

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metalyse 8 000 j. (40 mg) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Metalyse 10 000 j. (50 mg) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Metalyse 8 000 j. (40 mg) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Każda fiolka zawiera 8 000 jednostek (40 mg) tenekteplazy.
Każda ampułko-strzykawka zawiera 8 mL rozpuszczalnika.

Metalyse 10 000 j. (50 mg) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Każda fiolka zawiera 10 000 jednostek (50 mg) tenekteplazy.
Każda ampułko-strzykawka zawiera 10 mL rozpuszczalnika.

Zrekonstruowany roztwór zawiera 1 000 jednostek (5 mg) tenekteplazy na mL.

Aktywność tenekteplazy wyrażona w jednostkach (j.) oznaczona jest w odniesieniu do wzorca swoistego dla tenekteplazy i nie jest porównywalna z aktywnością innych leków trombolitycznych.

Tenekteplaza jest swoistym dla fibryny aktywatorem plazminogenu wyprodukowanym w linii komórek jajnika chomika chińskiego z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka 40 mg zawiera 3,2 mg polisorbatu 20 (E 432).

Każda fiolka 50 mg zawiera 4,0 mg polisorbatu 20 (E 432).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek ma kolor od białego do prawie białego.

Rozpuszczalnik jest przejrzysty i bezbarwny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Metalyse jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu trombolitycznym podejrzenia zawału mięśnia sercowego z przetrwałym uniesieniem odcinka ST lub świeżym blokiem lewej odnogi pęczka Hisa w ciągu 6 godzin od momentu wystąpienia objawów ostrego zawału mięśnia sercowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Metalyse powinien zlecać lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu leczenia trombolitycznego i odpowiedni do monitorowania leczenia sprzęt.

Leczenie produktem leczniczym Metalyse należy rozpocząć jak najwcześniej od momentu wystąpienia objawów.

Należy starannie i zgodnie ze wskazaniem wybrać odpowiednią prezentację produktu zawierającego tenekteplazę. Produkt w prezentacjach 40 mg i 50 mg jest przeznaczony wyłącznie do stosowania w ostrym zawałe mięśnia sercowego.

Produkt leczniczy Metalyse należy podawać w oparciu o masę ciała, przy czym maksymalna dawka to 10 000 jednostek (50 mg tenekteplazy). Objętość roztworu potrzebną do podania prawidłowej dawki można obliczyć w oparciu o następujący schemat:

Podział pacjentów według masy ciała (kg)	Tenekteplaza (j.)	Tenekteplaza (mg)	Odpowiadająca objętość zrekonstruowanego roztworu (mL)
< 60	6 000	30	6
≥ 60 do < 70	7 000	35	7
≥ 70 do < 80	8 000	40	8
≥ 80 do < 90	9 000	45	9
≥ 90	10 000	50	10

Więcej informacji, patrz punkt 6.6: Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 75 lat)

Należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy Metalyse pacjentom w podeszłym wieku (≥ 75 lat) ze względu na większe ryzyko krwawienia (patrz informacje dotyczące krwawienia w punkcie 4.4 i dotyczące Badania STREAM w punkcie 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Metalyse u dzieci (w wieku poniżej 18 lat). Dane nie są dostępne.

Leczenie wspomagające

Wspomagające leczenie przeciwkrzepliwe lekami hamującymi agregację płytek i lekami przeciwzakrzepowymi powinno być podawane zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi leczenia pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST. Informacje dotyczące interwencji wieńcowej, patrz punkt 4.4.

Niefrakcjonowana heparyna i enoksaparyna były stosowane w przeciwzakrzepowej terapii wspomagającej w badaniach klinicznych z użyciem produktu leczniczego Metalyse.

Podawanie kwasu acetylosalicylowego należy rozpocząć tak szybko jak to możliwe po wystąpieniu objawów i należy kontynuować to leczenie do końca życia, jeśli tylko nie istnieją przeciwwskazania.

Sposób podawania

Zrekonstruowany roztwór należy podawać dożylnie i jest przeznaczony do natychmiastowego użycia. Roztwór po rekonstrukcji jest przejrzystym i bezbarwnym do białego roztworem.

Wymaganą dawkę należy podać w postaci pojedynczego dożylnego bolusa w ciągu około 10 sekund.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na gentamycynę (śladowa pozostałość z procesu wytwarzania). Jeżeli leczenie produktem leczniczym Metalyse jest mimo tego uznane za konieczne, należy zapewnić natychmiastowy dostęp do sprzętu do resuscytacji w razie zaistnienia takiej potrzeby.

Ponadto produkt leczniczy Metalyse jest przeciwwskazany w następujących sytuacjach, ponieważ leczenie trombolityczne wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia:

- istotne zaburzenie krwawienia występujące aktualnie lub w okresie ostatnich 6 miesięcy;
- skuteczne leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (np. antagonistami witaminy K przy INR > 1,3) (patrz punkt 4.4, podpunkt „Krwawienie”);
- jakiegokolwiek uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie (tzn. nowotwór, tętniak, operacje wewnątrzczaszkowe lub dotyczące rdzenia kręgowego);
- znana skaza krwotoczna;
- ciężkie niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4);
- poważny zabieg chirurgiczny, biopsja narządu miękkiego lub znaczący uraz w okresie ostatnich 2 miesięcy (w tym wszelkie urazy związane z obecnym ostrym zawałem mięśnia sercowego);
- niedawny uraz głowy lub czaszki;
- bakteryjne zapalenie wsierdza, zapalenie osierdza;
- ostre zapalenie trzustki;
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby, w tym niewydolność wątroby, marskość, nadciśnienie wrotne (żylaki przełyku) i czynne zapalenie wątroby;
- czynna choroba wrzodowa żołądka i jelit;
- stwierdzony tętniak i (lub) malformacje tętniczo-żylne;
- nowotwór ze zwiększonym ryzykiem krwawienia;
- jakiegokolwiek udar krwotoczny lub udar nieznanego pochodzenia w wywiadzie;
- udar niedokrwienny lub przemijający napad niedokrwienny w ciągu 6 ostatnich miesięcy w wywiadzie;
- demencja.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Interwencja wieńcowa

Jeżeli zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia u pacjenta planowana jest pierwotna przezskórna interwencja wieńcowa (ang. percutaneous coronary intervention, PCI), nie należy podawać mu tenekteplazy (patrz punkt 5.1 Badanie ASSENT-4).

Pacjenci, którzy nie mogą, zgodnie z wytycznymi, zostać poddani pierwotnej PCI w ciągu jednej godziny i przyjmują tenekteplazę jako pierwotne leczenie reperfuzyjne, powinni zostać niezwłocznie przeniesieni do ośrodka wykonującego interwencje wieńcowe w celu wykonania angiografii i wspomagającej interwencji wieńcowej w czasie 6-24 godzin lub wcześniej, jeśli istnieją wskazania medyczne (patrz punkt 5.1 Badanie STREAM).

Krwawienie

Najczęstszym powikłaniem spotykanym podczas leczenia tenekteplazą jest krwawienie. Jednoczesne stosowanie heparyny w terapii przeciwzakrzepowej może zwiększać ryzyko krwawienia. Ponieważ w trakcie leczenia tenekteplazą dochodzi do degradacji fibryny, może wystąpić krwawienie z miejsca niedawnego wkłucia. Dlatego też podczas leczenia trombolitycznego należy zwrócić uwagę na wszystkie możliwe miejsca krwawienia (w tym również miejsca wprowadzenia cewnika, nakłucia tętniczego lub żylnego, nacięcia lub wkłucia igły). W trakcie leczenia tenekteplazą należy unikać stosowania sztywnych cewników, wstrzyknięć domięśniowych i niepotrzebnych zabiegów.

Najczęściej notowano krwotok w miejscu wstrzyknięcia, zaobserwowano także sporadyczne krwawienia z dróg moczowo-płciowych i z dziąseł.

W przypadku poważnego krwawienia, zwłaszcza krwotoku mózgowego, należy niezwłocznie zaprzestać jednoczesnego podawania heparyny. Jeżeli heparyna była podawana w ciągu 4 godzin przed wystąpieniem krwawienia, należy rozważyć zastosowanie protaminy. U nielicznych pacjentów, którzy nie zareagują na wymienione środki zachowawcze, może być wskazane wykonanie transfuzji przy zachowaniu środków ostrożności. Przetaczanie krioprecypitatu, świeżego mrożonego osocza i płytek krwi powinno być wykonywane pod warunkiem przeprowadzenia ponownej oceny klinicznej i laboratoryjnej po każdym podaniu. W przypadku infuzji krioprecypitatu zalecany docelowy poziom fibrynogenu wynosi 1 g/L. Ostatnią alternatywą są leki przeciwfibrynolityczne. W następujących przypadkach ryzyko związane z leczeniem tenekteplazą może być zwiększone i należy rozważyć stosunek tego ryzyka do oczekiwanych korzyści:

- ciśnienie skurczowe krwi > 160 mmHg, patrz punkt 4.3;
- niedawne krwawienie w układzie żołądkowo-jelitowym lub moczowo-płciowym (w ciągu ostatnich 10 dni);
- niedawno wykonane wstrzyknięcie domięśniowe lub niedawne drobne urazy, nakłucie głównych naczyń;
- zaawansowany wiek, tzn. pacjenci w wieku 75 lat lub starsi;
- masa ciała < 50 kg;
- przyjmowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych: zastosowanie produktu leczniczego Metalyse można wziąć pod uwagę w sytuacji, gdy dawkowanie lub czas, jaki upłynął od przyjęcia ostatniej dawki leku przeciwzakrzepowego, powoduje, że aktywność resztkowa jest mało prawdopodobna oraz jeśli odpowiednie testy aktywności przeciwzakrzepowej danego produktu nie wskazują na istnienie jakiegokolwiek klinicznie istotnego wpływu na układ krzepnięcia (np. INR $\leq$ 1,3 dla antagonistów witaminy K lub wyniki innych testów właściwych dla innych doustnych leków przeciwzakrzepowych w górnej granicy normy);
- przedłużona (> 2 minuty) lub traumatyczna reanimacja krążeniowo-oddechowa lub masaż serca.

Zaburzenia rytmu

Działanie trombolityczne w naczyniach wieńcowych może wywołać zaburzenia rytmu związane z przywróceniem perfuzji. Poreperfuzyjne zaburzenia rytmu mogą prowadzić do zatrzymania akcji serca, mogą zagrażać życiu i wymagać stosowania konwencjonalnego leczenia przeciwaritmicznego. Zaleca się, aby podczas stosowania tenekteplazy była zapewniona możliwość leczenia antyarytmicznego bradykardii i (lub) tachyarytmii komorowych (rozsusznik, defibrylator).

Antagoniści glikoproteiny IIb/IIIa

Równoczesne stosowanie antagonistów GPIIb/IIIa zwiększa ryzyko krwawienia.

Choroba zakrzepowo-zatorowa

Stosowanie produktu leczniczego Metalyse może zwiększać ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z istniejącymi zakrzepami, np. zakrzepem w lewym sercu (zwężenie zastawki dwudzielnej lub migotanie przedsionków itp.).

Nadwrażliwość/Powtórne podanie leku

Po terapii nie zaobserwowano długotrwałego utrzymywania się przeciwciał przeciwko cząsteczce tenekteplazy. Jednakże brak jest systematycznych doświadczeń z powtórным podaniem tenekteplazy. Należy zachować ostrożność podczas podawania tenekteplazy osobom ze znaną nadwrażliwością (inną niż reakcja anafilaktyczna) na substancję czynną, którąkolwiek substancję pomocniczą lub na gentamycynę (śladowa pozostałość z procesu wytwarzania). W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktoidalnej należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie i wdrożyć odpowiednie leczenie. W żadnym przypadku nie należy powtórnie podawać tenekteplazy bez uprzedniej oceny czynników hemostatycznych, jak fibrynogen, plazminogen i alfa2-antyplazmina.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Metalyse u dzieci (poniżej 18 lat) ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Produkt leczniczy Metalyse zawiera polisorbát 20

Produkt leczniczy zawiera odpowiednio 3,2 mg lub 4,0 mg polisorbátu 20 w każdej fiołce 40 mg lub 50 mg. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji między tenekteplazą a produktami leczniczymi powszechnie stosowanymi u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego. Jednakże analiza danych pochodzących od ponad 12 000 pacjentów leczonych w badaniach klinicznych fazy I, II i III nie ujawniła żadnych klinicznie znaczących interakcji w przypadku podawania tenekteplazy razem z produktami leczniczymi powszechnie stosowanymi u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego.

Leki wpływające na krzepnięcie krwi lub czynność płytek

Produkty lecznicze wpływające na krzepnięcie krwi lub czynność płytek (np. tiklopidyna, kłopidogrel, LMWH) mogą zwiększać ryzyko krwawienia w okresie poprzedzającym leczenie tenekteplazą, w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu.

Równoczesne stosowanie antagonistów GPIIb/IIIa zwiększa ryzyko krwawienia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Metalyse u kobiet w okresie ciąży.

Dane niekliniczne dotyczące tenekteplazy wskazują na ryzyko krwawienia ze skutkiem śmiertelnym u samic związane ze znaną aktywnością farmakologiczną substancji czynnej; wystąpiły także przypadki utraty ciąży i resorpcji płodu (takie działanie obserwowano wyłącznie podczas podania wielokrotnego). Tenekteplaza nie jest uznawana za lek teratogeny (patrz punkt 5.3).

Należy ocenić korzyści leczenia względem potencjalnych zagrożeń w przypadku zawału mięśnia sercowego w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tenekteplaza przenika do mleka ludzkiego.

W przypadku podawania produktu leczniczego Metalyse kobiecie karmiącej piersią należy zachować ostrożność i podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią w ciągu pierwszych 24 godzin od podania produktu leczniczego Metalyse.

Płodność

Nie ma dostępnych danych klinicznych i nieklinicznych dotyczących wpływu tenekteplazy (produktu leczniczego Metalyse) na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Bardzo częstym działaniem niepożądanym związanym z zastosowaniem tenekteplazy jest krwotok. Zwykle jest to krwotok powierzchowny w miejscu wstrzyknięcia. Często obserwuje się wybroczyny, które jednak nie wymagają specjalnych zabiegów. Zgon lub trwałe kalectwo nastąpiły u pacjentów z przebyłym udarem (włączając krwawienie wewnątrzczaszkowe) i innymi poważnymi epizodami krwawienia.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Niżej wymienione działania niepożądane sklasyfikowano według częstości występowania oraz klasyfikacji układów i narządów. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 przedstawia częstość występowania działań niepożądanych.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcja anafilaktoidalna (w tym wysypka, pokrzywka, skurcz oskrzeli, obrzęk krtani)
Zaburzenia układu nerwowego	
Niezbyt często	Krwotok wewnątrzczaszkowy (taki jak krwotok do mózgu, krwiak śródmózgowy, udar krwotoczny, ukrwotoczenie udaru, krwiak wewnątrzczaszkowy, krwotok podpajęczynówkowy), w tym objawy towarzyszące takie jak: senność, afazja, niedowład połowiczny, drgawki
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Krwotok w obrębie oka
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Istnieje ścisły związek czasowy pomiędzy leczeniem tenekteplazą i występowaniem poreperfuzyjnych zaburzeń rytmu (takich jak asystolia, przyspieszony rytm komorowy, arytmia, ekstrasystolia, migotanie przedsionków, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia do bloku przedsionkowo-komorowego zupełnego, bradykardia, tachykardia, arytmia komorowa, migotanie komór, tachykardia komorowa).
Rzadko	Krwotok do worka osierdziowego
Zaburzenia naczyńiowe	
Bardzo często	Krwotok
Rzadko	Zatorowość (zator materiałem zakrzepowym)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Krwawienie z nosa
Rzadko	Krwotok płucny
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Krwotok żołądkowo-jelitowy (taki jak krwotok żołądkowy, krwotok z wrzodu żołądka, krwotok odbytniczy, krwiste wymioty, smołowate stolce, krwotok z jamy ustnej)
Niezbyt często	Krwotok zaotrzewnowy (taki jak krwiak zaotrzewnowy)
Nieznana	Nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wybroczyny
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Krwotok z dróg moczowo-płciowych (taki jak krwimocz, krwotok z dróg moczowych)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Krwotok w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu nakłucia
Badania diagnostyczne	
Rzadko	Obniżone ciśnienie krwi
Nieznana	Podwyższona temperatura ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Nieznana	Zator tłuszczowy, który może prowadzić do następstw w dotkniętych nim narządach

Tak jak w przypadku innych leków trombolitycznych, zanotowano następujące zdarzenia jako następstwo zawału mięśnia sercowego i (lub) podawania leków trombolitycznych:

- bardzo często: niedociśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu i częstości akcji serca, dławica piersiowa
- często: nawracające niedokrwienie, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, wstrząs kardiogeny, zapalenie osierdzia, obrzęk płuc

- niezbyt często: zatrzymanie akcji serca, niedomykalność zastawki dwudzielnej, wysięk w osierdziu, zakrzepica żylna, tamponada serca, pęknięcie mięśnia sercowego
- rzadko: zatorowość płucna

Te zdarzenia sercowo-naczyniowe mogą być groźne dla życia i prowadzić do zgonu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W przypadku przedawkowania może wystąpić zwiększone ryzyko krwawienia.

Leczenie

W razie poważnego przedłużającego się krwawienia może być konieczne leczenie substytucyjne (osocze, płytki), patrz także punkt 4.4.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe, enzymy; kod ATC: B01A D11

Mechanizm działania

Tenekteplaza jest rekombinowanym, swoistym dla fibryny aktywatorem plazminogenu, który uzyskuje się z natywnego t-PA poprzez modyfikacje trzech pozycji w strukturze białkowej. Łączy się ona z fibrynową składową zakrzepu i dokonuje selektywnej przemiany zawartego w zakrzepie plazminogenu w plazminę, która degraduje włóknikową matrycę skrzepu. Tenekteplaza charakteryzuje się większym swoistym powinowactwem do fibryny i większą odpornością na unieczynnienie przez endogenne inhibitory (PAI-1) w porównaniu z natywnym t-PA.

Działanie farmakodynamiczne

Po podaniu tenekteplazy obserwowano przebiegające w sposób zależny od dawki zużycie α_2 -antyplazminy (inhibitor plazminy w fazie płynnej) i związany z tym wzrost systemowego wytwarzania plazminy. Obserwacja ta jest zgodna z zamierzonym efektem w postaci aktywacji plazminogenu. W badaniach porównawczych u pacjentów leczonych maksymalną dawką tenekteplazy (10 000 j., co odpowiada dawce 50 mg) obserwowany spadek poziomu fibrynogenu wynosił mniej niż 15%, a spadek poziomu plazminogenu mniej niż 25%, podczas gdy zastosowanie alteplazy powodowało obniżenie poziomu fibrynogenu i plazminogenu o około 50%. Nie stwierdzono wytwarzania przeciwciał w ilości klinicznie istotnej w okresie 30 dni.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dane dotyczące drożności pochodzące z badań angiograficznych fazy I i II sugerują, że tenekteplaza podawana w formie pojedynczego dożylnego bolusa jest skuteczna w rozpuszczaniu zakrzepów krwi w tętnicy związanej z ogniskiem zawałowym u osób z ostrym zawałem mięśnia sercowego, przy czym

działanie to jest zależne od wielkości dawki.

ASSENT-2

Zakrojone na dużą skalę badanie śmiertelności (ASSENT-2) obejmujące około 17 000 pacjentów wykazało, że tenekteplaza charakteryzuje się taką samą skutecznością terapeutyczną w zakresie zmniejszania śmiertelności co alteplaza (6,2% dla obu typów leczenia, po 30 dniach, górna granica 95% CI dla wskaźnika ryzyka względnego 1,124) oraz że zastosowanie tenekteplazy wiąże się ze znacząco niższą częstością występowania krwawień innych niż wewnątrzczaszkowe (26,4% w porównaniu z 28,9%, $p = 0,0003$). Pociąga to za sobą znaczące zmniejszenie konieczności wykonywania transfuzji (4,3% w porównaniu z 5,5%, $p = 0,0002$). Krwotok wewnątrzczaszkowy występował z częstością 0,93% w porównaniu z 0,94%, odpowiednio dla tenekteplazy i alteplazy.

Ocena drożności naczyń wieńcowych i uzyskane dane z ograniczonej liczby badań klinicznych wykazały, że pacjenci z ostrym zawałem mięśnia sercowego mogą być skutecznie leczeni również później niż po upływie 6 godzin od momentu wystąpienia objawów.

ASSENT-4

Badanie ASSENT-4 PCI zostało zaprojektowane w taki sposób, aby wykazać, czy u 4 000 pacjentów z rozległym zawałem mięśnia sercowego, leczonych wstępnie tenekteplazą w pełnej dawce oraz jednoczesnym pojedynczym bolusem do 4 000 j.m. niefrakcjonowanej heparyny podanym bezpośrednio przed pierwotną PCI, która miała być wykonana w ciągu 60 do 180 minut, prowadzi do lepszych wyników leczenia niż sam zabieg pierwotnej PCI. Badanie zakończono przedwcześnie w grupie liczącej 1 667 zrandomizowanych pacjentów ze względu na wyższą liczbowo śmiertelność w grupie pacjentów, którym przed wykonaniem zabiegu PCI podano tenekteplazę. Wystąpienie pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego w postaci zgonu, wstrząsu kardiogenego lub zastoinowej niewydolności serca w ciągu 90 dni było znacząco częstsze w grupie otrzymującej tenekteplazę według schematu zastosowanego w badaniu, w którym rutynowo bezpośrednio po podaniu leku wykonany był zabieg PCI: 18,6% (151/810) w porównaniu z 13,4% (110/819) w grupie, u której był wykonywany jedynie zabieg PCI, $p = 0,0045$. Ta znacząca różnica w występowaniu po 90 dniach pierwszorzędowego punktu końcowego pomiędzy grupami była widoczna już w trakcie hospitalizacji oraz po 30 dniach.

Liczbowo wszystkie składowe klinicznego złożonego punktu końcowego przeważały na korzyść samego zabiegu PCI: zgon odpowiednio: 6,7% w porównaniu z 4,9%, $p = 0,14$; wstrząs kardiogeny odpowiednio 6,3% w porównaniu z 4,8%, $p = 0,19$; zastoinowa niewydolność serca odpowiednio: 12,0% w porównaniu z 9,2%, $p = 0,06$. Drugorzędowe punkty końcowe w postaci następnego zawału oraz ponownej celowanej rewaskularyzacji naczyń występowały znacznie częściej w grupie leczonej wstępnie tenekteplazą: ponowny zawał odpowiednio: 6,1% w porównaniu z 3,7%, $p = 0,0279$; ponowna celowana rewaskularyzacja naczyń odpowiednio: 6,6% w porównaniu z 3,4%, $p = 0,0041$. Następujące działania niepożądane występowały częściej, gdy tenekteplaza była podawana przed zabiegiem PCI: krwotok wewnątrzczaszkowy odpowiednio: 1% w porównaniu z 0%, $p = 0,0037$; udar odpowiednio: 1,8% w porównaniu z 0%, $p < 0,0001$; duże krwawienie odpowiednio: 5,6% w porównaniu z 4,4%, $p = 0,3118$; niewielkie krwawienie odpowiednio: 25,3% w porównaniu z 19,0%, $p = 0,0021$; konieczność przetoczenia krwi odpowiednio: 6,2% w porównaniu z 4,2%, $p = 0,0873$; nagłe zamknięcie światła naczynia odpowiednio: 1,9% w porównaniu z 0,1%, $p = 0,0001$.

Badanie STREAM

Badanie STREAM miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa strategii farmakologiczno-inwazyjnej w porównaniu z pierwotną standardową PCI u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST w ciągu 3 godzin od wystąpienia objawów, którzy nie mogą być poddani pierwotnej PCI w ciągu jednej godziny od pierwszego kontaktu z personelem medycznym. Strategia farmakologiczno-inwazyjna polegała na zastosowaniu wczesnego leczenia fibrynolitycznego z bolusem tenekteplazy oraz dodatkowej terapii lekami przeciwplatekowymi i przeciwzakrzepowymi z późniejszą angiografią przeprowadzaną w ciągu 6-24 godzin lub ratunkową interwencją wieńcową.

Badana populacja składała się z 1 892 pacjentów zrandomizowanych za pomocą interaktywnego

systemu informacji głosowej. Wystąpienie pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego w postaci zgonu, wstrząsu kardiogennego, zastoinowej niewydolności serca lub następnego zawału w ciągu 30 dni zaobserwowano u 12,4% (116/939) pacjentów z grupy strategii farmakologiczno-inwazyjnej w porównaniu z 14,3% (135/943) pacjentów z grupy, w której wykonano pierwotną PCI (ryzyko względne 0,86 (0,68-1,09)).

Obserwowano następującą częstość występowania poszczególnych składowych pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego strategii farmakologiczno-inwazyjnej względem pierwotnej PCI:

	Strategia farmakologiczno-inwazyjna (n = 944)	Pierwotna PCI (n = 948)	p
Złożony punkt końcowy w postaci zgonu, wstrząsu kardiogennego, zastoinowej niewydolności serca i następnego zawału	116/939 (12,4%)	135/943 (14,3%)	0,21
Śmiertelność z dowolnej przyczyny	43/939 (4,6%)	42/946 (4,4%)	0,88
Wstrząs kardiogeny	41/939 (4,4%)	56/944 (5,9%)	0,13
Zastoinowa niewydolność serca	57/939 (6,1%)	72/943 (7,6%)	0,18
Następny zawał	23/938 (2,5%)	21/944 (2,2%)	0,74
Śmiertelność z przyczyn kardiologicznych	31/939 (3,3%)	32/946 (3,4%)	0,92

Zaobserwowana częstość występowania dużych i niewielkich krwawień innych niż wewnątrzczaszkowe była zbliżona w obu grupach:

	Strategia farmakologiczno-inwazyjna (n = 944)	Pierwotna PCI (n = 948)	p
Duże krwawienie inne niż wewnątrzczaszkowe	61/939 (6,5%)	45/944 (4,8%)	0,11
Niewielkie krwawienie inne niż wewnątrzczaszkowe	205/939 (21,8%)	191/944 (20,2%)	0,40

Częstość występowania udarów i krwawienia wewnątrzczaszkowego:

	Strategia farmakologiczno-inwazyjna (n = 944)	Pierwotna PCI (n = 948)	p
Suma przypadków udaru (wszystkie rodzaje)	15/939 (1,6%)	5/946 (0,5%)	0,03*
Krwotok wewnątrzczaszkowy	9/939 (0,96%)	2/946 (0,21%)	0,04**
Krwotok wewnątrzczaszkowy po zmniejszeniu dawki o połowę u pacjentów w wieku ≥ 75 lat:	4/747 (0,5%)	2/758 (0,3%)	0,45

* w obu grupach zdarzenia te występowały z częstością, której można się spodziewać u pacjentów ze STEMI otrzymujących leki fibrynolityczne lub poddanych pierwotnej PCI (obserwowaną we wcześniejszych badaniach).

** w grupie, w której zastosowano strategię farmakologiczno-inwazyjną, zdarzenia te występowały z częstością, której można się spodziewać w przypadku fibrynolizy z zastosowaniem tenekteplazy (obserwowaną we wcześniejszych badaniach).

Po zmniejszeniu dawki tenekteplazy o połowę u pacjentów w wieku ≥ 75 lat nie wystąpiły żadne przypadki krwawienia wewnątrzczaszkowego (0 z 97 pacjentów) (95% CI: 0,0-3,7) w porównaniu z 8,1% (3 z 37 pacjentów) (95% CI: 1,7-21,9) przed zmniejszeniem dawki. Granice przedziału ufności dla obserwowanych częstości przed i po zmniejszeniu dawki pokrywają się.

U pacjentów w wieku ≥ 75 lat częstość występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego skuteczności dla strategii farmakologiczno-inwazyjnej i pierwotnej PCI była następująca: przed zmniejszeniem dawki 11/37 (29,7%) (95% CI: 15,9-47,0) w porównaniu z 10/32 (31,3%) (95% CI: 16,1-50,0), po zmniejszeniu dawki: 25/97 (25,8%) (95% CI: 17,4-35,7) w porównaniu z 25/88 (28,8%) (95% CI: 19,3-39,0). W obu grupach granice przedziału ufności dla obserwowanych częstości przed i po zmniejszeniu dawki pokrywają się.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Tenekteplaza jest rekombinowanym białkiem przeznaczonym do podawania dożylnego, którego działanie polega na aktywacji plazminogenu.

Po dożylnym podaniu w formie bolusa dawki tenekteplazy wynoszącej 30 mg pacjentom z ostrym zawałem mięśnia sercowego, początkowe stężenie tenekteplazy w osoczu wynosiło $6,45 \pm 3,60 \mu\text{g/mL}$ (średnia $\pm$ odchylenie standardowe). Faza dystrybucji stanowi od $31\% \pm 22\%$ do $69\% \pm 15\%$ (średnia $\pm$ odchylenie standardowe) całkowitej wartości AUC po podaniu dawek wynoszących od 5 do 50 mg.

Dane dotyczące dystrybucji tkankowej uzyskano w oparciu o badania przy użyciu tenekteplazy znakowanej izotopem u szczurów. Tenekteplaza gromadzi się głównie w wątrobie. Nie wiadomo, czy i w jakim stopniu tenekteplaza wiąże się z białkami osocza u ludzi. Średni czas pozostawania tenekteplazy w organizmie wynosi około 1 godzinę, a średnia ($\pm$ odchylenie standardowe) objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynosi od $6,3 \pm 2 \text{ L}$ do $15 \pm 7 \text{ L}$.

Metabolizm

Tenekteplaza usuwana jest z krążenia poprzez wiązanie ze swoistymi receptorami w wątrobie, a następnie rozkład do małych peptydów. Wiązanie z receptorami w wątrobie jest jednak mniejsze niż w przypadku natywnego t-PA, co powoduje wydłużenie okresu półtrwania.

Eliminacja

Po jednorazowym wstrzyknięciu dożylnym tenekteplazy w formie bolusa u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego antygen tenekteplazy podlega dwufazowej eliminacji z osocza. Klirens tenekteplazy nie wykazuje zależności od dawki w przedziale dawek leczniczych. Początkowy okres półtrwania w pierwszej fazie wynosi $24 \pm 5,5$ (średnia $\pm$ odchylenie standardowe min., czyli 5-krotnie dłużej niż dla natywnego t-PA). Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi $129 \pm 87 \text{ min.}$, a klirens osoczowy równa się $119 \pm 49 \text{ mL/min.}$

Zwiększenie masy ciała powodowało umiarkowany wzrost klirensu tenekteplazy, natomiast wraz ze wzrostem wieku klirens nieznacznie się obniżał. U kobiet wartość klirensu była przeważnie niższa niż u mężczyzn, co można tłumaczyć niższą zazwyczaj masą ciała kobiet niż mężczyzn.

Liniiowość lub nieliniowość

Analiza liniowości dawki na podstawie AUC wskazała, że tenekteplaza wykazuje nieliniową farmakokinetykę w badanym zakresie dawkowania, tj. od 5 do 50 mg.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Tenekteplaza jest eliminowana przez wątrobę, dlatego nie należy się spodziewać, że zaburzenia czynności nerek wpłyną na farmakokinetykę produktu leczniczego Metalyse. To twierdzenie znajduje również poparcie w danych z badań na zwierzętach. Nie przeprowadzono jednak badań nad wpływem zaburzeń czynności nerek i wątroby na farmakokinetykę tenekteplazy u ludzi, nie ma zatem wytycznych dotyczących modyfikacji dawki tenekteplazy u pacjentów z niewydolnością wątroby i ciężką niewydolnością nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podanie pojedynczej dawki dożylniej u szczurów, królików i psów wywoływało jedynie zależne od dawki oraz odwracalne zmiany parametrów układu krzepnięcia, z lokalnym krwotokiem w miejscu wstrzyknięcia, co potraktowano jako konsekwencję farmakodynamicznego mechanizmu działania tenekteplazy. Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i psów potwierdziły powyższe obserwacje, jednakże czas trwania badania został ograniczony do dwóch tygodni ze względu na wytwarzanie przeciwciał przeciwko ludzkiemu białku tenekteplazy i związaną z tym reakcją anafilaktyczną.

Dane dotyczące bezpieczeństwa farmakologicznego u małp cynomolgus wykazały spadek ciśnienia krwi, a następnie zmiany w EKG; występowały one jednak po dawkach znacznie przekraczających dawki kliniczne.

Biorąc pod uwagę wskazania i sposób podawania w formie pojedynczej dawki u ludzi, badania toksycznego wpływu na rozród były ograniczone do badania embriotoksyczności na królikach, uważanych za gatunek szczególnie wrażliwy. Tenekteplaza podawana w okresie środkowozarodkowym powodowała śmierć całego miotu. Podawana w okresie środkowo- lub późnozarodkowym powodowała krwawienie z narządów rodnych ciężarnych samic drugiego dnia po podaniu pierwszej dawki. Wtórne zgony obserwowano 1-2 dni później. Nie ma dostępnych danych z okresu płodowego.

W przypadku białek rekombinowanych tej klasy nie przewiduje się genotoksyczności ani rakotwórczości, w związku z czym stosowne badania nie są konieczne.

Nie zaobserwowano miejscowego podrażnienia naczyń krwionośnych po dożylnym, dotętniczym lub okołożylnym podaniu gotowego preparatu tenekteplazy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Arginina
Stężony kwas fosforowy (E 338)
Polisorbat 20 (E 432)
Śladowa pozostałość z procesu wytwarzania: gentamycyna

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy Metalyse jest niezgodny z roztworami glukozy do infuzji.

6.3 Okres ważności

Okres ważności w opakowaniu przeznaczonym do sprzedaży

3 lata

Zrekonstruowany roztwór

Wykazano stabilność fizyczną i chemiczną w trakcie użytkowania w okresie 24 godzin w temperaturze 2-8 °C i 8 godzin w temperaturze 30 °C.

Ze względów mikrobiologicznych zrekonstruowany roztwór powinien zostać użyty natychmiast. Jeżeli roztwór nie zostanie użyty natychmiast, czas i warunki przechowywania ustala użytkownik na własną odpowiedzialność, ale nie powinien być przechowywany dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2-8 °C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C. Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstrukcji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Metalyse 8 000 j. (40 mg) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Fiolka ze szkła typu I o pojemności 20 mL, zamknięta powlekany silikonem, szarym gumowym korkiem i zrywalnym wieczkiem, wypełniona proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Każda fiolka zawiera 40 mg tenekteplazy.

Plastikowa ampułko-strzykawka o pojemności 10 mL zawierająca 8 mL rozpuszczalnika.

Sterylny łącznik fiolki.

Metalyse 10 000 j. (50 mg) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Fiolka ze szkła typu I o pojemności 20 mL, zamknięta powlekany silikonem, szarym gumowym korkiem i zrywalnym wieczkiem, wypełniona proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Każda fiolka zawiera 50 mg tenekteplazy.

Plastikowa ampułko-strzykawka o pojemności 10 mL zawierająca 10 mL rozpuszczalnika.

Sterylny łącznik fiolki.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Metalyse należy zrekonstruować dodając całkowitą objętość rozpuszczalnika z ampułko-strzykawki do fiolki zawierającej proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

1. Upewnić się, że rozmiar fiolki został dobrany stosownie do ustalonej dawki (w zależności od masy ciała pacjenta).

Podział pacjentów według masy ciała (kg)	Objętość zrekonstruowanego roztworu (mL)	Tenekteplaza (j.)	Tenekteplaza (mg)
< 60	6	6 000	30
≥ 60 do < 70	7	7 000	35
≥ 70 do < 80	8	8 000	40
≥ 80 do < 90	9	9 000	45
≥ 90	10	10 000	50

2. Sprawdzić, czy wieczko fiolki jest nienaruszone.
3. Zdjąć zrywalne wieczko z fiolki.
4. Oderwać pokrywę opakowania łącznika fiolki. Zdjąć nasadkę z ampułko-strzykawki z rozpuszczalnikiem. Natychmiast mocno nakręcić ampułko-strzykawkę na łącznik fiolki i przebić środek korka fiolki za pomocą kolca w łączniku fiolki.

5. Wprowadzić rozpuszczalnik do fiolki powoli wciskając tłok strzykawki tak, aby nie dopuścić do powstawania piany.
6. Pozostawić strzykawkę przyłączoną do łącznika fiolki i zrekonstruować, delikatnie mieszając.
7. Zrekonstruowany roztwór do wstrzykiwań jest klarownym roztworem, bezbarwnym do białego. Należy stosować wyłącznie przejrzysty roztwór, bez cząstek osadu.
8. Bezpośrednio przed podaniem roztworu należy odwrócić fiolkę z dołączoną strzykawką tak, aby strzykawka znalazła się pod fiolką.
9. Wprowadzić do strzykawki odpowiednią objętość zrekonstruowanego roztworu produktu leczniczego Metalyse, stosownie do masy ciała pacjenta.
10. Odkręcić strzykawkę od łącznika fiolki.
11. Założone wcześniej wkłucie dożylnie można wykorzystać do podawania produktu leczniczego Metalyse tylko w roztworze 9 mg/mL (0,9%) chlorku sodu. Do roztworu przygotowanego do wstrzykiwań nie należy dodawać innych produktów leczniczych.
12. Produkt leczniczy Metalyse należy podawać dożylnie przez około 10 sekund. Nie należy podawać w kroplówce zawierającej glukozę, ponieważ produkt leczniczy Metalyse wykazuje niezgodność z roztworem glukozy.
13. Po wstrzyknięciu produktu leczniczego Metalyse wkłucie należy przepłukać w celu prawidłowego podania.
14. Wszelkie niewykorzystane resztki zrekonstruowanego roztworu należy usunąć.

Ewentualnie produkt leczniczy można zrekonstruować, wykorzystując dołączoną igłę zamiast łącznika fiolki, który jest w opakowaniu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Metalyse 8 000 j. (40 mg) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

EU/1/00/169/005

Metalyse 10 000 j. (50 mg) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

EU/1/00/169/006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 lutego 2001

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 lutego 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metalyse 5 000 j. (25 mg) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Metalyse 5 000 j. (25 mg) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 5 000 jednostek (25 mg) tenekteplazy.

Zrekonstruowany roztwór zawiera 1 000 jednostek (5 mg) tenekteplazy na mL.

Aktywność tenekteplazy wyrażona w jednostkach (j.) oznaczona jest w odniesieniu do wzorca swoistego dla tenekteplazy i nie jest porównywalna z aktywnością innych leków trombolitycznych.

Tenekteplaza jest swoistym dla fibryny aktywatorem plazminogenu wyprodukowanym w linii komórek jajnika chomika chińskiego z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka 25 mg zawiera 2,0 mg polisorbatu 20 (E 432).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek ma kolor od białego do prawie białego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Metalyse jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu trombolitycznym ostrego udaru niedokrwiennego w ciągu 4,5 godziny od ostatniego momentu przed wystąpieniem jego objawów i po wykluczeniu krwotoku wewnątrzczaszkowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Metalyse musi zlecać lekarz posiadający doświadczenie w opiece dotyczącej układu naczyniowo - mózgowego i w stosowaniu leczenia trombolitycznego oraz odpowiedni do monitorowania leczenia sprzęt.

Leczenie produktem leczniczym Metalyse należy rozpocząć jak najwcześniej i nie później niż 4,5 godziny od ostatniego znanego momentu przed wystąpieniem objawów i po wykluczeniu krwotoku wewnątrzczaszkowego przy pomocy odpowiednich technik obrazowania. Efekt leczenia jest zależny od czasu; dlatego wcześniejsze leczenie zwiększa prawdopodobieństwo korzystnego wyniku.

Należy starannie i zgodnie ze wskazaniem wybrać odpowiednią prezentację produktu zawierającego tenekteplazę. Tenekteplaza w prezentacji 25 mg jest przeznaczona wyłącznie do stosowania w ostrym udarze niedokrwiennym mózgu.

Produkt leczniczy Metalyse należy podawać w oparciu o masę ciała, przy czym maksymalna dawka pojedyncza to 5 000 jednostek (25 mg tenekteplazy) we wskazaniu ostry udar niedokrwienny. Ze względu na ograniczoną dostępność danych należy dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka leczenia tenekteplazą u pacjentów o masie ciała 50 kg lub mniej. Objętość roztworu potrzebną do podania prawidłowej dawki całkowitej można obliczyć w oparciu o następujący schemat:

Podział pacjentów według masy ciała (kg)	Tenekteplaza (j.)	Tenekteplaza (mg)	Odpowiadająca objętość zrekonstruowanego roztworu (mL)
< 60	3 000	15,0	3,0
≥ 60 do < 70	3 500	17,5	3,5
≥ 70 do < 80	4 000	20,0	4,0
≥ 80 do < 90	4 500	22,5	4,5
≥ 90	5 000	25,0	5,0

Więcej informacji, patrz punkt 6.6: Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Pacjenci w podeszłym wieku (> 80 lat)

Należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy Metalyse pacjentom w podeszłym wieku (> 80 lat) ze względu na większe ryzyko krwawienia (patrz informacje dotyczące krwawienia w punkcie 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Metalyse u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Leczenie wspomagające

Leki wpływające na krzepnięcie krwi lub czynność płytek

Nie zbadano wystarczająco bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego schematu leczenia z jednoczesnym podawaniem heparyny lub inhibitorów agregacji płytek krwi, takich jak kwas acetylosalicylowy, w ciągu pierwszych 24 godzin po leczeniu produktem leczniczym Metalyse. Dlatego należy unikać podawania dożylnego heparyny lub podawania inhibitorów agregacji płytek krwi, takich jak kwas acetylosalicylowy, w ciągu pierwszych 24 godzin po leczeniu produktem leczniczym Metalyse ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoku. Jeśli w innych wskazaniach wymagana jest heparyna, jej dawka nie powinna przekraczać 10 000 j.m. na dobę w podaniu podskórnym.

Sposób podawania

Zrekonstruowany roztwór należy podawać dożylnie i jest przeznaczony do natychmiastowego użycia. Roztwór po rekonstrukcji jest przejrzystym i bezbarwnym do białawożółtego roztworem.

Wymaganą dawkę należy podać w postaci pojedynczego dożylnego bolusa w ciągu około 5 do 10 sekund.

Fiolki po 40 mg i 50 mg tenekteplazy nie są przeznaczone do stosowania w przypadku ostrego udaru niedokrwiennego mózgu. Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na gentamycynę (śladowa pozostałość z procesu wytwarzania).

Ponadto produkt leczniczy Metalyse jest przeciwwskazany w następujących sytuacjach, ponieważ leczenie trombolityczne wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia:

- istotne zaburzenie krwawienia występujące aktualnie lub w okresie ostatnich 6 miesięcy;
- skuteczne leczenie przeciwzakrzepowe (np. antagonistami witaminy K przy INR > 1,7) (patrz punkt 4.4, podpunkt „Krwawienie”);
- krwotok wewnętrzny, stwierdzony w wywiadzie lub jego podejrzenie;
- objawy wskazujące na krwotok podopajęczynówkowy, nawet jeśli wynik tomografii komputerowej jest prawidłowy;
- ciężki udar mózgu według oceny klinicznej (np. NIHSS > 25) i/lub za pomocą odpowiednich technik obrazowania;
- ostry udar niedokrwienny bez upośledzającego deficytu neurologicznego lub objawy szybko ustępujące przed rozpoczęciem wstrzyknięcia;
- jakiegokolwiek uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie (tzn. nowotwór, tętniak, operacje wewnętrznych naczyń lub dotyczące rdzenia kręgowego);
- znana skaza krwotoczna;
- ciężkie niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4);
- poważny zabieg chirurgiczny, biopsja narządu miękkiego lub znaczący uraz w okresie ostatnich 2 miesięcy;
- niedawny uraz głowy lub czaszki;
- bakteryjne zapalenie wsierdza, zapalenie osierdza;
- ostre zapalenie trzustki;
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby, w tym niewydolność wątroby, marskość, nadciśnienie wrotne (żyłaki przełyku) i czynne zapalenie wątroby;
- czynna choroba wrzodowa żołądka i jelit;
- stwierdzony tętniak i (lub) malformacje tętniczo-żyłne;
- nowotwór ze zwiększonym ryzykiem krwawienia;
- podanie heparyny w ciągu ostatnich 48 godzin i czas trombolistyny przekraczający górną granicę normy dla laboratorium;
- pacjenci z udarem mózgu w wywiadzie i współistniejącą cukrzycą;
- przebyty udar w ciągu ostatnich 3 miesięcy;
- liczba płytek krwi poniżej 100 000/mm³;
- skurczowe ciśnienie krwi > 185 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi > 110 mmHg, bądź gdy nie można obniżyć ciśnienia krwi poniżej tych wartości za pomocą starannego leczenia;
- stężenie glukozy we krwi < 50 mg/dL (patrz punkt 4.4) lub > 400 mg/dL (< 2,8 mmol/L lub > 22,2 mmol/L).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Leczenie trombolityczne wymaga odpowiedniego monitorowania. Leczenie musi być prowadzone na odpowiedzialność i pod nadzorem lekarzy przeszkolonych i doświadczonych w opiece neuronaczyniowej oraz stosowaniu leczenia trombolitycznego, dysponujących sprzętem umożliwiającym monitorowanie tego stosowania. W celu weryfikacji wskazania można rozważyć zastosowanie zdalnych środków diagnostycznych, patrz punkty 4.1 i 4.2.

Krwawienie

Najczęstszym powikłaniem spotykanym podczas leczenia tenekteplazą jest krwawienie. Jednoczesne stosowanie innych substancji czynnych mających wpływ na krzepnięcie lub czynność płytek krwi (np. heparyna) może zwiększyć ryzyko krwawienia, patrz punkty 4.2 i 4.3. Ponieważ w trakcie leczenia tenekteplazą dochodzi do degradacji fibryny, może wystąpić krwawienie z miejsca niedawnego wkłucia. Dlatego też podczas leczenia trombolitycznego należy zwrócić uwagę na wszystkie możliwe miejsca krwawienia (w tym również miejsca wprowadzenia cewnika, nakłucia tętniczego lub żylnego, nacięcia lub wkłucia igły). W trakcie leczenia tenekteplazą należy unikać stosowania sztywnych cewników, wstrzyknięć domięśniowych i niepotrzebnych zabiegów.

W przypadku poważnego krwawienia, zwłaszcza krwotoku mózgowego, należy niezwłocznie zaprzestać jednoczesnego podawania heparyny. Jeżeli heparyna była podawana w ciągu 4 godzin przed wystąpieniem krwawienia, należy rozważyć zastosowanie protaminy. U nielicznych pacjentów, którzy nie zareagują na wymienione środki zachowawcze, może być wskazane wykonanie transfuzji przy zachowaniu środków ostrożności. Przetaczanie krioprecypitatu, świeżego mrożonego osocza i płytek krwi powinno być wykonywane pod warunkiem przeprowadzenia ponownej oceny klinicznej i laboratoryjnej po każdym podaniu. W przypadku infuzji krioprecypitatu zalecany docelowy poziom fibrynogenu wynosi 1 g/L. Ostatnią alternatywą są leki przeciwfibrynolityczne.

W następujących przypadkach ryzyko związane z leczeniem tenekteplazą może być zwiększone i należy rozważyć stosunek tego ryzyka do oczekiwanych korzyści:

- niedawno wykonane wstrzyknięcie domięśniowe lub niedawne drobne urazy, nakłucie głównych naczyń;
- przyjmowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych: zastosowanie produktu leczniczego Metalyse można wziąć pod uwagę w sytuacji, gdy odpowiednie testy nie wskazują na istnienie jakiegokolwiek klinicznie istotnego wpływu na układ krzepnięcia (np. $INR \leq 1,7$ dla antagonistów witaminy K lub wyniki innych testów właściwych dla innych doustnych leków przeciwzakrzepowych w górnej granicy normy), patrz punkt 4.3;
- przedłużona (> 2 minuty) lub traumatyczna reanimacja krążeniowo-oddechowa lub masaż serca.

Krwotok śródmózgowy stanowi główne działanie niepożądane w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego (do 19% pacjentów bez jakiegokolwiek zwiększenia ogólnej zachorowalności lub śmiertelności).

Stosowanie produktu leczniczego Metalyse może zwiększyć ryzyko wystąpienia krwotoku wewnątrzczaszkowego u pacjentów z ostrym udarem niedokrwinnym.

W szczególności dotyczy to następujących przypadków:

- późne rozpoczęcie leczenia od ostatniego znanego momentu przed wystąpieniem objawów. Z tego względu nie należy opóźniać podania produktu leczniczego Metalyse;
- u pacjentów leczonych wcześniej kwasem acetylosalicylowym może występować większe ryzyko krwotoku śródmózgowego i (lub) śmiertelności, szczególnie w przypadku opóźnionego leczenia produktem leczniczym Metalyse.
- w porównaniu z młodszymi pacjentami, u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 80 lat) wyniki leczenia mogą być nieco gorsze niezależnie od leczenia, a ryzyko wystąpienia krwotoku śródmózgowego w przypadku leczenia trombolitycznego może być zwiększone. Na ogół stosunek korzyści do ryzyka trombolizy u pacjentów w podeszłym wieku pozostaje dodatni. Leczenie trombolityczne u pacjentów z ostrym udarem niedokrwinnym należy oceniać indywidualnie w oparciu o stosunek korzyści do ryzyka.

Choroba zakrzepowo-zatorowa

Stosowanie produktu leczniczego Metalyse może zwiększać ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z istniejącymi zakrzepami, np. zakrzepem w lewym sercu (zwężenie zastawki dwudzielnej lub migotanie przedsionków itp.).

Kontrola ciśnienia krwi

Konieczna jest kontrola ciśnienia krwi przez pierwsze 24 godziny po leczeniu tenekteplazą. Dożylne leczenie przeciwnadciśnieniowe zaleca się w przypadku skurczowych wartości ciśnienia krwi > 180 mmHg lub rozkurczowych wartości ciśnienia krwi > 105 mmHg.

Szczególne grupy o zmniejszonym stosunku korzyści do ryzyka

Uważa się, że stosunek korzyści do ryzyka leczenia trombolitycznego jest mniej korzystny u pacjentów, którzy przebyli udar mózgu, lub u pacjentów ze stwierdzoną niewyrównaną cukrzycą, lecz u tych pacjentów nadal jest dodatni (patrz również punkt 4.3).

Należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka podawania produktu leczniczego Metalyse u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym z następującymi schorzeniami:

- napad drgawkowy na początku udaru. (Leczenie trombolityczne u tych pacjentów należy rozważyć jedynie w przypadku braku podejrzenia choroby imitującej udar mózgu lub poważnego urazu głowy).
- u pacjentów, u których początkowo stężenie glukozy we krwi wynosiło < 50 mg/dL, można rozważyć zastosowanie trombolizy po skorygowaniu do prawidłowych wartości stężenia glukozy we krwi, jeśli utrzymuje się rozpoznanie ostrego udaru niedokrwiennego (patrz punkt 4.3).

U pacjentów po udarze prawdopodobieństwo pomyślnego wyniku leczenia maleje wraz z wydłużaniem się czasu od wystąpienia objawów do leczenia trombolitycznego, wraz z wiekiem, nasileniem udaru i zwiększeniem stężenia glukozy we krwi w chwili przyjęcia, podczas gdy prawdopodobieństwo ciężkiej niepełnosprawności i zgonu lub objawowego krwawienia wewnątrzczaszkowego zwiększa się niezależnie od leczenia.

Obrzęk mózgu

Przywrócenie perfuzji obszaru niedokrwiennego może wywołać obrzęk mózgu w strefie zawałowej.

Nadwrażliwość/Powtórne podanie leku

Reakcje nadwrażliwości o podłożu immunologicznym związane z podaniem produktu leczniczego Metalyse mogą być spowodowane przez substancję czynną tenekteplazę, gentamycynę (śladową pozostałość z procesu wytwarzania) lub którąkolwiek substancję pomocniczą, patrz punkty 4.3 i 6.1.

Po terapii nie zaobserwowano długotrwałego utrzymywania się przeciwciał przeciwko cząsteczce tenekteplazy. Jednakże brak jest systematycznych doświadczeń z powtórным podaniem tenekteplazy. Istnieje również ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości o podłożu nieimmunologicznym.

Najczęstszą reakcją nadwrażliwości zgłaszaną w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Metalyse jest obrzęk naczynioruchowy. Ryzyko to może się zwiększyć we wskazaniu ostry udar niedokrwienny i (lub) w przypadku jednoczesnego leczenia inhibitorami ACE. Pacjentów leczonych produktem leczniczym Metalyse należy monitorować pod kątem obrzęku naczynioruchowego w trakcie jego podawania i przez 24 godziny po podaniu.

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości (np. obrzęku naczynioruchowego) należy niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie. Może to obejmować intubację.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Metalyse u dzieci w wieku poniżej 18 lat nie są dostępne. W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Metalyse u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Produkt leczniczy Metalyse zawiera polisorbát 20

Produkt leczniczy zawiera 2,0 mg polisorbátu 20 w każdej fiołce 25 mg. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji między produktem leczniczym Metalyse a produktami leczniczymi powszechnie stosowanymi u pacjentów z ostrym udarem niedokrwinnym.

Leki wpływające na krzepnięcie krwi lub czynność płytek

Produkty lecznicze wpływające na krzepnięcie krwi lub czynność płytek mogą zwiększać ryzyko krwawienia (w przypadku podawania w okresie poprzedzającym leczenie tenekteplazą, w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu). Należy unikać stosowania tych produktów w ciągu pierwszych 24 godzin po leczeniu ostrego udaru niedokrwinnego produktem leczniczym Metalyse. Leczenie wstępne tymi substancjami, patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4.

Inhibitory ACE

Równoczesne leczenie inhibitorami ACE może zwiększać ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości, patrz punkt 4.4.

Opublikowane randomizowane badania akademickie z udziałem ponad 2 000 pacjentów leczonych tenekteplazą nie wykazały żadnych klinicznie istotnych interakcji z innymi produktami leczniczymi powszechnie stosowanymi u pacjentów z ostrym udarem niedokrwinnym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Metalyse u kobiet w okresie ciąży.

Dane niekliniczne dotyczące tenekteplazy wskazują na ryzyko krwawienia ze skutkiem śmiertelnym u samic związane ze znaną aktywnością farmakologiczną substancji czynnej; wystąpiły także przypadki utraty ciąży i resorpcji płodu (takie działanie obserwowano wyłącznie podczas podania wielokrotnego). Tenekteplaza nie jest uznawana za lek teratogeny (patrz punkt 5.3).

Należy ocenić korzyści leczenia względem potencjalnych zagrożeń w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tenekteplaza przenika do mleka ludzkiego.

W przypadku podawania produktu leczniczego Metalyse kobiecie karmiącej piersią należy zachować ostrożność i podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią w ciągu pierwszych 24 godzin od podania produktu leczniczego Metalyse.

Płodność

Nie ma dostępnych danych klinicznych i nieklinicznych dotyczących wpływu tenekteplazy (produktu leczniczego Metalyse) na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z zastosowaniem tenekteplazy jest krwotok. Może to być krwotok powierzchowny w miejscu wstrzyknięcia lub wewnętrzny w dowolnym miejscu lub jamie ciała.

Zgon lub trwałe kalectwo nastąpiły u pacjentów z epizodami krwawienia.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Niżej wymienione działania niepożądane sklasyfikowano według częstości występowania oraz klasyfikacji układów i narządów. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Z wyjątkiem występowania działań niepożądanych w postaci zaburzeń rytmu po przywróceniu perfuzji we wskazaniu ostry zawał mięśnia sercowego oraz częstości występowania działań niepożądanych w postaci krwotoku wewnątrzczaszkowego we wskazaniu ostry udar niedokrwienny, nie ma powodów medycznych, aby zakładać, że profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Metalyse we wskazaniu ostry udar niedokrwienny różni się od profilu bezpieczeństwa stosowania we wskazaniu ostry zawał mięśnia sercowego.

Tabela 1 przedstawia częstość występowania działań niepożądanych.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcja anafilaktoidalna (w tym wysypka, pokrzywka, skurcz oskrzeli, obrzęk krtani)
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Krwotok wewnątrzczaszkowy (taki jak krwotok do mózgu, krwiak śródmózgowy, udar krwotoczny, ukrwotoczenie udaru, krwiak wewnątrzczaszkowy, krwotok podpajęczynówkowy), w tym objawy towarzyszące takie jak: senność, afazja, niedowład połowiczny, drgawki
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Krwotok w obrębie oka
Zaburzenia serca	
Rzadko	Krwotok do worka osierdziowego
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	Krwotok
Rzadko	Zatorowość (zator materiałem zakrzepowym)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Krwawienie z nosa
Rzadko	Krwotok płucny
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Krwotok żołądkowo-jelitowy (taki jak krwotok żołądkowy, krwotok z wrzodu żołądka, krwotok odbytniczy, krwiste wymioty, smołowate stolce, krwotok z jamy ustnej)
Niezbyt często	Krwotok zaotrzewnowy (taki jak krwiak zaotrzewnowy)
Nieznana	Nudności, wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wybroczyny
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Krwotok z dróg moczowo-płciowych (taki jak krwimocz, krwotok z dróg moczowych)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Krwotok w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu nakłucia
Badania diagnostyczne	
Rzadko	Obniżone ciśnienie krwi
Nieznana	Podwyższona temperatura ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Nieznana	Zator tłuszczowy, który może prowadzić do następstw w dotkniętych nim narządach
Procedury medyczne i chirurgiczne	
Nieznana	Transfuzja

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W przypadku przedawkowania może wystąpić zwiększone ryzyko krwawienia.

Leczenie

W razie poważnego przedłużającego się krwawienia może być konieczne leczenie substytucyjne (osocze, płytki), patrz także punkt 4.4.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe, enzymy; kod ATC: B01A D11

Mechanizm działania

Tenekteplaza jest rekombinowanym, swoistym dla fibryny aktywatorem plazminogenu, który uzyskuje się z natywnego t-PA poprzez modyfikacje trzech pozycji w strukturze białkowej. Łączy się ona z fibrynową składową zakrzepu i dokonuje selektywnej przemiany zawartego w zakrzepie plazminogenu w plazminę, która degraduje włóknikową matrycę skrzepu. Tenekteplaza charakteryzuje się większym swoistym powinowactwem do fibryny i większą odpornością na unieczynnienie przez endogenne inhibitory (PAI-1) w porównaniu z natywnym t-PA.

Działanie farmakodynamiczne

Po podaniu tenekteplazy obserwowano przebiegające w sposób zależny od dawki zużycie α 2-antyplazminy (inhibitor plazminy w fazie płynnej) i związany z tym wzrost systemowego wytwarzania plazminy. Obserwacja ta jest zgodna z zamierzonym efektem w postaci aktywacji

plazminogenu. W badaniach porównawczych u pacjentów leczonych maksymalną dawką tenekteplazy (10 000 j., co odpowiada dawce 50 mg) obserwowany spadek poziomu fibrynogenu wynosił mniej niż 15%, a spadek poziomu plazminogenu mniej niż 25%, podczas gdy zastosowanie alteplazy powodowało obniżenie poziomu fibrynogenu i plazminogenu o około 50%. Nie stwierdzono wytwarzania przeciwciał w ilości klinicznie istotnej w okresie 30 dni.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie AcT

Badanie porównujące alteplazę z tenekteplazą (ang. Alteplase Compared to Tenecteplase, AcT) zaprojektowano jako pragmatyczne, oparte na rejestrze, prospektywne, randomizowane, kontrolowane, otwarte badanie z zaślepioną oceną punktów końcowych, porównujące podawaną dożylnie tenekteplazę z podawaną dożylnie alteplazą w celu dostarczenia dowodów na to, że tenekteplaza jest równoważna z alteplazą u pacjentów z ostrym udarem niedokrwinnym w ciągu 4,5 godziny od ostatniego znanego momentu przed wystąpieniem objawów, którzy w przeciwnym razie kwalifikują się do trombolizy dożylnej zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, wykazując równoważność tenekteplazy w dawce 0,25 mg/kg mc. (maks. 25 mg) w porównaniu z alteplazą w dawce 0,9 mg/kg mc. (maks. 90 mg): u 296 (36,9%) z 802 pacjentów w grupie otrzymującej tenekteplazę i u 266 (34,8%) z 765 pacjentów w grupie otrzymującej alteplazę wynik mRS wynosił 0-1 po 90-120 dniach (nieskorygowana różnica ryzyka 2,1% [95% CI: -2,6 do 6,9]). Wyniki w populacjach mITT i mPP były podobne.

Kluczowymi punktami końcowymi dotyczącymi bezpieczeństwa były objawowy krwotok śródmózgowy, obrzęk naczynioruchowy jamy ustnej i języka oraz krwawienie zewnątrzczaszkowe wymagające transfuzji krwi, wszystkie występujące w ciągu 24 godzin od wykonania trombolizy, oraz śmiertelność z dowolnej przyczyny w ciągu 90 dni.

Nie stwierdzono znaczących różnic w częstości występowania objawowych krwotoków śródmózgowych w ciągu 24 godzin. Częstość występowania krwotoków wewnątrzczaszkowych określonych w badaniach obrazowych (ocenianych z zaślepieniem odnośnie do występujących objawów i sposobu leczenia) nie wykazała różnic pomiędzy obiema grupami, natomiast częstość występowania krwotoków mięszowych typu 2 (tj. krwotoków zajmujących $\geq 30\%$ objętości zawału z wyraźnym efektem masy) określonych w badaniach obrazowych była podobna do częstości występowania objawowego krwotoku śródmózgowego obserwowanego w badaniu. Nie stwierdzono znaczących różnic w częstości śmiertelności 90-dniowej w ciągu 90 dni od leczenia. Obrzęk naczynioruchowy jamy ustnej i języka oraz krwawienie obwodowe wymagające transfuzji krwi występowały rzadko i były podobne w obu grupach (patrz tabela 2).

Tabela 2. Częstość występowania kluczowych wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania w grupie otrzymującej tenekteplazę i w grupie otrzymującej alteplazę

	Grupa otrzymująca tenekteplazę	Grupa otrzymująca alteplazę	Różnica ryzyka (95% CI)
Objawowy krwotok śródmózgowy w ciągu 24 godzin	27/800 (3,4%)	24/763 (3,2%)	0,2 (-1,5 do 2,0)
Krwotok wewnątrzczaszkowy określony w badaniach obrazowych	154/800 (19,3%)	157/763 (20,6%)	-1,3 (-5,3 do 2,6)
Krwawienie zewnątrzczaszkowe wymagające transfuzji krwi	6/800 (0,8%)	6/763 (0,8%)	0,0 (-0,9 do 0,8)
Zgon w ciągu 90 dni od randomizacji (n = 1 554)	122/796 (15,3%)	117/758 (15,4%)	-0,1 (-3,7 do 3,5)
Obrzęk naczynioruchowy jamy ustnej i języka	9/800 (1,1%)	9/763 (1,2%)	-0,1 (-1,1 do 1,0)
Krwiak mięszowy typu 2 (krwiak zajmujący $\geq 30\%$ objętości zawału z wyraźnym efektem masy)	21/800 (2,6%)	18/763 (2,4%)	0,3 (-1,3 do 1,8)

Badanie EXTEND-IA TNK

Badanie EXTEND-IA TNK zaprojektowano w celu oceny, czy tenekteplaza jest równorzędna z alteplazą pod względem przywrócenia perfuzji stwierdzonego za pomocą początkowego angiogramu, jeśli zostanie podana w ciągu 4,5 godziny od wystąpienia udaru niedokrwiennego pacjentom, u których planowane jest leczenie wewnątrznaczyniowe.

Pacjenci z udarem niedokrwiennym, u których doszło do niedrożności tętnicy szyjnej wewnętrznej, podstawnej lub środkowej mózgu i którzy kwalifikowali się do zabiegu trombektomii, zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej tenekteplazę w dawce 0,25 mg/kg mc. lub alteplazę w dawce 0,9 mg/kg mc. w ciągu 4,5 godziny od wystąpienia objawów. W każdej grupie leczonej było 101 pacjentów. Pierwszorzędowym wynikiem było przywrócenie perfuzji obejmujące ponad 50% objętego niedokrwiennym obszaru lub brak możliwości do usunięcia skrzepliny w chwili wstępnej oceny angiograficznej. Zbadano równowagę tenekteplazy, a następnie wyższość.

Pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 22% pacjentów leczonych tenekteplazą w porównaniu z 10% pacjentów leczonych alteplazą (różnica częstości występowania: 12%; 95% CI 2, 21; współczynnik częstości: 2,2; 95% CI 1,1, 4,4).

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały wynik mRS po 90 dniach.

Odsetek mRS 0-1 po 90 dniach wynosił 51% w grupie otrzymującej tenekteplazę i 43% w grupie otrzymującej alteplazę (skorygowany współczynnik częstości występowania: 1,2; 95% CI: od 0,9 do 1,6).

Objawowy krwotok wewnątrzczaszkowy wystąpił u 1% pacjentów w każdej grupie. W grupie otrzymującej tenekteplazę odnotowano 10 przypadków zgonu (10%), a 18 (18%) w grupie otrzymującej alteplazę, co nie było istotne we wcześniej określonej analizie regresji logistycznej. Większość przypadków zgonu była związana z progresją ciężkiego udaru (9 w grupie otrzymującej tenekteplazę i 14 w grupie otrzymującej alteplazę). Tenekteplaza w dawce 0,25 mg/kg mc. wykazywała podobny profil bezpieczeństwa stosowania w porównaniu z alteplazą w dawce 0,9 mg/kg mc.

W kilku badaniach nieinterwencyjnych porównywano tenekteplazę (0,25 mg/kg mc.) z alteplazą (0,9 mg/kg mc.) w ostrym udarze niedokrwiennym z niedrożnością dużego naczynia lub bez w ciągu 4,5 godziny od wystąpienia objawów. W tych badaniach obserwacyjnych podano skorygowane (lub z zastosowaniem dopasowania wskaźnika skłonności (ang. propensity score matched)) wartości szacunkowe obejmujące ogółem > 2 900 pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym (z badań z udziałem ponad 100 pacjentów leczonych tenekteplazą) i stwierdzono spójny, podobny profil bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tenekteplazy w porównaniu z alteplazą.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Tenekteplaza jest rekombinowanym białkiem przeznaczonym do podawania dożylnego, którego działanie polega na aktywacji plazminogenu.

Po dożylnym podaniu w formie bolusa dawki tenekteplazy wynoszącej 30 mg pacjentom z ostrym zawałem mięśnia sercowego, początkowe stężenie tenekteplazy w osoczu wynosiło $6,45 \pm 3,60 \mu\text{g/mL}$ (średnia $\pm$ odchylenie standardowe). Faza dystrybucji stanowi od $31\% \pm 22\%$ do $69\% \pm 15\%$ (średnia $\pm$ odchylenie standardowe) całkowitej wartości AUC po podaniu dawek wynoszących od 5 do 50 mg.

Dane dotyczące dystrybucji tkankowej uzyskano w oparciu o badania przy użyciu tenekteplazy znakowanej izotopem u szczurów. Tenekteplaza gromadzi się głównie w wątrobie. Nie wiadomo, czy i w jakim stopniu tenekteplaza wiąże się z białkami osocza u ludzi. Średni czas pozostawania tenekteplazy w organizmie wynosi około 1 godzinę, a średnia ($\pm$ odchylenie standardowe) objętość

dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynosi od $6,3 \pm 2$ L do 15 ± 7 L.

Metabolizm

Tenekteplaza usuwana jest z krążenia poprzez wiązanie ze swoistymi receptorami w wątrobie, a następnie rozkład do małych peptydów. Wiązanie z receptorami w wątrobie jest jednak mniejsze niż w przypadku natywnego t-PA, co powoduje wydłużenie okresu półtrwania.

Eliminacja

Po jednorazowym wstrzyknięciu dożylnym tenekteplazy w formie bolusa u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego antygen tenekteplazy podlega dwufazowej eliminacji z osocza. Klirens tenekteplazy nie wykazuje zależności od dawki w przedziale dawek leczniczych. Początkowy okres półtrwania w pierwszej fazie wynosi $24 \pm 5,5$ (średnia $\pm$ odchylenie standardowe min., czyli 5-krotnie dłużej niż dla natywnego t-PA. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 129 ± 87 min., a klirens osoczowy równa się 119 ± 49 mL/min.

Zwiększenie masy ciała powodowało umiarkowany wzrost klirensu tenekteplazy, natomiast wraz ze wzrostem wieku klirens nieznacznie się obniżał. U kobiet wartość klirensu była przeważnie niższa niż u mężczyzn, co można tłumaczyć niższą zazwyczaj masą ciała kobiet niż mężczyzn.

Liniowość lub nieliniowość

Analiza liniowości dawki na podstawie AUC wskazała, że tenekteplaza wykazuje nieliniową farmakokinetykę w badanym zakresie dawkowania, tj. od 5 do 50 mg.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Tenekteplaza jest eliminowana przez wątrobę, dlatego nie należy się spodziewać, że zaburzenia czynności nerek wpłyną na farmakokinetykę produktu leczniczego Metalyse. To twierdzenie znajduje również poparcie w danych z badań na zwierzętach. Nie przeprowadzono jednak badań nad wpływem zaburzeń czynności nerek i wątroby na farmakokinetykę tenekteplazy u ludzi, nie ma zatem wytycznych dotyczących modyfikacji dawki tenekteplazy u pacjentów z niewydolnością wątroby i ciężką niewydolnością nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podanie pojedynczej dawki dożylniej u szczurów, królików i psów wywoływało jedynie zależne od dawki oraz odwracalne zmiany parametrów układu krzepnięcia, z lokalnym krwotokiem w miejscu wstrzyknięcia, co potraktowano jako konsekwencję farmakodynamicznego mechanizmu działania tenekteplazy. Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i psów potwierdziły powyższe obserwacje, jednakże czas trwania badania został ograniczony do dwóch tygodni ze względu na wytwarzanie przeciwciał przeciwko ludzkiemu białku tenekteplazy i związaną z tym reakcją anafilaktyczną.

Dane dotyczące bezpieczeństwa farmakologicznego u małp cynomolgus wykazały spadek ciśnienia krwi, a następnie zmiany w EKG; występowały one jednak po dawkach znacznie przekraczających dawki kliniczne.

Biorąc pod uwagę wskazania i sposób podawania w formie pojedynczej dawki u ludzi, badania toksycznego wpływu na rozród były ograniczone do badania embriotoksyczności na królikach, uważanych za gatunek szczególnie wrażliwy. Tenekteplaza podawana w okresie środkowozarodkowym powodowała śmierć całego miotu. Podawana w okresie środkowo- lub późnozarodkowym powodowała krwawienie z narządów rodnych ciężarnych samic jeden dzień po podaniu pierwszej dawki. Wtórne zgony obserwowano 1-2 dni później. Nie ma dostępnych danych z okresu płodowego.

W przypadku białek rekombinowanych tej klasy nie przewiduje się genotoksyczności ani rakotwórczości, w związku z czym stosowne badania nie są konieczne.

Nie zaobserwowano miejscowego podrażnienia naczyń krwionośnych po dożylnym, dotętniczym lub okołozębnym podaniu gotowego preparatu tenekteplazy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Arginina
Stężony kwas fosforowy (E 338)
Polisorbat 20 (E 432)
Śladowa pozostałość z procesu wytwarzania: gentamycyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy Metalyse jest niezgodny z roztworami glukozy do infuzji.

6.3 Okres ważności

Okres ważności w opakowaniu przeznaczonym do sprzedaży

3 lata

Zrekonstruowany roztwór

Wykazano stabilność fizyczną i chemiczną w trakcie użytkowania w okresie 24 godzin w temperaturze 2-8 °C i 8 godzin w temperaturze 30 °C.

Ze względów mikrobiologicznych zrekonstruowany roztwór powinien zostać użyty natychmiast. Jeżeli roztwór nie zostanie użyty natychmiast, czas i warunki przechowywania ustala użytkownik na własną odpowiedzialność, ale nie powinien być przechowywany dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2-8 °C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C. Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstrukcji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Metalyse 5 000 j. (25 mg) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Fiolka z przezroczystego szkła o pojemności 10 mL, zamknięta powlekany (B2-44), szarym gumowym korkiem i zaciskany wieczkiem, wypełniona proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Każda fiolka zawiera 25 mg tenekteplazy.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Metalyse należy rekonstruować, dodając 5 mL sterylnej wody do wstrzykiwań do fiolki zawierającej proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań przy użyciu igły i strzykawki (nie znajdują się w zestawie).

1. Zdjąć zaciskane wieczko z fiolki.
2. Napełnić strzykawkę 5 mL sterylnej wody do wstrzykiwań i przebić środek korka fiolki za pomocą igły.
3. Wprowadzić całą sterylną wodę do wstrzykiwań do fiolki, powoli wciskając tłok strzykawki tak, aby nie dopuścić do powstawania piany.
4. Pozostawić strzykawkę przyłączoną do fiolki i zrekonstruować, delikatnie mieszając.
5. Zrekonstruowany roztwór do wstrzykiwań jest klarownym roztworem, bezbarwnym do bladożółtego. Należy stosować wyłącznie przejrzysty roztwór, bez cząstek osadu.
6. Bezpośrednio przed podaniem roztworu należy odwrócić fiolkę z dołączoną strzykawką tak, aby strzykawka znalazła się pod fiolką.
7. Wprowadzić do strzykawki odpowiednią objętość zrekonstruowanego roztworu produktu leczniczego Metalyse, stosownie do masy ciała pacjenta.

Podział pacjentów według masy ciała (kg)	Objętość zrekonstruowanego roztworu (mL)	Tenekteplaza (j.)	Tenekteplaza (mg)
< 60	3,0	3 000	15,0
≥ 60 do < 70	3,5	3 500	17,5
≥ 70 do < 80	4,0	4 000	20,0
≥ 80 do < 90	4,5	4 500	22,5
≥ 90	5,0	5 000	25,0

8. Założone wcześniej wkłucie dożylnie można wykorzystać do podawania produktu leczniczego Metalyse tylko w roztworze 9 mg/mL (0,9%) chlorku sodu. Do roztworu przygotowanego do wstrzykiwań nie należy dodawać innych produktów leczniczych.
9. Produkt leczniczy Metalyse należy podawać dożylnie przez około 5 do 10 sekund. Nie należy podawać w kroplówce zawierającej glukozę, ponieważ produkt leczniczy Metalyse wykazuje niezgodność z roztworem glukozy.
10. Po wstrzyknięciu produktu leczniczego Metalyse wkłucie należy przepłukać w celu prawidłowego podania.
11. Wszelkie niewykorzystane resztki zrekonstruowanego roztworu należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/169/007

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 lutego 2001
 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 lutego 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ
WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA
I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO
OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO
I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paryż
Francja

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metalyse 8 000 j. (40 mg)
proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
tenekteplaza

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 8 000 jednostek (40 mg) tenekteplazy.
Każda ampułko-strzykawka zawiera 8 mL rozpuszczalnika.
Zrekonstruowany roztwór zawiera 1 000 jednostek (5 mg) tenekteplazy na mL.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: arginina, stężony kwas fosforowy, polisorbat 20
Śladowa pozostałość z procesu wytwarzania: gentamycyna
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem
1 sterylny łącznik fiolki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie po zrekonstruowaniu w 8 mL rozpuszczalnika

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Przestrzegać dokładnie instrukcji użycia. W przeciwnym razie podana dawka produktu leczniczego Metalyse może być większa od zalecanej.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/169/005

13. NUMER SERII

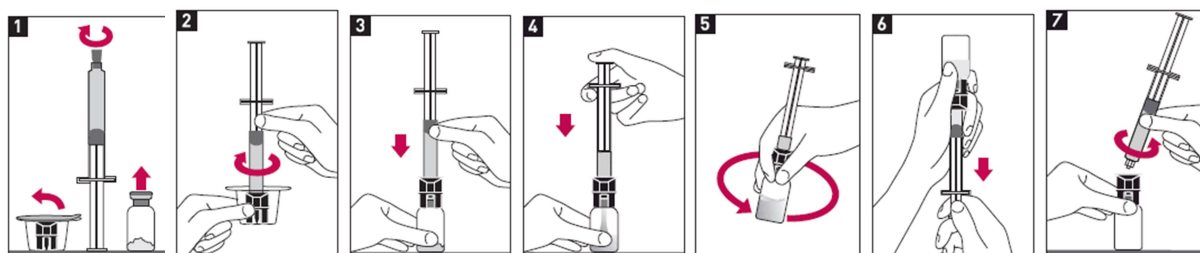
Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Informacje zamieszczane na wewnętrznej stronie pudełka w formie piktogramu

Instrukcja użycia



1 Oderwać pokrywę opakowania łącznika fiolki. Zdjąć nasadkę ze strzykawki. Zdjąć zrywalne wieczko z fiolki.

2 Mocno nakręcić ampułko-strzykawkę na łącznik fiolki.

3 Przebić środek korka fiolki za pomocą kolca w łączniku fiolki.

- 4 Wprowadzić wodę do wstrzykiwań powoli wciskając tłok strzykawki tak, aby nie dopuścić do powstawania piany.
- 5 Pozostawić strzykawkę przyłączoną do fiolki i zrekonstruować, delikatnie mieszając.
- 6 Odwrócić fiolkę/strzykawkę i wprowadzić do strzykawki odpowiednią objętość roztworu zgodnie z instrukcją dawkowania.
- 7 Odkręcić strzykawkę od łącznika fiolki. Roztwór jest teraz gotowy do wstrzyknięcia dożylnego w formie bolusa.

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA FIOLCIE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metalyse 8 000 j. (40 mg)
proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
tenekteplaza

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 8 000 jednostek (40 mg) tenekteplazy.
Zrekonstytuowany roztwór zawiera 1 000 jednostek (5 mg) tenekteplazy na mL.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Arginina, stężony kwas fosforowy, polisorbat 20
Śladowa pozostałość z procesu wytwarzania: gentamycyna

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

iv. po zrekonstytuowaniu w 8 mL rozpuszczalnika

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.
Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/169/005

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA STRZYKAWCE DLA ROZPUSZCZALNIKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik dla Metalyse 8 000 j. (40 mg) podanie dożylne po zrekonstruowaniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

8 mL wody do wstrzykiwań

6. INNE

Po zrekonstruowaniu, dla pacjentów o masie ciała (kg):

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metalyse 10 000 j. (50 mg)
proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
tenekteplaza

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 10 000 jednostek (50 mg) tenekteplazy.
Każda ampułko-strzykawka zawiera 10 mL rozpuszczalnika.
Zrekonstruowany roztwór zawiera 1 000 jednostek (5 mg) tenekteplazy na mL.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: arginina, stężony kwas fosforowy, polisorbat 20
Śladowa pozostałość z procesu wytwarzania: gentamycyna
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem
1 sterylny łącznik fiolki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie po zrekonstruowaniu w 10 mL rozpuszczalnika

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Przestrzegać dokładnie instrukcji użycia. W przeciwnym razie podana dawka produktu leczniczego Metalyse może być większa od zalecanej.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/169/006

13. NUMER SERII

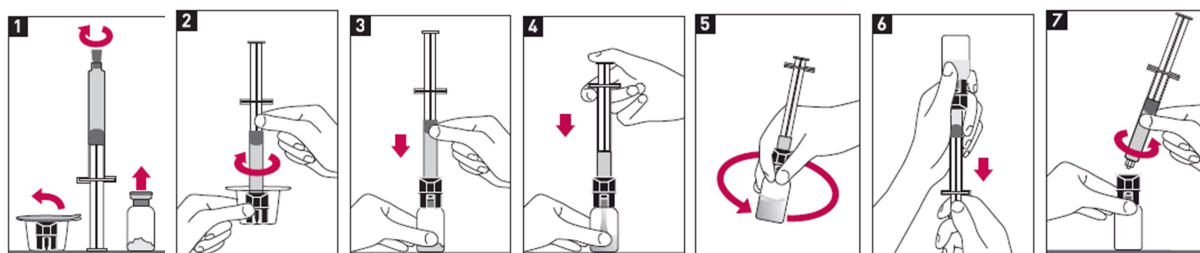
Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Informacje zamieszczane na wewnętrznej stronie pudełka w formie piktogramu

Instrukcja użycia



1 Oderwać pokrywę opakowania łącznika fiolki. Zdjąć nasadkę ze strzykawki. Zdjąć zrywalne wieczko z fiolki.

2 Mocno nakręcić ampułko-strzykawkę na łącznik fiolki.

3 Przebić środek korka fiolki za pomocą kolca w łączniku fiolki.

- 4 Wprowadzić wodę do wstrzykiwań powoli wciskając tłok strzykawki tak, aby nie dopuścić do powstawania piany.
- 5 Pozostawić strzykawkę przyłączoną do fiolki i zrekonstruować, delikatnie mieszając.
- 6 Odwrócić fiolkę/strzykawkę i wprowadzić do strzykawki odpowiednią objętość roztworu zgodnie z instrukcją dawkowania.
- 7 Odkręcić strzykawkę od łącznika fiolki. Roztwór jest teraz gotowy do wstrzyknięcia dożylnego w formie bolusa.

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA FIOLCIE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metalyse 10 000 j. (50 mg)
proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
tenekteplaza

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 10 000 jednostek (50 mg) tenekteplazy.
Zrekonstytuowany roztwór zawiera 1 000 jednostek (5 mg) tenekteplazy na mL.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Arginina, stężony kwas fosforowy, polisorbat 20
Śladowa pozostałość z procesu wytwarzania: gentamycyna

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

iv. po zrekonstytuowaniu w 10 mL rozpuszczalnika

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.
Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/169/006

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA STRZYKAWCE DLA ROZPUSZCZALNIKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik dla Metalyse 10 000 j. (50 mg) podanie dożylne po zrekonstruowaniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

10 mL wody do wstrzykiwań

6. INNE

Po zrekonstruowaniu, dla pacjentów o masie ciała (kg):

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metalyse 5 000 j. (25 mg)
proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
tenekteplaza

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 5 000 jednostek (25 mg) tenekteplazy oraz argininę, stężony kwas fosforowy, polisorbát 20.
Zrekonstruowany roztwór zawiera 1 000 jednostek (5 mg) tenekteplazy na mL.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Śladowa pozostałość z procesu wytwarzania: gentamycyna

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
iv. po zrekonstruowaniu w 5 mL sterylnej wody do wstrzykiwań

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Przestrzegać dokładnie instrukcji użycia. W przeciwnym razie podana dawka produktu leczniczego Metalyse może być większa od zalecanej.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.
Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/169/007

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Metalyse 5 000 j. (25 mg)
proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
tenekteplaza

2. SPOSÓB PODAWANIA

iv. po zrekonstruowaniu w 5 mL wody do wstrzykiwań

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

6. INNE

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Metalyse 8 000 jednostek (40 mg) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Metalyse 10 000 jednostek (50 mg) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
tenekteplaza

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Metalyse i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Metalyse
3. Jak podawać lek Metalyse
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Metalyse
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Metalyse i w jakim celu się go stosuje

Metalyse to proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Metalyse należy do grupy leków zwanych lekami trombolitycznymi. Lek ten ułatwia rozpuszczanie zakrzepów krwi. Tenekteplaza jest rekombinowanym, swoistym dla fibryny aktywatorem plazminogenu.

Lek Metalyse jest stosowany w leczeniu zawału mięśnia sercowego (ataku serca) w przeciągu 6 godzin od momentu wystąpienia jego objawów i ułatwia rozpuszczanie zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych serca. Zapobiega to uszkodzeniom powstałym wskutek zawału serca i pozwala na uratowanie życia.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Metalyse

Lek Metalyse nie będzie zalecany ani podawany przez lekarza

- jeżeli u pacjenta wystąpiła wcześniej nagła, zagrażająca życiu reakcja alergiczna (ciężka nadwrażliwość) na tenekteplazę, na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6) lub na gentamycynę (śladowa pozostałość z procesu wytwarzania). Jeżeli leczenie lekiem Metalyse lekarz mimo tego uzna za konieczne, sprzęt do resuscytacji powinien być, w razie potrzeby, natychmiast dostępny;
- jeżeli u pacjenta występuje lub ostatnio wystąpiła choroba, w której istnieje zwiększone ryzyko krwawienia (krwotoku), w tym:
 - ❖ zaburzenia krwawienia lub skłonność do krwawień (krwotok);
 - ❖ udar spowodowany krwawieniem w mózgu (udar krwotoczny) lub udar o nieznaną przyczynę;
 - ❖ udar spowodowany zakrzepem krwi w tętnicy mózgu (udar niedokrwienny) w ciągu

- ❖ ostatnich 6 miesięcy;
 - ❖ bardzo wysokie, niekontrolowane ciśnienie krwi;
 - ❖ uraz głowy;
 - ❖ ciężka choroba wątroby;
 - ❖ owrzodzenie żołądka lub owrzodzenia jelit;
 - ❖ naczynia żylakowate w przełyku (żylaki przełyku);
 - ❖ wady naczyń krwionośnych (np. tętniak);
 - ❖ niektóre guzy;
 - ❖ stan zapalny błony otaczającej serce (zapalenie osierdzia); stan zapalny lub zakażenie zastawek serca (zapalenie wsierdzia);
 - ❖ demencja;
- jeżeli pacjent przyjmuje tabletki/kapsułki „rozrzedzające” krew, takie jak pochodne kumaryny, np. warfaryna (leki przeciwzakrzepowe);
 - jeżeli u pacjenta występuje stan zapalny trzustki (zapalenie trzustki);
 - jeżeli pacjent przeżył ostatnio poważny zabieg chirurgiczny, włączając operacje mózgu lub kręgosłupa.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lekarz zachowa szczególną ostrożność stosując lek Metalyse

- jeżeli u pacjenta wystąpiła wcześniej jakakolwiek reakcja alergiczna inna niż nagła, zagrażająca życiu reakcja alergiczna (ciężka nadwrażliwość) na tenekteplazę, na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6) lub na gentamycynę (śladowa pozostałość z procesu wytwarzania);
- jeżeli u pacjenta występuje wysokie ciśnienie krwi;
- jeżeli u pacjenta występuje krwawienie z przewodu pokarmowego (jelita) lub w układzie moczowo-płciowym w ciągu ostatnich dziesięciu dni (może się pojawić krew w stolcu lub w moczu);
- jeżeli u pacjenta występują wady zastawek serca (np. zwężenie zastawki dwudzielnej) z nieprawidłowym rytmem serca (np. migotanie przedsionków);
- jeżeli pacjent niedawno otrzymał wstrzyknięcie domięśniowe;
- jeżeli pacjent jest w wieku 75 lat lub starszy;
- jeżeli masa ciała pacjenta wynosi poniżej 50 kg;
- jeżeli pacjent był poddawany reanimacji krążeniowo-oddechowej (ucisk klatki piersiowej) przez okres dłuższy niż 2 minuty;
- jeżeli pacjent kiedykolwiek wcześniej otrzymał lek Metalyse.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Metalyse u dzieci i młodzieży do 18 roku życia.

Lek Metalyse a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed otrzymaniem tego leku.

Metalyse zawiera polisorbát 20

Lek zawiera odpowiednio 3,2 mg lub 4,0 mg polisorbátu 20 w każdej fiołce 40 mg lub 50 mg. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak podawać lek Metalyse

Lekarz wyliczy dawkę leku Metalyse, którą należy zastosować, w zależności od masy ciała pacjenta, według następującego schematu:

Masa ciała (kg)	poniżej 60	od 60 do 70	od 70 do 80	od 80 do 90	powyżej 90
Metalyse (j.)	6 000	7 000	8 000	9 000	10 000

Oprócz leku Metalyse, lekarz poda pacjentowi produkt leczniczy zapobiegający krzepnięciu krwi, tak szybko jak tylko to możliwe po wystąpieniu bólu w klatce piersiowej.

Lek Metalyse jest podawany w pojedynczym wstrzyknięciu do żyły przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu tego rodzaju leku.

Lekarz poda lek Metalyse w pojedynczej dawce jak najszybciej po wystąpieniu bólu w klatce piersiowej.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niżej wymienione działania niepożądane wystąpiły u pacjentów po podaniu leku Metalyse:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- krwawienie.

Często (mogą wystąpić do 1 na 10 pacjentów):

- krwawienie w miejscu wstrzyknięcia lub nakłucia;
- krwawienie z nosa;
- krwawienie w układzie moczowo-płciowym (dostrzegalna krew w moczu);
- siniaki;
- krwawienia z przewodu pokarmowego (np. krwawienie z żołądka lub jelit).

Niezbyt często (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów):

- niemierny rytm pracy serca (arytmie poreperfuzyjne), czasami prowadzący do zatrzymania akcji serca. Zatrzymanie akcji serca jest zagrożeniem życia;
- krwawienie wewnętrzne w brzuchu (krwawienie zaotrzewnowe);
- krwawienie do mózgu (krwotok mózgowy). W następstwie krwawienia do mózgu lub innych poważnych incydentów krwawienia, może nastąpić zgon lub trwałe kalectwo;
- krwawienie w obrębie oka (krwotok w obrębie oka).

Rzadko (mogą wystąpić do 1 na 1 000 pacjentów):

- niskie ciśnienie krwi (niedociśnienie tętnicze);
- krwawienie w płucach (krwotok płucny);
- nadwrażliwość (reakcje rzekomoanafilaktyczne), np. wysypka, pokrzywka, trudności w oddychaniu (skurcz oskrzeli);
- krwawienie w obszarze otaczającym serce (obecność krwi w osierdziu);
- zakrzep krwi w płucach (zatorowość płucna) oraz w naczyniach krwionośnych innych układów narządów (zatorowość materiałem zakrzepowym).

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zator tłuszczowy (zakrzepy powstałe z tłuszczu);
- nudności;
- wymioty;
- podwyższona temperatura ciała (gorączka);

- transfuzje krwi w wyniku krwawień.

Tak jak w przypadku innych leków trombolitycznych, jako następstwa zawału mięśnia sercowego i (lub) podawania leków trombolitycznych zgłaszano następujące zdarzenia:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- niskie ciśnienie krwi (niedociśnienie tętnicze);
- niemierny rytm pracy serca;
- ból w klatce piersiowej (dławica piersiowa).

Często (mogą wystąpić do 1 na 10 pacjentów):

- nawracający ból w klatce piersiowej/dławica piersiowa (nawracające niedokrwienie);
- zawał serca;
- niewydolność serca;
- wstrząs spowodowany niewydolnością serca;
- stan zapalny błony otaczającej serce;
- płyn w płucach (obrzęk płuc).

Niezbyt często (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów):

- zatrzymanie akcji serca;
- problemy z zastawką lub wyściółką serca (niedomykalność zastawki dwudzielnej, wysięk w osierdziu);
- zakrzep krwi w żyłach (zakrzepica żylna);
- płyn pomiędzy wyściółką serca a sercem (tamponada serca);
- pęknięcie mięśnia sercowego.

Rzadko (mogą wystąpić do 1 na 1 000 pacjentów):

- zakrzep krwi w płucach (zatorowość płucna).

Te zdarzenia sercowo-naczyniowe mogą być groźne dla życia i prowadzić do zgonu.

W przypadku krwawienia do mózgu zanotowano przypadki zdarzeń dotyczących układu nerwowego, np. senność, zaburzenia mowy, porażenie części ciała (niedowład połowiczny) i drgawki.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Metalyse

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po: EXP i pudełku po: Termin ważności (EXP).

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Zrekonstruowany roztwór leku Metalyse może być przechowywany przez 24 godziny w temperaturze 2-8 °C i przez 8 godzin w temperaturze 30 °C.

Jednakże ze względów mikrobiologicznych zrekonstruowany roztwór do wstrzykiwań powinien być używany bezpośrednio po przygotowaniu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Metalyse

- Substancją czynną leku jest tenekteplaza.
 - Każda fiolka zawiera 8 000 jednostek (40 mg) tenekteplazy. Każda ampułko-strzykawka zawiera 8 mL rozpuszczalnika. Po zrekonstruowaniu w 8 mL rozpuszczalnika każdy mL zawiera 1 000 j. tenekteplazy.
- lub
- Każda fiolka zawiera 10 000 jednostek (50 mg) tenekteplazy. Każda ampułko-strzykawka zawiera 10 mL rozpuszczalnika. Po zrekonstruowaniu w 10 mL rozpuszczalnika każdy mL zawiera 1 000 j. tenekteplazy.
- Pozostałe składniki to: arginina, stężony kwas fosforowy (E 338) oraz polisorbat 20 (E 432).
- Rozpuszczalnikiem jest woda do wstrzykiwań.
- Gentamycyna jest obecna jako śladowa pozostałość z procesu wytwarzania.

Jak wygląda Metalyse i co zawiera opakowanie

Pudełko zawiera:

- jedną fiolkę z liofilizowanym proszkiem zawierającą 40 mg tenekteplazy, jedną gotową do użycia ampułko-strzykawkę zawierającą 8 mL rozpuszczalnika i jeden łącznik fiolki.
- lub
- jedną fiolkę z liofilizowanym proszkiem zawierającą 50 mg tenekteplazy, jedną gotową do użycia ampułko-strzykawkę zawierającą 10 mL rozpuszczalnika i jeden łącznik fiolki.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paryż
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη 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 București
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Metalyse 5 000 jednostek (25 mg) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań tenekteplaza

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Metalyse i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Metalyse
3. Jak podawać lek Metalyse
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Metalyse
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Metalyse i w jakim celu się go stosuje

Metalyse to proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Metalyse należy do grupy leków zwanych lekami trombolitycznymi. Lek ten ułatwia rozpuszczanie zakrzepów krwi. Tenekteplaza jest rekombinowanym, swoistym dla fibryny aktywatorem plazminogenu.

Lek Metalyse jest stosowany u dorosłych w leczeniu udaru mózgu powstałego wskutek zakrzepu krwi w tętnicy mózgu (ostry udar niedokrwieny), jeśli upłynęło mniej niż 4,5 godziny od ostatniego momentu, gdy pacjent był widziany bez objawów obecnego udaru.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Metalyse

Lek Metalyse nie będzie zalecany ani podawany przez lekarza

- jeżeli u pacjenta wystąpiła wcześniej nagła, zagrażająca życiu reakcja alergiczna (ciężka nadwrażliwość) na tenekteplazę, na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6) lub na gentamycynę (śladowa pozostałość z procesu wytwarzania). Jeżeli leczenie lekiem Metalyse lekarz mimo tego uzna za konieczne, sprzęt do resuscytacji powinien być, w razie potrzeby, natychmiast dostępny;
- jeżeli u pacjenta występuje lub ostatnio wystąpiła choroba, w której istnieje zwiększone ryzyko krwawienia (krwotoku), w tym:
 - ❖ zaburzenia krwawienia lub skłonność do krwawień (krwotok);
 - ❖ bardzo wysokie, niekontrolowane ciśnienie krwi;
 - ❖ uraz głowy;
 - ❖ stan zapalny błony otaczającej serce (zapalenie osierdzia); stan zapalny lub zakażenie zastawek serca (zapalenie wsierdzia);
 - ❖ ciężka choroba wątroby;
 - ❖ naczynia żylakowate w przełyku (żyłaki przełyku);
 - ❖ owrzodzenie żołądka lub owrzodzenia jelit;

- ❖ wady naczyń krwionośnych (np. tętniak);
 - ❖ niektóre guzy;
 - ❖ krwawienie w mózgu lub czaszce;
- jeżeli pacjent przyjmuje tabletki/kapsułki „rozrzedzające” krew (leki przeciwzakrzepowe), chyba że odpowiednie badanie potwierdziło brak klinicznie istotnego działania takiego leku;
 - jeżeli u pacjenta występuje bardzo ciężki udar;
 - jeżeli udar powoduje jedynie niewielkie objawy;
 - jeżeli objawy szybko ustępują przed otrzymaniem leku Metalyse;
 - jeżeli u pacjenta czas trombolizacji (badanie krwi sprawdzające, jak dobrze krzepnie krew) jest nieprawidłowy. Wynik tego testu może być nieprawidłowy, jeśli w ciągu ostatnich 48 godzin pacjent otrzymał heparynę (lek stosowany w celu „rozrzedzenia” krwi);
 - jeżeli pacjent ma cukrzycę i kiedykolwiek wcześniej miał udar mózgu;
 - jeżeli pacjent miał udar w ciągu ostatnich trzech miesięcy;
 - jeżeli u pacjenta liczba płytek krwi (trombocytów) we krwi jest bardzo mała;
 - jeżeli u pacjenta występuje bardzo wysokie ciśnienie krwi (powyżej 185/110), które można zmniejszyć tylko poprzez wstrzyknięcie leków;
 - jeżeli u pacjenta poziom cukru (glukozy) we krwi jest bardzo niski (poniżej 50 mg/dL) lub bardzo wysoki (ponad 400 mg/dL);
 - jeżeli u pacjenta niedawno przeprowadzono poważną operację, w tym operację mózgu lub kręgosłupa;
 - jeżeli u pacjenta niedawno przeprowadzono biopsję (zabieg polegający na pobraniu próbki tkanki);
 - jeżeli u pacjenta występuje stan zapalny trzustki (zapalenie trzustki).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lekarz zachowa szczególną ostrożność stosując lek Metalyse

- jeżeli u pacjenta wystąpiła wcześniej jakakolwiek reakcja alergiczna inna niż nagła, zagrażająca życiu reakcja alergiczna (ciężka nadwrażliwość) na tenekteplazę, na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6) lub na gentamycynę (śladowa pozostałość z procesu wytwarzania);
- jeżeli u pacjenta występują lub ostatnio występowały inne stany zwiększające ryzyko krwawienia, takie jak:
 - otrzymanie wstrzyknięcia domięśniowego;
 - niewielki uraz, taki jak nakłucie głównych naczyń;
- jeżeli pacjent jest w wieku powyżej 80 lat, wyniki leczenia mogą być gorsze niezależnie od leczenia lekiem Metalyse.
Jednakże ogólnie stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Metalyse u pacjentów w wieku powyżej 80 lat jest pozytywny, a sam wiek nie stanowi bariery w leczeniu lekiem Metalyse;
- jeżeli pacjent był poddawany reanimacji krążeniowo-oddechowej (ucisk klatki piersiowej) przez okres dłuższy niż 2 minuty;
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpił udar spowodowany zakrzepem krwi w tętnicy mózgu (udar niedokrwienny mózgu);
- jeżeli u pacjenta występują wady zastawek serca (np. zwężenie zastawki dwudzielnej) z nieprawidłowym rytmem serca (np. migotanie przedsionków);
- jeśli u pacjenta występuje wysokie ciśnienie krwi;
- jeśli u pacjenta wystąpiły skurcze (drgawki) w chwili rozpoczęcia udaru;
- jeśli pacjent ma cukrzycę;
- jeśli objawy ostrego udaru niedokrwiennego nadal występują po normalizacji niskiego poziomu cukru we krwi, lekarz może nadal rozważać zastosowanie leczenia trombolitycznego;
- jeżeli pacjent kiedykolwiek wcześniej otrzymał lek Metalyse.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Metalyse u dzieci i młodzieży do 18 roku życia.

Lek Metalyse a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Szczególnie ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent przyjmuje obecnie lub przyjmował ostatnio:

- jakiegokolwiek leki stosowane w celu „rozrzedzenia” krwi;
- niektóre leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi (inhibitory ACE).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed otrzymaniem tego leku.

Metalyse zawiera polisorbát 20

Lek zawiera 2,0 mg polisorbátu 20 w każdej fiolce 25 mg. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak podawać lek Metalyse

Lekarz wyliczy dawkę leku Metalyse, którą należy zastosować, w zależności od masy ciała pacjenta, według następującego schematu:

Masa ciała (kg)	poniżej 60	od 60 do 70	od 70 do 80	od 80 do 90	powyżej 90
Metalyse (j.)	3 000	3 500	4 000	4 500	5 000

Lek Metalyse jest podawany w pojedynczym wstrzyknięciu do żyły przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu tego rodzaju leku.

Lekarz poda lek Metalyse w pojedynczej dawce jak najszybciej po wystąpieniu udaru.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niżej wymienione działania niepożądane wystąpiły u pacjentów po podaniu leku Metalyse:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- krwawienie;
- krwawienie do mózgu (krwotok mózgowy). W następstwie krwawienia do mózgu lub innych poważnych incydentów krwawienia może nastąpić zgon lub trwałe kalectwo.

Często (mogą wystąpić do 1 na 10 pacjentów):

- krwawienie w miejscu wstrzyknięcia lub nakłucia;
- krwawienie z nosa;
- krwawienie w układzie moczowo-płciowym (dostrzegalna krew w moczu);
- siniaki;
- krwawienia z przewodu pokarmowego (np. krwawienie z żołądka lub jelit).

Niezbyt często (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów):

- krwawienie wewnętrzne w brzuchu (krwawienie zaotrzewnowe);
- krwawienie w obrębie oka (krwotok w obrębie oka).

Rzadko (mogą wystąpić do 1 na 1 000 pacjentów):

- niskie ciśnienie krwi (niedociśnienie tętnicze);
- krwawienie w płucach (krwotok płucny);

- nadwrażliwość (reakcje rzekomoanafilaktyczne), np. wysypka, pokrzywka, trudności w oddychaniu (skurcz oskrzeli);
- krwawienie w obszarze otaczającym serce (obecność krwi w osierdziu);
- zakrzep krwi w płucach (zatorowość płucna) oraz w naczyniach krwionośnych innych układów narządów (zatorowość materiałem zakrzepowym).

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zator tłuszczowy (zakrzepy powstałe z tłuszczu);
- nudności;
- wymioty;
- podwyższona temperatura ciała (gorączka);
- transfuzje krwi w wyniku krwawień.

W przypadku krwawienia do mózgu zanotowano przypadki zdarzeń dotyczących układu nerwowego, np. senność, zaburzenia mowy, porażenie części ciała (niedowład połowiczny) i drgawki.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Metalyse

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po: EXP i pudełku po: Termin ważności (EXP).

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Zrekonstruowany roztwór leku Metalyse może być przechowywany przez 24 godziny w temperaturze 2-8 °C i przez 8 godzin w temperaturze 30 °C.

Jednakże ze względów mikrobiologicznych zrekonstruowany roztwór do wstrzykiwań powinien być używany bezpośrednio po przygotowaniu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Metalyse

- Substancją czynną leku jest tenekteplaza.
 - Każda fiolka zawiera 5 000 jednostek (25 mg) tenekteplazy. Po zrekonstruowaniu w 5 mL wody do wstrzykiwań każdy mL zawiera 1 000 j. tenekteplazy.
- Pozostałe składniki to: arginina, stężony kwas fosforowy (E 338) oraz polisorbata 20 (E 432).
- Gentamycyna jest obecna jako śladowa pozostałość z procesu wytwarzania.

Jak wygląda Metalyse i co zawiera opakowanie

Pudełko zawiera jedną fiolkę z liofilizowanym proszkiem zawierającą 25 mg tenekteplazy.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paryż
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη 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 București
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu/>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.