk esat saņēmis Metalyse.

Bērni un pusaudži

Metalyse lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav ieteicama.

Citas zāles un Metalyse

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu saņemšanas konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Metalyse

Ārsts izrēķinās Metalyse devu atbilstoši Jūsu ķermeņa masai, balstoties uz šādu shēmu:

Ķermeņa masa (kg)	mazāk kā 60	60 līdz 70	70 līdz 80	80 līdz 90	virs 90
Metalyse (V)	6 000	7 000	8 000	9 000	10 000

Ārsts Jums papildus Metalyse ordinēs zāles asins trombu veidošanas novēršanai, cik vien ātri iespējams pēc tam, kad Jums sākas sāpes krūškurvī.

Metalyse jāievada vienreizējas intravenozas injekcijas veidā, injekciju veic ārsts, kuram ir pieredze šāda tipa zāļu lietošanā.

Ārsts Jums ievadīs vienreizēju Metalyse devu, cik vien ātri iespējams pēc tam, kad Jums sākas sāpes krūškurvī.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Personām, kurām ievadīta Metalyse, ir aprakstītas šādas blakusparādības:

Ļoti bieži (var skart vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- asiņošana

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- asiņošana injekcijas vai punkcijas vietā;
- deguna asiņošana;
- uroģenitāla asiņošana (Jūs varat konstatēt asinis urīnā);
- zilumu veidošanās;
- kuņģa-zarnu trakta asiņošana (asiņošana no kuņģa vai zarnām).

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- neregulāra sirdsdarbība (reperfūzijas aritmijas), dažreiz var izraisīt sirds apstāšanos. Sirds apstāšanās apdraud dzīvību;
- iekšēja asiņošana vēdera dobumā (retroperitoneāla asiņošana);
- asiņošana smadzenēs (cerebrāla hemorāģija). Pēc smadzeņu asiņošanas vai citas nopietnas asiņošanas var iestāties nepārejoša invaliditāte vai nāve;
- acu asiņošana.

Reti (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- zems asinsspiediens (hipotensija);
- plaušu asiņošana (pulmonāra hemorāģija);
- paaugstināta jutība (anafilaktoīdas reakcijas), piemēram, izsitumi, nātrene, apgrūtināta elpošana (bronhospasmas);
- asiņošana dobumā, kas ietver sirdi (hemoperikards);
- asins receklis plaušās (plaušu embolija) un citu orgānu sistēmu asinsvados (trombembolija).

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- tauku embolija (trombs, kas sastāv no taukiem);
- slikta dūša;
- vemšana;
- paaugstināta ķermeņa temperatūra (drudzis);
- asiņošana, kuras dēļ jāveic asins pārliešana.

Līdzīgi kā citu trombolītisko zāļu lietošanas miokarda infarkta un/ vai trombolītiskas ārstēšanas gadījumos, ir ziņots par sekojošiem notikumiem:

Ļoti bieži (var skart vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- zems asinsspiediens (hipotonija);
- neritmiska sirdsdarbība;
- sāpes krūtīs (stenokardija).

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- atkārtotas sāpes krūtīs/stenokardija (recidivējoša išēmija);
- sirds lēkme;
- sirds mazspēja;
- sirds mazspējas izraisīts kardiogēns šoks;
- sirds somiņas iekaisums;
- šķidrums plaušās (plaušu tūska).

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- sirds apstāšanās;
- problēmas ar sirds vārstuļiem vai sirds apvalkos (mitrālās vārstules nepietiekamība, asins izplūdums perikardā);
- asins trombs vēnās (vēnu tromboze);
- šķidrums telpā starp sirdi un apvalku (sirds tamponāde);
- sirds muskuļa plīsums (miokarda ruptūra).

Reti (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- asins trombs plaušās (plaušu embolija).

Šie kardiovaskulārie notikumi var būt dzīvībai bīstami un nāvējoši.

Smadzeņu asiņošanas gadījumā ziņots par notikumiem, kas saistīti ar nervu sistēmu, tas ir miegainību (somnia), runas traucējumiem, ķermeņa daļu paralīzi (hemiparēzi) un krampjiem.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Metalyse

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc EXP.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt konteineru oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc tam, kad Metalyse sagatavota lietošanai, 2-8 °C temperatūrā to var uzglabāt 24 stundas, 30 °C temperatūrā – 8 stundas. Mikrobioloģisku iemeslu dēļ vēlams sagatavoto šķīdumu injekcijām izlietot nekavējoties.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Metalyse satur

- Aktīvā viela ir tenekteplāze.
 - Katrs flakons satur 8 000 vienības (40 mg) tenekteplāzes. Katra pilnšļirce satur 8 ml šķīdinātāja. Pēc sagatavošanas ar 8 ml šķīdinātāja, katrs ml satur 1 000 V tenekteplāzes.
 - Katrs flakons satur 10 000 vienības (50 mg) tenekteplāzes. Katra pilnšļirce satur 10 ml šķīdinātāja. Pēc sagatavošanas ar 10 ml šķīdinātāja, katrs ml satur 1 000 V tenekteplāzes.
- Citas sastāvdaļas ir arginīns, koncentrēta fosforskābe un polisorbāts 20.
- Šķīdinātājs ir injekciju ūdens.
- Kā ražošanas procesa atlikumu satur gentamicīnu.

Metalyse ārējais izskats un iepakojums

Kastīte satur:

- vienu flakonu ar liofilizētu pulveri ar 40 mg tenekteplāzes, vienu lietošanai gatavu pilnšļirci ar 8 ml šķīdinātāja un vienu flakona adapteri.
- vai
- vienu flakonu ar liofilizētu pulveri ar 50 mg tenekteplāzes, vienu lietošanai gatavu pilnšļirci ar 10 ml šķīdinātāja un vienu flakona adapteri.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Metalyse 5 000 vienību (25 mg) pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai tenecteplasm

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Metalyse un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Metalyse saņemšanas
3. Kā lieto Metalyse
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Metalyse
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Metalyse un kādam nolūkam to lieto

Metalyse ir pulveris šķīduma pagatavošanai.

Metalyse pieder zāļu grupai, ko sauc par trombolītiskiem līdzekļiem. Šīs zāles palīdz šķīdināt asins trombus. Tenecteplāze ir rekombinants fibrīnspecifisks plazminogēna aktivators.

Metalyse lieto pieaugušajiem, lai ārstētu insultu, ko izraisījis asins trombs galvas smadzeņu artērijā (akūts išēmisks insults), ja kopš šī insulta simptomu parādīšanās brīža ir pagājušas mazāk nekā 4,5 stundas.

2. Kas Jums jāzina pirms Metalyse saņemšanas

Ārsts nenozīmēs Jums Metalyse šādos gadījumos:

- ja Jums agrāk ir bijušas pēkšņas dzīvībai bīstamas alerģiskas reakcijas (ļoti paaugstināta jutība) pret tenecteplāzi, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu, vai gentamicīnu (nelielā daudzumā kā atliekas pēc ražošanas procesa). Ja ārstēšana ar Metalyse tomēr ir nepieciešama, vajadzības gadījumā ir jābūt nekavējoties pieejamam atdzīvināšanas aprīkojumam.
- ja Jums pašreiz ir vai nesen ir bijusi slimība, kas palielina asiņošanas (hemorāģijas) risku, tai skaitā:
 - ❖ asiņošana vai asiņošanas tendence (hemorāģija);
 - ❖ ļoti augsts nekontrolēts asinsspiediens;
 - ❖ galvas trauma;
 - ❖ sirds apvalka iekaisums (perikardīts); sirds vārstuļu iekaisums vai infekcija (endokardīts);
 - ❖ smaga aknu slimība;
 - ❖ varikozas vēnas barības vadā;
 - ❖ kuņģa čūla (peptiska čūla);
 - ❖ asinsvadu patoloģija (piemēram, aneirisma);
 - ❖ noteikti audzēji;
 - ❖ asiņošana galvas smadzenēs vai galvaskausā;
- ja Jūs lietojat tabletes/kapsulas, kas domātas asins “sašķidrināšanai” (antikoagulantus),

- izņēmums ir klīniski nebūtiska šo zāļu aktivitāte, kas apstiprināta atbilstošās analīzēs;
- ja Jums ir ļoti smags insults;
- ja insults Jums rada tikai nelielus simptomus;
- ja simptomi strauji uzlabojas pirms Metalyse saņemšanas;
- ja Jūsu insulta simptomi sākās vairāk nekā pirms 4,5 stundām vai ir iespējams, ka simptomi sākušies pirms vairāk nekā 4,5 stundām, jo jūs nezināt, kad tie sākās;
- ja Jums insulta sākumā bija krampji (konvulsijas);
- ja Jūsu tromboplastīna laikam (asins analīze, kas nosaka asins recēšanu) ir novirzes no normas. Šajā analīzē iespējamās novirzes no normas, ja pēdējo 48 stundu laikā esat saņēmis heparīnu (zāles, ko lieto asins “šķīdināšanai”);
- ja Jums ir diabēts un jebkad iepriekš ir bijis insults;
- ja pēdējo trīs mēnešu laikā Jums ir bijis insults;
- ja Jums ir ļoti zems noteiktu asins šūnu (trombocītu) skaits asinīs;
- ja Jums ir ļoti augsts asinsspiediens (virs 185/110), ko var samazināt tikai ar zāļu injekcijām;
- ja cukura (glikozes) līmenis Jūsu asinīs ir ļoti zems (mazāks par 50 mg/dl) vai ļoti augsts (lielāks par 400 mg/dl);
- ja Jums nesen ir bijusi plaša operācija, tai skaitā galvas smadzeņu vai mugurkaula operācijas;
- ja Jums nesen ir veikta biopsija (procedūra, kuras laikā tiek paņemts audu paraugs);
- ja Jums pēdējo divu nedēļu laikā ir bijusi kardiopulmonāla reanimācija (sirds masāža) ilgāk kā 2 minūtes;
- ja Jums ir aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jūsu ārsts ievēros īpašu piesardzību, lietojot Metalyse šādos gadījumos:

- ja Jums agrāk ir bijušas jebkādas alerģiskas reakcijas, citādākas kā pēkšņas dzīvībai bīstamas alerģiskas reakcijas (ļoti paaugstināta jutība) pret tenekteplāzi, kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu vai gentamicīnu (nelielā daudzumā kā atliekas pēc ražošanas procesa);
- ja Jums ir vai nesen ir bijuši jebkādi apstākļi, kas varētu paaugstināt asiņošanas risku, piemēram:
 - intramuskulāra injekcija;
 - neliels ievainojums, piemēram, lielo asinsvadu punkcija vai ārēja sirds masāža;
 - ja Jūsu ķermeņa masa ir mazāka par 60 kg;
- ja Jūs esat vecāks(-a) par 80 gadiem, ārstēšanas rezultāti Jums var būt sliktāki neatkarīgi no ārstēšanas ar Metalyse.
Tomēr kopumā pacientiem, kuri vecāki par 80 gadiem, Metalyse ieguvuma-riska attiecība ir pozitīva un tikai vecums nav šķērslis ārstēšanai ar Metalyse;
- ja Jūs jebkad agrāk esat saņēmis Metalyse.

Bērni un pusaudži

Metalyse lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav ieteicama.

Citas zāles un Metalyse

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Īpaši svarīgi ir pastāstīt ārstam, ja Jūs lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis:

- jebkādas zāles, kas domātas asins šķīdināšanai;
- noteiktas zāles, ko lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai (AKE inhibitori).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu saņemšanas konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Metalyse

Ārsts izrēķinās Metalyse devu atbilstoši Jūsu ķermeņa masai, balstoties uz šādu shēmu:

Ķermeņa masa (kg)	mazāk kā 60	60 līdz 70	70 līdz 80	80 līdz 90	virs 90
Metalyse (V)	3 000	3 500	4 000	4 500	5 000

Metalyse jāievada vienreizējas intravenozas injekcijas veidā, injekciju veic ārsts, kuram ir pieredze šāda tipa zāļu lietošanā.

Ārsts Jums ievadīs vienreizēju Metalyse devu, cik vien ātri iespējams pēc tam, kad Jums sākas insults.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Personām, kurām ievadīta Metalyse, ir aprakstītas šādas blakusparādības:

Ļoti bieži (var skart vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- asiņošana;
- asiņošana smadzenēs (cerebrāla hemorāģija). Pēc smadzeņu asiņošanas vai citas nopietnas asiņošanas var iestāties nepārejoša invaliditāte vai nāve.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- asiņošana injekcijas vai punkcijas vietā;
- deguna asiņošana;
- uroģenitāla asiņošana (Jūs varat konstatēt asinis urīnā);
- zilumu veidošanās;
- kuņģa-zarnu trakta asiņošana (asiņošana no kuņģa vai zarnām).

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- iekšēja asiņošana vēdera dobumā (retroperitoneāla asiņošana);
- acu asiņošana.

Reti (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- zems asinsspiediens (hipotensija);
- plaušu asiņošana (pulmonāra hemorāģija);
- paaugstināta jutība (anafilaktoīdas reakcijas), piemēram, izsitumi, nātrene, apgrūtināta elpošana (bronhospazmas);
- asiņošana dobumā, kas ietver sirdi (hemoperikards);
- asins receklis plaušās (plaušu embolija) un citu orgānu sistēmu asinsvados (trombembolija).

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- tauku embolija (trombs, kas sastāv no taukiem);
- slikta dūša;
- vemšana;
- paaugstināta ķermeņa temperatūra (drudzis);
- asiņošana, kuras dēļ jāveic asins pārlišana.

Smadzeņu asiņošanas gadījumā ziņots par notikumiem, kas saistīti ar nervu sistēmu, tas ir miegainību (somnia), runas traucējumiem, ķermeņa daļu paralīzi (hemiparēzi) un krampjiem.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām

arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Metalyse

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc EXP.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt konteineru ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc tam, kad Metalyse sagatavota lietošanai, 2-8 °C temperatūrā to var uzglabāt 24 stundas, 30 °C temperatūrā – 8 stundas. Mikrobioloģisku iemeslu dēļ vēlams sagatavoto šķīdumu injekcijām izlietot nekavējoties.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Metalyse satur

- Aktīvā viela ir tenekteplāze.
 - Katrs flakons satur 5 000 vienības (25 mg) tenekteplāzes. Pēc sagatavošanas ar 5 ml ūdens injekcijām, katrs ml satur 1 000 V tenekteplāzes.
- Citas sastāvdaļas ir arginīns, koncentrēta fosforskābe un polisorbāts 20.
- Kā ražošanas procesa atlikumu satur gentamicīnu.

Metalyse ārējais izskats un iepakojums

Kastīte satur vienu flakonu ar liofilizētu pulveri ar 25 mg tenekteplāzes.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.