

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Metalyse 8 000 (40 mg) jednotiek prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
Metalyse 10 000 (50 mg) jednotiek prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Metalyse 8 000 (40 mg) jednotiek prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 8 000 jednotiek (40 mg) tenekteplázy.

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 8 ml rozpúšťadla.

Metalyse 10 000 (50 mg) jednotiek prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 10 000 jednotiek (50 mg) tenekteplázy.

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 10 ml rozpúšťadla.

Rekonštituovaný roztok obsahuje 1 000 jednotiek (5 mg) tenekteplázy na ml.

Sila tenekteplázy je vyjadrená v jednotkách (U) pri použití referenčného štandardu, ktorý je špecifický pre tenekteplázu a nie je porovnateľný s jednotkami pre iné trombolýtiká.

Tenektepláza je fibrínovo-špecifický aktivátor plazminogénu, vyrobený rekombinantnou DNA technológiou s použitím línie ováriálnych buniek čínskeho škrečka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok je biely až špinavobiely.

Rozpúšťadlo je číre a bezfarebné.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Metalyse je indikovaná dospelým na trombolýtickú liečbu pri podozrení na infarkt myokardu so stálou eleváciou ST alebo nedávnym blokom ľavého ramienka počas 6 hodín po nástupe príznakov akútneho infarktu myokardu (AIM).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Metalyse má predpisovať lekár so skúsenosťami v používaní trombolýtickej liečby a s možnosťami jej sledovania.

Liečba s Metalyse sa musí začať čo najskôr po nástupe príznakov.

Vhodná prezentácia tenekteplázy sa má dôkladne zvoliť v súlade s indikáciou. 40 mg a 50 mg prezentácie sú určené len na použitie pri akútnom infarkte myokardu.

Metalyse sa má podávať v závislosti od telesnej hmotnosti, s maximálnou dávkou 10 000 jednotiek (50 mg tenekteplázy). Objem požadovaný na podanie správnej dávky sa vypočíta podľa nasledovnej

schémy:

Katégoria telesnej hmotnosti pacienta (kg)	Tenektepláza (U)	Tenektepláza (mg)	Zodpovedajúci objem rekonštituovaného roztoku (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
Pre podrobnejšie informácie, pozri časť 6.6: Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom			

Starší pacienti (≥ 75 rokov)

Metalyse sa má u starších pacientov (≥ 75 rokov) z dôvodu vyššieho rizika krvácania podávať s opatrnosťou (pozri informáciu o krvácaní v časti 4.4 a v štúdií STREAM v časti 5.1).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Metalyse u detí (mladších ako 18 rokov) neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Doplňková liečba

Antitrombotická doplnková liečba inhibítormi krvných doštičiek a antikoagulanciami má byť podaná podľa bežných príslušných liečebných postupov pre liečbu pacientov s infarktom myokardu s eleváciou ST.

Koronárna intervencia, pozri časť 4.4.

V klinických štúdiách s Metalyse sa ako antitrombotická doplnková liečba použil nefrakciovaný heparín a enoxaparín.

Kyselina acetylsalicylová sa má podať čo najskôr po nástupe príznakov a má pokračovať celoživotnou liečbou, pokiaľ nie je kontraindikovaná.

Spôsob podávania

Rekonštituovaný roztok sa má podať intravenózne a je určený na okamžité použitie. Rekonštituovaný roztok je číry a bezfarebný až svetložltý roztok.

Požadovaná dávka sa podáva ako jednorazový intravenózný bolus v priebehu približne 10 sekúnd.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na gentamycín (stopový zvyšok z výrobného procesu). Ak je liečba s Metalyse nevyhnutná, vybavenie na resuscitáciu musí byť v prípade potreby ihneď k dispozícii.

Pretože trombolytická liečba je spojená s vyšším rizikom krvácania, Metalyse je navyše kontraindikovaná v nasledovných situáciách:

- poruchy spojené so závažným krvácaním v súčasnosti alebo počas posledných 6 mesiacov,
- pacienti, ktorí dostávajú účinnú liečbu perorálnym antikoagulanciom, napr. sodnú soľ warfarínu (INR > 1,3) (pozri časť 4.4, odsek „Krvácanie“),
- akákoľvek anamnéza poškodenia centrálného nervového systému (t.j. neoplazma, aneurizma,

- intrakraniálna operácia alebo operácia chrbtice),
- známa hemoragická diatéza,
- ťažká nekontrolovaná hypertenzia,
- väčšia operácia, biopsia parenchymatózneho orgánu alebo vážna trauma počas posledných 2 mesiacov (zahŕňa aj traumy spojenú so súčasným AIM),
- nedávna trauma hlavy alebo lebky,
- dlhšia kardio-pulmonárna resuscitácia (> 2 minúty) za posledné 2 týždne,
- akútna perikarditída a/alebo subakútna bakteriálna endokarditída,
- akútna pankreatitída,
- ťažká hepatálna dysfunkcia, vrátane zlyhania pečene, cirhózy, portálnej hypertenzie (ezofagové varixy) a aktívnej hepatitídy,
- aktívny žalúdočkový vred,
- aneuryzma v tepne a známa tepnovo/žilová malformácia,
- neoplazma so zvýšeným rizikom krvácania,
- akákoľvek známa anamnéza hemoragickej cievnej mozgovej príhody alebo cievnej mozgovej príhody neznámeho pôvodu,
- známa anamnéza ischemickej cievnej mozgovej príhody alebo tranzitórneho ischemického ataku v predchádzajúcich 6 mesiacoch,
- demencia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Koronárna intervencia

Ak je plánovaná primárna perkutánna koronárna intervencia (PCI) v súlade s aktuálnymi relevantnými liečebnými postupmi, tenektepláza (pozri časť 5.1, štúdia ASSENT-4) sa nemá podať.

Pacienti, ktorí sa nemôžu podrobiť PCI do jednej hodiny, ako sa odporúča v liečebnom postupe, a dostávajú tenekteplázu ako liečbu na primárnu koronárnu rekanalizáciu, majú byť bez omeškania prevezení na koronárnu intervenciu na oddelenie schopné vykonať angiografiu a včasnú adjuvantnú koronárnu intervenciu v priebehu 6-24 hodín alebo skôr, ak je to medicínsky indikované (pozri časť 5.1, štúdia STREAM).

Krvácanie

Najčastejšou komplikáciou, s ktorou sa možno stretnúť počas liečby s tenekteplázou, je krvácanie. Súčasné použitie heparínovej antikoagulácie môže prispieť ku vzniku krvácania. Keďže pri liečbe s tenekteplázou sa rozkladá fibrín, môže sa objaviť krvácanie z nedávneho miesta punkcie. Preto sa pri trombolytickej liečbe vyžaduje zvýšená pozornosť všetkým miestam, ktoré by mohli krvácať (vrátane miest, kde sa zavádzajú katétre, miest punkcie tepien alebo žíl, miest rezov a miest punkcie ihliel). Počas liečby s tenekteplázou sa treba vyhnúť používaniu tvrdých katétrov, ako aj intramuskulárnych injekcií a manipulácii s pacientom, ak nie je nevyhnutná.

Najčastejšie sa pozorovalo krvácanie v mieste injekcie a občas urogenitálne a gingiválne krvácanie.

Ak by sa vyskytlo závažné krvácanie, najmä krvácanie do mozgu, súčasné podávanie heparínu sa musí okamžite ukončiť. Ak bol heparín podaný v priebehu 4 hodín pred začiatkom krvácania, má sa zväžiť podávanie protamínu. Ak u niektorých pacientov tieto konzervatívne opatrenia neuspeli, možno pristúpiť k uváženému podaniu transfúzných prostriedkov. Môže to byť transfúzia kryoprecipitátov, čerstvo zmrazenej plazmy a krvných doštičiek s klinickým a laboratórnym prehodnotením po každom podaní. Pri infúzii kryoprecipitátov je žiaduca cieľová úroveň fibrinogénu 1 g/l. Ako posledná alternatíva sú k dispozícii antifibrinolytiká. V nasledovných prípadoch sa môže zvýšiť riziko liečby

s tenekteplázou, a má sa zväžiť oproti očakávaným prínosom:

- systolický tlak krvi > 160 mm Hg, pozri časť 4.3
- cerebrovaskulárne ochorenie,
- nedávne gastrointestinálne alebo urogenitálne krvácanie (za posledných 10 dní),
- vysoká pravdepodobnosť trombu v ľavom srdci, napr. mitrálna stenóza s atriálnou fibriláciou,
- akákoľvek známa, nedávno podaná (za posledné 2 dni) intramuskulárna injekcia,
- pokročilý vek, t.j. pacienti nad 75 rokov,
- nízka telesná hmotnosť < 60 kg,
- pacienti, ktorí užívajú perorálne antikoagulanciá: Použitie Metalyse možno zväžiť, ak vzhľadom na dávkovanie alebo čas od posledného užitia antikoagulačnej liečby je reziduálna účinnosť nepravdepodobná a ak vhodný test (testy) antikoagulačnej aktivity daného lieku (liekov) nepreukazuje (nepreukazujú) žiadnu klinicky významnú aktivitu na koagulačný systém (napr. $INR \leq 1,3$ pre antagonistov vitamínu K alebo hodnoty ďalšieho vhodného testu (testov) pre iné perorálne antikoagulanciá nepresahujú hodnoty hornej hranice normálu).

Arytmie

Koronárna trombolýza môže mať za následok arytmie spojené s reperfúziou. Reperfúzne arytmie môžu viesť k srdcovej zástave, môžu byť život ohrozujúce a môžu vyžadovať použitie konvenčnej antiarytmickej liečby. Odporúča sa, aby pri podávaní tenekteplázy bola k dispozícii antiarytmická liečba pri bradykardii a/alebo ventrikulárnych tachyarytmiách (kardiostimulátor, defibrilátor).

Antagonisty GPIIb/IIIa

Súčasné použitie GPIIb/IIIa antagonistov zvyšuje riziko krvácania.

Precitlivosť/Opakované podanie

Po liečbe sa nezaznamenalo žiadne pretrvávanie tvorby protilátok na molekulu tenekteplázy. Avšak nie sú systematické skúsenosti s opakovaným podávaním tenekteplázy. Pri podávaní tenekteplázy pacientom so známou precitlivosťou (s výnimkou anafylaktickej reakcie) na liečivo, na niektorú z pomocných látok alebo na gentamycín (stopový zvyšok z výrobného procesu) je potrebná opatrnosť. Ak sa objaví anafylaktoidná reakcia, injekcia sa musí okamžite prerušiť a treba začať s vhodnou liečbou. V žiadnom prípade sa nemá tenektepláza opakovane podať pred vyhodnotením hemostatických faktorov ako je fibrinogén, plazminogén a $\alpha 2$ -antiplazmín.

Pediatrická populácia

Metalyse sa neodporúča používať u detí (mladších ako 18 rokov) kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne formálne interakčné štúdie s tenekteplázou a liekmi bežne podávanými u pacientov s AIM. Avšak analýza údajov od viac ako 12 000 pacientov liečených počas I., II. a III. fázy neukázala žiadne klinicky relevantné interakcie s liekmi bežne používanými u pacientov s AIM a súčasne používajúcich tenekteplázu.

Lieky pôsobiace na koaguláciu/funkciu krvných doštičiek

Lieky, ktoré pôsobia na koaguláciu alebo ktoré menia funkciu krvných doštičiek (napr. tiklopidín, klopidogrel, LMWH), môžu zvýšiť riziko krvácania pred liečbou tenekteplázou, počas alebo po nej.

Súčasné použitie GPIIb/IIIa antagonistov zvyšuje riziko krvácania.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití Metalyse u gravidných žien.

Predklinické údaje vykonané s tenekteplázou preukázali krvácanie so sekundárnou mortalitou samíc z dôvodu známej farmakologickej aktivity liečiva a v niekoľkých prípadoch sa vyskytol potrat a resorpcia plodu (účinky sa pozorovali len pri opakovanom podávaní dávok). Tenektepláza sa nepovažuje za teratogénu (pozri časť 5.3).

V prípade infarktu myokardu počas gravidity sa musí prínos liečby prehodnotiť voči možným rizikám.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tenektepláza vylučuje do ľudského mlieka.

Pri podávaní Metalyse dojčiacej žene treba postupovať opatrne a má sa urobiť rozhodnutie, či ukončiť dojčenie má byť počas prvých 24 hodín po podaní Metalyse.

Fertilita

Klinické údaje ako aj predklinické štúdie fertility nie sú pre tenekteplázu (Metalyse) dostupné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Pri používaní tenekteplázy je veľmi častým nežiaducim účinkom krvácanie. Typ krvácania je predovšetkým povrchový v mieste vpichu injekcie. Často sa pozorovali ekchymózy, no zvyčajne si nevyžadovali osobitný zákrok. U pacientov, ktorí prekonali cievnu mozgovú príhodu (vrátane intrakraniálneho krvácania) a iné závažné prípady krvácania, bola hlásená smrť a trvalá invalidita.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie uvedené nižšie sú usporiadané v súlade s frekvenciou a triedou orgánových systémov. Zoskupenia jednotlivých frekvencií sú uvedené podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1 uvádza frekvencie nežiaducich reakcií.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia
Poruchy imunitného systému	
Zriedkavé	anafylaktoidná reakcia (vrátane vyrážky, žihľavky, bronchospazmu, opuchu hrtana)
Poruchy nervového systému	
Menej časté	intrakraniálne krvácanie (ako je krvácanie do mozgu, mozgový hematóm, hemoragická cievna mozgová príhoda, hemoragická transformácia cievnej mozgovej príhody, intrakraniálny hematóm, subarachnoidálne krvácanie) vrátane súvisiacich príznakov ako ospalosť, afázia, hemiparéza, kŕče
Poruchy oka	
Menej časté	očné krvácanie
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté	V úzkej časovej súvislosti s liečbou tenekteplázou sa vyskytujú reperfúzne arytmie (ako sú asystola, zrýchlená idioventrikulárna arytmia, arytmia, extrasystoly, atriálna fibrilácia, atrioventrikulárny prvostupňový až kompletný atrioventrikulárny blok, bradykardia, tachykardia, ventrikulárna arytmia, ventrikulárna fibrilácia, ventrikulárna tachykardia).
Zriedkavé	perikardiálne krvácanie
Poruchy ciev	
Veľmi časté	krvácanie
Zriedkavé	embólia (trombotická embolizácia)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté	epistaxa
Zriedkavé	krvácanie do pľúc
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	gastrointestinálne krvácanie (ako je žalúdočné krvácanie, krvácanie zo žalúdočného vredu, rektálne krvácanie, hemateméza, meléna, krvácanie z úst)
Menej časté	retroperitoneálne krvácanie (ako je retroperitoneálny hematóm)
Neznáme	nauzea, vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	ekchymóza
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté	urogenitálne krvácanie (ako je hematúria, krvácanie z močového traktu)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	krvácanie z miesta vpichu injekcie, krvácanie z miesta punkcie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Zriedkavé	znížený tlak krvi
Neznáme	zvýšená telesná teplota
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Neznáme	tuková embólia, ktorá môže viesť k zodpovedajúcim následkom v postihnutých orgánoch

Ako pri ostatných trombolitikách sa zaznamenali nasledovné udalosti ako dôsledok infarktu myokardu a/alebo podávania trombolytík:

- veľmi časté: hypotenzia, poruchy srdcovej frekvencie a srdcového rytmu, angina pectoris,
- časté: opakujúca sa ischemia, zlyhanie srdca, infarkt myokardu, kardiogénny šok, perikarditída, pľúcny edém,

- menej časté: srdcová zástava, inkompetencia mitrálnej chlopne, perikardiálny výtok, žilová trombóza, tamponáda srdca, ruptúra myokardu,
- zriedkavé: pľúcna embólia.

Tieto kardiovaskulárne udalosti môžu byť život ohrozujúce a spôsobiť smrť.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

V prípade predávkovania môže nastať zvýšené riziko krvácania.

Liečba

Ak ide o vážnejšie dlhotrvajúce krvácanie, treba zvážiť substitučnú liečbu (plazma, krvné doštičky), pozri tiež časť 4.4.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotiká, enzýmy, ATC kód: B01A D11

Mechanizmus účinku

Tenektepláza je rekombinantný fibrínovo špecifický aktivátor plazminogénu, ktorý je odvodený z prírodného t-PA modifikáciou troch miest proteínovej štruktúry. Viazane sa na fibrínovú zložku v trombe (krvná zrazenina) a selektívne konvertuje plazminogén viazaný v trombe na plazmín, ktorý odbúrava fibrínový matrix trombu. Tenektepláza má vyššiu fibrínovú špecifickosť a väčšiu odolnosť voči inaktivácii svojím vnútorným inhibítorom (PAI-1) v porovnaní s prírodnou t-PA.

Farmakodynamické účinky

Po podaní tenekteplázy sa pozorovala spotreba α 2-antiplazmínu (inhibitor plazmínu v tekutej fáze) v závislosti od dávky s následným zvýšením úrovne vytvárania systémového plazmínu. Toto pozorovanie je v súlade s očakávaným účinkom aktivácie plazminogénu. V porovnávacích štúdiách sa u jedincov liečených maximálnou dávkou tenekteplázy (10 000 U, čo zodpovedá 50 mg) pozorovalo nižšie ako 15 % zníženie fibrinogénu a nižšie ako 25 % zníženie plazminogénu, kým altepláza spôsobila približne 50 % zníženie fibrinogénových a plazminogénových hladín. Po 30 dňoch sa nezistila žiadna tvorba klinicky relevantnej protilátky.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Údaje o priechodnosti z I. a II. fázy angiografických štúdií naznačujú, že tenektepláza podávaná ako jednorazový intravenózný bolus je účinná v rozpúšťaní krvných zrazenín v artériách súvisiacich s infarktomyokardu u jedincov, ktorí boli postihnutí AIM, na báze súvisiacej s dávkou.

ASSENT-2

Rozsiahle skúšanie stupňa mortality (ASSENT-2) u približne 17 000 pacientov preukázalo, že tenektepláza je terapeuticky ekvivalentná s alteplázou v znižovaní mortality (6,2 % pre obe liečby po 30 dňoch, horná hranica 95 % IS pri relatívnom pomere rizika 1,124) a že použitie tenekteplázy sa

spája s výrazne nižšou frekvenciou výskytu iných ako intrakraniálnych krvácaní (26,4 % oproti 28,9 %, $p = 0,0003$). To znamená podstatne nižšiu potrebu transfúzií (4,3 % oproti 5,5 %, $p = 0,0002$). Intrakraniálne krvácanie sa pozorovalo u 0,93 % v prípade tenekteplázy oproti 0,94 % v prípade alteplázy.

Koronárna priechodnosť a obmedzené klinické údaje ukázali, že pacienti s AIM boli úspešne liečení aj neskôr ako 6 hodín po nástupe príznakov.

ASSENT-4

Štúdia ASSENT-4 PCI bola navrhnutá, aby ukázala, či u 4 000 pacientov s rozsiahlym infarktom myokardu predliečba s plnou dávkou tenekteplázy súčasne s jednorazovým bolusom nefrakcionovaného heparínu až do 4 000 IU podávaná pred primárnou PCI, ktorá má byť uskutočnená do 60 až 180 minút, vedie k lepším výsledkom než samotná primárna PCI. Skúšanie bolo predčasne ukončené pri 1 667 randomizovaných pacientoch kvôli početne vyššej mortalite vo facilitovanej PCI skupine dostávajúcej tenekteplázu. Výskyt primárneho koncového bodu, kombinácie smrti alebo kardiogénneho šoku alebo kongestívneho srdcového zlyhania do 90 dní bol významne vyšší v skupine s režimom s podávaním tenekteplázy, po ktorej okamžite nasledovala rutinná PCI: 18,6 % (151/810) v porovnaní s 13,4 % (110/819) v skupine so samotnou PCI, $p = 0,0045$. Tento významný rozdiel medzi skupinami v primárnom koncovom bode v 90. dni bol prítomný aj počas hospitalizácie a v 30. dni.

Číselne boli všetky komponenty klinického kombinovaného koncového bodu v prospech režimu samotnej PCI: smrť: 6,7 % oproti 4,9 % $p = 0,14$, kardiogénny šok: 6,3 % oproti 4,8 % $p = 0,19$, kongestívne srdcové zlyhanie: 12 % oproti 9,2 % $p = 0,06$. Sekundárne koncové body opakovaný infarkt myokardu a opakovaná cieleňá cievna revaskularizácia boli významne znížené v skupine predliečenej s tenekteplázou: opakovaný infarkt myokardu: 6,1 % oproti 3,7 % $p = 0,0279$, opakovaná cieleňá cievna revaskularizácia: 6,6 % oproti 3,4 % $p = 0,0041$.

Nasledovné nežiaduce udalosti sa vyskytli častejšie s tenekteplázou podanou pred PCI: intrakraniálne krvácanie: 1 % oproti 0 % $p = 0,0037$, cievna mozgová príhoda: 1,8 % oproti 0 % $p < 0,0001$, veľké krvácanie: 5,6 % oproti 4,4 % $p = 0,3118$, malé krvácanie: 25,3 % oproti 19,0 % $p = 0,0021$, transfúzia krvi: 6,2 % oproti 4,2 % $p = 0,0873$, náhle upchatie ciev: 1,9 % oproti 0,1 % $p = 0,0001$.

Štúdia STREAM

Dizajn štúdie STREAM bol navrhnutý tak, aby sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť farmakoinvazívnej stratégie v porovnaní so stratégiou štandardnej primárnej PCI v priebehu 3 hodín od nástupu príznakov u pacientov s akútnym infarktom myokardu s eleváciou ST, ktorí neboli schopní podstúpiť primárnu PCI do jednej hodiny od prvého zdravotníckeho zásahu. Farmakoinvazívna stratégia pozostávala zo včasnej fibrinolytickej liečby bolusom tenekteplázy a ďalšej protidoštičkovej a antikoagulačnej liečby, po ktorej v priebehu 6-24 hodín nasledovala angiografia alebo záchranná koronárna intervencia.

Populácia štúdie pozostávala z 1 892 pacientov, ktorí boli randomizovaní pomocou interaktívneho hlasového odkazového systému. Primárny koncový ukazovateľ, kombinácia smrti alebo kardiogénneho šoku alebo kongestívneho srdcového zlyhania alebo opakovaného infarktu myokardu v priebehu 30 dní, sa zistil u 12,4 % (116/939) vo farmakoinvazívnej skupine v porovnaní s 14,3 % (135/943) v skupine s primárnou PCI (relatívne riziko 0,86 (0,68-1,09)).

Jednotlivé komponenty primárneho kombinovaného koncového ukazovateľa pre farmakoinvazívnu

stratégiu oproti primárnej PCI sa pozorovali s nasledovnými frekvenciami:

	Farmakoinvazívna (n = 944)	Primárna PCI (n = 948)	p
Kombinácia smrti, šoku, kongestívneho srdcového zlyhania, opakovaného infarktu myokardu	116/939 (12,4 %)	135/943 (14,3 %)	0,21
Všetky príčiny mortality	43/939 (4,6 %)	42/946 (4,4 %)	0,88
Kardiogénny šok	41/939 (4,4 %)	56/944 (5,9 %)	0,13
Kongestívne srdcové zlyhanie	57/939 (6,1 %)	72/943 (7,6 %)	0,18
Opakovaný infarkt myokardu	23/938 (2,5 %)	21/944 (2,2 %)	0,74
Kardiálna mortalita	31/939 (3,3 %)	32/946 (3,4 %)	0,92

Pozorovaná frekvencia výskytu veľkých a malých neintrakraniálnych (non-ICH) krvácaní bola v oboch skupinách podobná:

	Farmakoinvazívna (n = 944)	Primárna PCI (n = 948)	p
Veľké non-ICH krvácanie	61/939 (6,5 %)	45/944 (4,8 %)	0,11
Malé non-ICH krvácanie	205/939 (21,8 %)	191/944 (20,2 %)	0,40

Frekvencia výskyt celkových cievnych mozgových príhod a intrakraniálneho krvácania

	Farmakoinvazívna (n = 944)	Primárna PCI (n = 948)	p
Celkový výskyt cievnych mozgových príhod (všetky typy)	15/939 (1,6 %)	5/946 (0,5 %)	0,03*
Intrakraniálne krvácanie	9/939 (0,96 %)	2/946 (0,21 %)	0,04**
Intrakraniálne krvácanie po zmene protokolu na polovičnú dávku u pacientov ≥ 75 rokov:	4/747 (0,5 %)	2/758 (0,3 %)	0,45

* frekvencie výskytu v oboch skupinách sú také, aké sa očakávali v štúdií STEMI u pacientov liečených fibrinolytikami alebo primárnou PCI (ako sa pozorovalo v predchádzajúcich štúdiách).

** frekvencie výskytu vo farmakoinvazívnej skupine je podľa očakávania pre fibrinolýzu tenekteplázou (ako sa pozorovala v predchádzajúcich štúdiách).

Po znížení dávky tenekteplázy o polovicu sa u pacientov ≥ 75 rokov nezistilo žiadne ďalšie intrakraniálne krvácanie (0 z 97 pacientov) (95 % IS: 0,0-3,7) oproti 8,1 % (3 z 37 pacientov) (95 % IS: 1,7-21,9) pred znížením dávky. Hranice intervalu spoľahlivosti pozorovaných frekvencií výskytu pred a po znížení dávky sa prekrývajú.

U pacientov ≥ 75 rokov bola pozorovaná frekvencia výskytu primárneho kombinovaného koncového bodu účinnosti pre farmakoinvazívnu stratégiu a primárnu PCI: pred znížením dávky 11/37 (29,7 %) (95 % IS: 15,9-47,0) oproti 10/32 (31,3 %) (95 % IS: 16,1-50,0), po znížení dávky: 25/97 (25,8 %) (95 % IS: 17,4-35,7) oproti s 25/88 (24,8 %) (95 % IS: 19,3-39,0). V oboch skupinách sa hranice intervalu spoľahlivosti sledovaných frekvencií výskytu pred a po znížení dávky prekrývajú.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Tenektepláza je intravenózne podávaný rekombinantný proteín, ktorý aktivuje plazminogén.

Po intravenóznom podaní bolusu 30 mg tenekteplázy u pacientov s akútnym infarktomyokardu bola úvodná odhadovaná plazmatická koncentrácia tenekteplázy $6,45 \pm 3,60 \mu\text{g/ml}$ (priemer \pm SD).

Distribučná fáza predstavuje $31 \% \pm 22 \%$ až $69 \% \pm 15 \%$ (priemer \pm SD) celkovej AUC po podaní dávok v rozsahu od 5 do 50 mg.

Údaje o distribúcii do tkanív sa získali v štúdiách s rádioaktívne označenou tenekteplázou u potkanov. Hlavným orgánom, do ktorého sa tenektepláza dostávala, bola pečeň. Nie je známe, či a v akom rozsahu sa tenektepláza viaže na plazmatické proteíny u ľudí. Priemerný rezidenčný čas (*mean residence time*, MRT) v organizme je asi 1 hodina a priemerný distribučný objem (\pm SD) v rovnovážnom stave (V_{ss}) je v rozsahu od $6,3 \pm 2$ l do 15 ± 7 l.

Biotransformácia

Tenektepláza sa odstraňuje z obehu väzbou na špecifické receptory v pečeni a následným katabolizmom na malé peptidy. Väzba na pečeňové receptory je však v porovnaní s prírodnou t-PA nižšia, čo má za následok predĺžený polčas.

Eliminácia

Po jednorazovom intravenóznom injekčnom boluse tenekteplázy u pacientov s akútnym infarktom myokardu sa tenekteplázový antigén prejavuje dvojfázovým vylučovaním z plazmy. V rozsahu terapeutických dávok nie je klírens tenekteplázy závislý od dávky. Začiatkový dominantný polčas je $24 \pm 5,5$ (priemer \pm SD) min, čo je 5-krát viac ako pri prírodnej t-PA. Terminálny polčas je 129 ± 87 min a plazmatický klírens je 119 ± 49 ml/min.

Zvýšená telesná hmotnosť viedla k strednému zvýšeniu klírnsu tenekteplázy a vyšší vek viedol k miernemu zníženiu klírnsu. U žien sa zaznamenal všeobecne nižší klírens ako u mužov, čo sa môže vysvetliť všeobecne nižšou telesnou hmotnosťou žien.

Linearita/nelinearita

Analýza linearity dávky na základe AUC nasvedčuje, že tenektepláza vykazuje nelineárnu farmakokinetiku v rozsahu študovaných dávok, t.j. 5 až 50 mg.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Vzhľadom na to, že sa tenektepláza vylučuje prostredníctvom pečene sa nepredpokladá, že dysfunkcia obličiek bude ovplyvňovať jej farmakokinetiku. Je to potvrdené aj údajmi na zvieratách. Účinok dysfunkcie obličiek a pečene na farmakokinetiku tenekteplázy u ľudí sa však špecificky neskúmal. Preto neexistujú odporúčania na úpravu dávky tenekteplázy u pacientov s insuficienciou pečene a závažnou insuficienciou obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Intravenózne jednorazové podanie dávky u potkanov, králikov a psov viedlo len k od dávky závislým a reverzibilným zmenám koagulačných parametrov s lokálnym krvácaním v mieste injekcie, ktoré sa považovalo za dôsledok farmakodynamického účinku tenekteplázy. Štúdie zamerané na toxicitu viacnásobnej dávky u potkanov a psov potvrdili tieto vyššie uvedené pozorovania, ale trvanie štúdie bolo obmedzené na dva týždne z dôvodu tvorby protilátky proti ľudskému proteínu tenekteplázy, ktoré malo za dôsledok anafylaxiu.

Bezpečnostné farmakologické údaje u opíc makak cynomolgus ukázali zníženie krvného tlaku s následnými zmenami EKG, ale tieto sa vyskytli pri expozíciách, ktoré boli výrazne vyššie ako klinické expozícia.

Čo sa týka indikácie a podania jednorazovej dávky u ľudí, testovanie reprodukčnej toxicity bolo obmedzené na embryotoxickú štúdiu na králikoch ako citlivom druhu. Tenektepláza vyvolala smrť celého vrhu počas stredného embryonálneho obdobia. Keď sa tenektepláza podávala počas stredného alebo neskorého embryonálneho obdobia, u materských zvierat sa objavilo vaginálne krvácanie deň po prvej dávke. Sekundárna mortalita sa pozorovala 1-2 dni neskôr. Údaje z celého plodového obdobia neexistujú.

Pri tomto druhu rekombinantných proteínov sa neočakáva mutagenita a karcinogenita a testovanie genotoxicity a karcinogenity nebolo potrebné.

Po intravenóznom, intraarteriálnom a paravenóznom podaní konečnej liekovej formy tenekteplázy sa nepozorovalo žiadne lokálne podráždenie krvných ciev.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

Arginín
Koncentrovaná kyselina fosforečná
Polysorbát 20
Stopový zvyšok z výrobného procesu: gentamycín

Rozpúšťadlo

Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Metalyse je inkompatibilná s infúznymi roztokmi glukózy.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti lieku zabaleného na predaj

3 roky

Rekonštituovaný roztok

Chemická a fyzikálna stabilita používaného lieku bola preukázaná na 24 hodín pri teplote 2-8 °C a 8 hodín pri teplote 30 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, používateľ je zodpovedný za dobu uchovávania používaného lieku a podmienky pred použitím, ktoré nemajú byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2-8 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie rekonštituovaného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Metalyse 8 000 (40 mg) jednotiek prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

20 ml sklenená injekčná liekovka typu I s obalenou (B2-42) sivou gumenou zátkou a vyklápacím viečkom naplnená práškom na injekčný roztok. Každá injekčná liekovka obsahuje 40 mg tenekteplázy. 10 ml plastová naplnená injekčná striekačka s 8 ml rozpúšťadla. Sterilný adaptér injekčnej liekovky.

Metalyse 10 000 (50 mg) jednotiek prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

20 ml sklenená injekčná liekovka typu I s obalenou (B2-42) sivou gumenou zátkou a vyklápacím viečkom naplnená práškom na injekčný roztok. Každá injekčná liekovka obsahuje 50 mg tenekteplázy. 10 ml plastová naplnená injekčná striekačka s 10 ml rozpúšťadla. Sterilný adaptér injekčnej liekovky.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Metalyse sa má rekonštituovať pridaním celého objemu rozpúšťadla z naplnenej injekčnej striekačky do injekčnej liekovky obsahujúcej prášok na injekčný roztok.

1. Zaisťte, aby sa vybrala vhodná veľkosť sklenenej liekovky podľa telesnej hmotnosti pacienta.

Telesná hmotnosť pacienta (kg)	Objem rekonštituovaného roztoku (ml)	Tenektepláza (U)	Tenektepláza (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. Skontrolujte, či je viečko injekčnej liekovky neporušené.
3. Odstráňte vyklápacie viečko z injekčnej liekovky.
4. Otvorte vrch adaptéra injekčnej liekovky. Odstráňte kryt naplnenej injekčnej striekačky s rozpúšťadlom. Potom okamžite pevne naskrutkujte naplnenú injekčnú striekačku na adaptér injekčnej liekovky a prepichnete zátku injekčnej liekovky v strede hrotom adaptéra injekčnej liekovky.
5. Pridajte rozpúšťadlo do injekčnej liekovky stlačením piestu striekačky pomaly dole, aby sa zabránilo speneniu.
6. Injekčnú striekačku nechajte pripojenú k adaptéru injekčnej liekovky a roztok rekonštituujte jemným krúžením.
7. Rekonštituovaný injekčný roztok je bezfarebný až svetložltý, číry roztok. Použiť sa môže len číry roztok bez častíc.
8. Bezprostredne pred podaním roztoku otočte injekčnú liekovku s ešte vždy nasadenou striekačkou tak, aby striekačka bola pod injekčnou liekovkou.
9. Preneste príslušný objem rekonštituovaného roztoku Metalyse do striekačky, podľa telesnej hmotnosti pacienta.
10. Odskrutkujte striekačku z adaptéra injekčnej liekovky.
11. Už existujúci intravenózný katéter sa môže použiť len na podanie Metalyse v roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Do injekčného roztoku sa nemajú pridávať žiadne iné lieky.
12. Metalyse sa podáva pacientovi intravenózne v priebehu 10 sekúnd. Nesmie sa podávať s infúziou obsahujúcou glukózu, pretože Metalyse je nekompatibilná s roztokom glukózy.
13. Pre správne podanie sa má katéter po injekčnom podaní Metalyse prepláchnuť.
14. Nepoužitý rekonštituovaný roztok zlikvidujte.

Alternatívne sa rekonštitúcia môže uskutočniť ihlou namiesto priloženého adaptéra injekčnej liekovky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Metalyse 8 000 (40 mg) jednotiek prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

EU/1/00/169/005

Metalyse 10 000 (50 mg) jednotiek prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

EU/1/00/169/006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23 Február 2001

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23 Február 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZOV LIEKU

Metalyse 5 000 (25 mg) jednotiek prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Metalyse 5 000 (25 mg) jednotiek prášok na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 5 000 jednotiek (25 mg) tenekteplázy.

Rekonštituovaný roztok obsahuje 1 000 jednotiek (5 mg) tenekteplázy na ml.

Sila tenekteplázy je vyjadrená v jednotkách (U) pri použití referenčného štandardu, ktorý je špecifický pre tenekteplázu a nie je porovnateľný s jednotkami pre iné trombolýtiká.

Tenektepláza je fibrínovo-špecifický aktivátor plazminogénu, vyrobený rekombinantnou DNA technológiou s použitím línie ovariálnych buniek čínskeho škrečka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.

Prášok je biely až špinavobiely.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Metalyse je indikovaná dospelým na trombolýtickú liečbu ischemickej náhlej cievnej mozgovej príhody (NCMP) do 4,5 hodiny od posledného známeho časového bodu bez príznakov a po vylúčení intrakraniálneho krvácania.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Metalyse musí predpisovať lekár so skúsenosťami v neurovaskulárnej starostlivosti a používaní trombolýtickej liečby, s možnosťami sledovania tohto používania, pozri časť 4.4.

Liečba s Metalyse sa musí začať čo najskôr a nie neskôr ako 4,5 hodiny od posledného známeho časového bodu bez príznakov a po vylúčení intrakraniálneho krvácania vhodnými zobrazovacími technikami, pozri časť 4.4. Účinok liečby je závislý od času, preto skoršia liečba zvyšuje pravdepodobnosť priaznivého výsledku.

Vhodná prezentácia tenekteplázy sa má dôkladne zvoliť v súlade s indikáciou. 25 mg prezentácia tenekteplázy je určená len na použitie pri ischemickej náhlej cievnej mozgovej príhode.

Metalyse sa má podávať v závislosti od telesnej hmotnosti, s maximálnou jednorazovou dávkou 5 000 jednotiek (25 mg tenekteplázy) pre indikáciu ischemickej náhlej cievnej mozgovej príhody. Pomer prínosu a rizika liečby tenekteplázou sa má z dôvodu obmedzených dostupných údajov dôkladne zvážiť u pacientov s telesnou hmotnosťou 50 kg a nižšou.

Objem požadovaný na podanie správnej celkovej dávky sa vypočíta podľa nasledovnej schémy:

Katégoria telesnej hmotnosti pacienta (kg)	Tenektepláza (U)	Tenektepláza (mg)	Zodpovedajúci objem rekonštituovaného roztoku (ml)
< 60	3 000	15,0	3,0
≥ 60 až < 70	3 500	17,5	3,5
≥ 70 až < 80	4 000	20,0	4,0
≥ 80 až < 90	4 500	22,5	4,5
≥ 90	5 000	25,0	5,0

Pre podrobnejšie informácie, pozri časť 6.6: Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Starší pacienti (> 80 rokov)

Metalyse sa má u starších pacientov (> 80 rokov) z dôvodu vyššieho rizika krvácania podávať s opatrnosťou (pozri informáciu o krvácaní v časti 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Metalyse u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Doplňková liečba

Bezpečnosť a účinnosť tohto režimu so súbežným podávaním heparínu alebo inhibítormi agregácie krvných doštičiek, ako napr. kyselina acetylsalicylová počas prvých 24 hodín po liečbe s Metalyse neboli dostatočne skúmané. Preto sa treba kvôli zvýšenému riziku krvácania vyhnúť intravenóznemu podávaniu heparínu alebo inhibítormi agregácie krvných doštičiek ako napr. kyselina acetylsalicylová počas prvých 24 hodín po liečbe s Metalyse.

Ak sa vyžaduje heparín pre iné indikácie, dávka nemá prekročiť 10 000 IU na deň, podávaná subkutánne.

Spôsob podávania

Rekonštituovaný roztok sa má podať intravenózne a je určený na okamžité použitie. Rekonštituovaný roztok je číry a bezfarebný až svetložltý roztok.

Požadovaná dávka sa podáva ako jednorazový intravenózný bolus v priebehu približne 5 až 10 sekúnd.

40 mg a 50 mg injekčné liekovky tenekteplázy nie sú určené na použitie pri ischemickej náhlej cievnej mozgovej príhode. Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na gentamycín (stopový zvyšok z výrobného procesu).

Pretože trombolytická liečba je spojená s vyšším rizikom krvácania, Metalyse je navyše kontraindikovaná v nasledovných situáciách:

- poruchy spojené so závažným krvácaním v súčasnosti alebo počas posledných 6 mesiacov,
- pacienti s účinnou antikoaguláciou (napr. INR > 1,3) (pozri časť 4.4, odsek „Krvácanie“),
- známa anamnéza alebo podozrenie na intrakraniálne krvácanie,
- príznaky naznačujúce subarachnoidálne krvácanie, a to aj v prípade, keď je CT sken normálny,
- závažná cievna mozgová príhoda podľa klinického hodnotenia (napr. NIHSS > 25) a/alebo vhodných zobrazovacích techník,
- ischemická náhla cievna mozgová príhoda bez obmedzujúceho neurologického deficitu alebo

- s rýchlo sa zlepšujúcimi príznakmi pred začatím injekcie,
- akákoľvek anamnéza poškodenia centrálného nervového systému (t.j. neoplazma, aneurizma, intrakraniálna operácia alebo operácia chrbtice),
- známa hemoragická diatéza,
- ťažká nekontrolovaná artérová hypertenzia,
- väčšia operácia, biopsia parenchymatózneho orgánu alebo vážna trauma počas posledných 2 mesiacov,
- nedávna trauma hlavy alebo lebky,
- dlhšia kardio-pulmonálna resuscitácia (> 2 minúty) za posledné 2 týždne,
- akútna perikarditída a/alebo subakútna bakteriálna endokarditída,
- akútna pankreatitída,
- ťažká hepatálna dysfunkcia, vrátane zlyhania pečene, cirhózy, portálnej hypertenzie (ezofagové varixy) a aktívnej hepatitídy,
- aktívny žalúdočný vred,
- aneurizma v tepne a známa tepnovo/žilová malformácia,
- neoplazma so zvýšeným rizikom krvácania,
- príznaky ischemického ataku, ktoré sa začali viac ako 4,5 hodiny pred injekciou alebo príznaky, pre ktoré nie je známy čas nástupu a ktorý mohol byť potenciálne pred viac ako 4,5 hodinami,
- záchvat pri nástupe cievnej mozgovej príhody,
- podanie heparínu za posledných 8 hodín a trombolastínový čas presahujúci hodnotu hornej hranice normálu laboratória,
- pacienti s akoukoľvek anamnézou predchádzajúcej cievnej mozgovej príhody a súbežným diabetom,
- predchádzajúca cievna mozgová príhoda za posledné 3 mesiace,
- počet krvných doštičiek menej ako 100 000/mm³,
- systolický krvný tlak > 185 mmHg alebo diastolický krvný tlak > 110 mmHg, alebo agresívna liečba (intravenózna farmakoterapia) potrebná na zníženie krvného tlaku na tieto hranice,
- krvná glukóza < 50 mg/dl alebo > 400 mg/dl (< 2,8 mM alebo > 22,2 mM).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Trombolytická liečba vyžaduje vhodné sledovanie. Metalyse sa má používať len za účasti a pri sledovaní lekármi vyškolenými a skúsenými v neurovaskulárnej starostlivosti a používaní trombolytických liečob, so zariadením na sledovanie takéhoto používania. Na overenie indikácie liečby sa môžu podľa vhodnosti zvážiť diagnostické opatrenia na diaľku, pozri časti 4.1 a 4.2.

Krvácanie

Najčastejšou komplikáciou, s ktorou sa možno stretnúť počas liečby s tenekteplázou, je krvácanie. Súčasné použitie iných liečiv ovplyvňujúcich koaguláciu alebo funkciu krvných doštičiek (napr. heparín) môže prispieť ku vzniku krvácania, pozri časti 4.2 a 4.3. Keďže pri liečbe s tenekteplázou sa rozkladá fibrín, môže sa objaviť krvácanie z nedávneho miesta punkcie. Preto sa pri trombolytickej liečbe vyžaduje zvýšená pozornosť všetkým miestam, ktoré by mohli krvácať (vrátane miest, kde sa zavádzajú katétre, miest punkcie tepien alebo žíl, miest rezov a miest punkcie ihliel). Počas liečby s tenekteplázou sa treba vyhnúť používaniu tvrdých katétrov, ako aj intramuskulárnych injekcií a manipulácii s pacientom, ak nie je nevyhnutná.

Ak by sa vyskytlo závažné krvácanie, najmä krvácanie do mozgu, súbežné podávanie heparínu sa musí okamžite ukončiť. Ak bol heparín podaný v priebehu 4 hodín pred začiatkom krvácania, má sa zvážiť podávanie protamínu. Ak u niektorých pacientov tieto konzervatívne opatrenia neuspeli, možno pristúpiť k uváženej podaniu transfúzných prostriedkov. Môže to byť transfúzia kryoprecipitátov, čerstvo zmrazenej plazmy a krvných doštičiek s klinickým a laboratórnym

prehodnotením po každom podaní. Pri infúzii kryoprecipitátov je žiaduca cieľová úroveň fibrinogénu 1 g/l. Ako posledná alternatíva sú k dispozícii antifibrinolytiká.

V nasledovných prípadoch sa môže zvýšiť riziko liečby s tenekteplázou, a má sa zväžiť oproti očakávaným prínosom:

- nedávna intramuskulárna injekcia alebo malé nedávne traumy, punkcia veľkých ciev alebo masáž srdca z dôvodu resuscitácie,
- stavy so zvýšeným rizikom krvácania, ktoré nie sú spomenuté v časti 4.3,
- nízka telesná hmotnosť < 60 kg,
- pacienti, ktorí užívajú perorálne antikoagulanciá: Použitie Metalyse možno zväžiť, ak vhodný (vhodné) test (testy) nepreukazuje (nepreukazujú) žiadnu klinicky významnú aktivitu na koagulačný systém (napr. INR \leq 1,3 pre antagonistov vitamínu K alebo hodnoty ďalšieho vhodného testu (testov) pre iné perorálne antikoagulanciá nepresahujú hodnoty hornej hranice normálu), pozri časť 4.3.

Intracerebrálne krvácanie predstavuje závažnú nežiaducu reakciu pri liečbe ischemickej náhlej cievnej mozgovej príhody (až 19 % pacientov bez akéhokoľvek zvýšenia celkovej morbidita alebo mortality). Riziko intrakraniálneho krvácania u pacientov s ischemickou náhlou cievnu mozgovou príhodou môže byť pri používaní Metalyse zvýšené.

To sa týka najmä nasledujúcich prípadov:

- všetky situácie zahŕňajúce vysoké riziko krvácania vrátane tých, ktoré sú uvedené v časti 4.3,
- neskorý čas do liečby od posledného známeho časového bodu bez príznakov. Preto sa podanie Metalyse nemá odkladať.
- pacienti predliečení kyselinou acetylsalicylovou (ASA) môžu mať vyššie riziko intracerebrálneho krvácania, najmä ak sa liečba Metalyse oneskorí,
- v porovnaní s mladšími pacientmi môžu mať pacienti v pokročilom veku (viac ako 80 rokov) o niečo horší výsledok nezávisle od liečby a môžu mať zvýšené riziko intracerebrálneho krvácania, keď sú trombolyzovaní. Vo všeobecnosti zostáva pomer prínosu a rizika trombolýzy u pacientov v pokročilom veku pozitívny. Trombolýza u pacientov s ischemickou NCMP sa má vyhodnotiť na základe individuálneho pomeru prínosu a rizika.

Liečba sa nesmie začať neskôr ako 4,5 hodiny od posledného známeho časového bodu bez príznakov kvôli nepriaznivému pomeru prínosu/rizika zakladajúcim sa najmä na:

- znižovaní pozitívneho účinku liečby s časom,
- najmä u pacientov s predchádzajúcou liečbou ASA sa zvyšuje miera výskytu mortality,
- zvýšenom riziku symptomatického krvácania.

Sledovanie krvného tlaku

Je potrebné sledovanie krvného tlaku až počas 24 hodín po liečbe. Ak je systolický krvný tlak > 180 mmHg alebo diastolický krvný tlak > 105 mmHg, odporúča sa antihypertenzívna liečba.

Osobitné skupiny so zníženým pomerom prínosu/rizika

Pomer prínosu/rizika sa považuje za menej priaznivý u pacientov, u ktorých sa predtým vyskytla cievna mozgová príhoda alebo u pacientov s nekontrolovaným diabetom, je však u týchto pacientov ešte vždy pozitívny.

U pacientov s cievnu mozgovou príhodou klesá pravdepodobnosť priaznivého výsledku s dlhším časom od nástupu príznakov do trombolytickej liečby, zvyšujúcim sa vekom, zvyšujúcou sa závažnosťou cievnej mozgovej príhody a zvýšenými hladinami krvnej glukózy pri prijatí, zatiaľ čo pravdepodobnosť závažného postihnutia a smrti alebo symptomatického intrakraniálneho krvácania sa zvyšuje nezávisle od liečby.

Mozgový edém

Reperfúzia ischemickej oblasti môže spôsobiť mozgový edém v infarktovej zóne.

Precitlivenosť/Opakované podanie

Imunitne sprostredkované reakcie z precitlivenosti spojené s podaním Metalyse môžu byť spôsobené liečivom tenekteplázou, gentamicínom (stopový zvyšok z výrobného procesu) alebo niektorou z pomocných látok, pozri časti 4.3 a 6.1.

Po liečbe sa nezaznamenalo žiadne pretrvávanie tvorby protilátok na molekulu tenekteplázy. Avšak nie sú systematické skúsenosti s opakovaným podávaním tenekteplázy. Existuje aj riziko reakcií z precitlivenosti sprostredkovaných iným ako imunologickým mechanizmom.

Angioedém predstavuje najčastejšiu reakciu z precitlivenosti hlásenú pre Metalyse. Toto riziko môže byť zvýšené pri indikácii ischemickej náhlej cievnej mozgovej príhody a/alebo súčasnej liečbe inhibítormi ACE. Pacienti liečení s Metalyse majú byť sledovaní ohľadne angioedému počas podávania a až 24 h po podaní.

Ak sa vyskytne závažná reakcia z precitlivenosti (napr. angioedém), má sa neodkladne začať vhodná liečba. Tá môže zahŕňať intubáciu.

Pediatrická populácia

Pre deti vo veku do 18 rokov nie sú k dispozícii údaje o bezpečnosti a účinnosti pre Metalyse. Metalyse sa neodporúča používať u detí vo veku do 18 rokov.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne formálne interakčné štúdie s Metalyse a liekmi bežne podávanými u pacientov s ischemickou náhlou cievnu mozgovou príhodou.

Lieky pôsobiace na koaguláciu/funkciu krvných doštičiek

Lieky, ktoré pôsobia na koaguláciu alebo ktoré menia funkciu krvných doštičiek, môžu zvýšiť riziko krvácania pred liečbou tenekteplázou, počas alebo po nej a je potrebné sa vyhnúť ich použitiu v priebehu prvých 24 hodín po liečbe ischemickej náhlej cievnej mozgovej príhody, pozri časť 4.3.

Inhibítory ACE

Súbežná liečba inhibítormi ACE môže zvýšiť riziko výskytu reakcie z precitlivenosti, pozri časť 4.4.

Publikované, akademické randomizované skúšania zahŕňajúce viac ako 2 000 pacientov liečených tenekteplázou nepreukázali žiadne klinicky významné interakcie s inými liekmi bežne používanými u pacientov s ischemickou ACMP.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití Metalyse u gravidných žien.

Predklinické údaje vykonané s tenekteplázou preukázali krvácanie so sekundárnou mortalitou samíc z dôvodu známej farmakologickej aktivity liečiva a v niekoľkých prípadoch sa vyskytol potrat a resorpcia plodu (účinky sa pozorovali len pri opakovanom podávaní dávok). Tenektepláza sa nepovažuje za teratogénnu (pozri časť 5.3).

Počas gravidity sa musí prínos liečby prehodnotiť voči možným rizikám.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tenektepláza vylučuje do ľudského mlieka.

Pri podávaní Metalyse dojčiacej žene treba postupovať opatrne a počas prvých 24 hodín po podaní Metalyse má sa urobiť rozhodnutie, či sa má dojčenie ukončiť.

Fertilita

Klinické údaje ako aj predklinické štúdie fertility nie sú pre tenekteplázu (Metalyse) dostupné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Pri používaní tenekteplázy je najčastejším nežiaducim účinkom krvácanie. Typ krvácania môže byť povrchový v mieste vpichu injekcie alebo vnútorný na akomkoľvek mieste alebo v telesnej dutine. U pacientov, ktorí prekonali prípady krvácania, bola hlásená smrť a trvalá invalidita.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie uvedené nižšie sú usporiadané v súlade s frekvenciou a triedou orgánových systémov. Zoskupenia jednotlivých frekvencií sú uvedené podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Okrem výskytu nežiaducej liekovej reakcie reperfúzne arytmie v indikácii akútneho infarktu myokardu a frekvencie nežiaducej liekovej reakcie intrakraniálneho krvácania v indikácii ischemickej náhlej cievnej mozgovej príhody neexistuje medicínsky dôvod predpokladať, že profil bezpečnosti Metalyse v indikácii ischemickej náhlej cievnej mozgovej príhody je odlišný ako profil v indikácii akútneho infarktu myokardu.

Tabuľka 1 uvádza frekvencie nežiaducich reakcií.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia
Poruchy imunitného systému	
Zriedkavé	anafylaktoidná reakcia (vrátane vyrážky, žihľavky, bronchospazmu, opuchu hrtana)
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	intrakraniálne krvácanie (ako je krvácanie do mozgu, mozgový hematóm, hemoragická cievna mozgová príhoda, hemoragická transformácia cievnej mozgovej príhody, intrakraniálny hematóm, subarachnoidálne krvácanie) vrátane súvisiacich príznakov ako ospalosť, afázia, hemiparéza, kŕče
Poruchy oka	
Menej časté	očné krvácanie
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Zriedkavé	perikardiálne krvácanie
Poruchy ciev	
Veľmi časté	krvácanie
Zriedkavé	embólia (trombotická embolizácia)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté	epistaxa
Zriedkavé	krvácanie do pľúc
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	gastrointestinálne krvácanie (ako je žalúdočné krvácanie, krvácanie zo žalúdočného vredu, rektálne krvácanie, hemateméza, meléna, krvácanie z úst)
Menej časté	retroperitoneálne krvácanie (ako je retroperitoneálny hematóm)
Neznáme	nauzea, vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	ekchymóza
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté	urogenitálne krvácanie (ako je hematúria, krvácanie z močového traktu)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	krvácanie z miesta vpichu injekcie, krvácanie z miesta punkcie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Zriedkavé	znížený tlak krvi
Neznáme	zvýšená telesná teplota
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Neznáme	tuková embólia, ktorá môže viesť k zodpovedajúcim následkom v postihnutých orgánoch
Chirurgické a liečebné postupy	
Neznáme	transfúzia

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky

V prípade predávkovania môže nastať zvýšené riziko krvácania.

Liečba

Ak ide o vážnejšie dlhotrvajúce krvácanie, treba zväziť substitučnú liečbu (plazma, krvné doštičky), pozri tiež časť 4.4.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotiká, enzýmy, ATC kód: B01A D11

Mechanizmus účinku

Tenektepláza je rekombinantný fibrínovo špecifický aktivátor plazminogénu, ktorý je odvodený z prírodného t-PA modifikáciou troch miest proteínovej štruktúry. Viaže sa na fibrínovú zložku v trombe (krvná zrazenina) a selektívne konvertuje plazminogén viazaný v trombe na plazmín, ktorý odbúrava fibrínový matrix trombu. Tenektepláza má vyššiu fibrínovú špecifickosť a väčšiu odolnosť voči inaktivácii svojím vnútorným inhibítorom (PAI-1) v porovnaní s prírodnou t-PA.

Farmakodynamické účinky

Po podaní tenekteplázy sa pozorovala spotreba α 2-antiplazmínu (inhibítor plazmínu v tekutej fáze) v závislosti od dávky s následným zvýšením úrovne vytvárania systémového plazmínu. Toto pozorovanie je v súlade s očakávaným účinkom aktivácie plazminogénu. V porovnávacích štúdiách sa u jedincov liečených maximálnou dávkou tenekteplázy (10 000 U, čo zodpovedá 50 mg) pozorovalo nižšie ako 15 % zníženie fibrinogénu a nižšie ako 25 % zníženie plazminogénu, kým altepláza spôsobila približne 50 % zníženie fibrinogénových a plazminogénových hladín. Po 30 dňoch sa nezistila žiadna tvorba klinicky relevantnej protilátky.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdia AcT

Skúšanie alteplázy v porovnaní k tenektepláze (*Alteplase Compared to Tenecteplase, AcT*) bolo navrhnuté ako pragmatické, prospektívne, randomizované, kontrolované, otvorené skúšanie so zaslepeným hodnotením koncového ukazovateľa na základe registra intravenózne podávanej tenekteplázy v porovnaní s intravenózne podávanou alteplázou na poskytnutie dôkazu, že tenektepláza je non-inferiorna oproti altepláze u pacientov s ischemickou náhlou cievnu mozgovou príhodou do 4,5 h od posledného známeho časového bodu bez príznakov, ktorí sú podľa aktuálnych postupov spôsobilí pre intravenóznou trombolýzu. V skúšaní sa dosiahol primárny koncový ukazovateľ preukazujúci non-inferioritu tenekteplázy 0,25 mg/kg (max. 25 mg) oproti altepláze 0,9 mg/kg (max. 90 mg): 296 (36,9 %) z 802 pacientov v skupine s tenekteplázou a 266 (34,8 %) zo 765 v skupine s alteplázou malo skóre mRS 0-1 v 90.-120. dni (neupravený rozdiel rizík 2,1% [95 % IS -2,6 až 6,9]). Výsledky boli podobné v populáciách mITT a mPP.

Kľúčové bezpečnostné koncové ukazovatele boli symptomatické intracerebrálne krvácanie, orolingválny angioedém a extrakraniálne krvácanie vyžadujúce transfúziu krvi, všetky vyskytujúce sa do 24 h po podaní trombolytickej liečby, a 90-dňová mortalita zo všetkých príčin.

Nevyskytli sa žiadne významné rozdiely v miere 24 h symptomatického intracerebrálneho krvácania. Miery výskytu intrakraniálneho krvácania definovaného zobrazovaním (hodnotenú zaslepenú na status príznaku a pridelenie liečby) nepreukázali žiadne rozdiely medzi dvoma skupinami a miery výskytu parenchymálneho hematómu typu 2 definovaného zobrazovaním (t.j. hematóm pokrývajúci ≥ 30 % oblasti infarktu so zjavným masovým účinkom) boli podobné ako pozorované miery výskytu symptomatického intracerebrálneho krvácania v skúšaní. Nevyskytli sa žiadne významné rozdiely

v miere 90-dňovej mortality 90 dní od liečby. Orolingválny angioedém a periférne krvácanie vyžadujúce transfúziu krvi boli zriedkavé a podobné v oboch skupinách (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2. Frekvencia výskytu kľúčových koncových ukazovateľov bezpečnosti pre skupinu s tenekteplázou a alteplázou.

	Skupina s tenekteplázou	Skupina s alteplázou	Rozdiel rizík (95 % IS)
24 h symptomatické intracerebrálne krvácanie	27/800 (3,4 %)	24/763 (3,2 %)	0,2 (-1,5 až 2,0)
Intrakraniálne krvácanie identifikované zobrazovaním	154/800 (19,3 %)	157/763 (20,6 %)	-1,3 (-5,3 až 2,6)
Extrakraniálne krvácanie vyžadujúce transfúzie krvi	6/800 (0,8 %)	6/763 (0,8 %)	0,0 (-0,9 až 0,8)
Smrť do 90 dní po randomizácii (n = 1 554)	122/796 (15,3 %)	117/758 (15,4 %)	-0,1 (-3,7 až 3,5)
Orolingválny angioedém	9/800 (1,1 %)	9/763 (1,2 %)	-0,1 (-1,1 až 1,0)
Parenchymálny hematóm typu 2 (hematóm pokrývajúci ≥ 30 % oblasti infarktu so zjavným masovým účinkom)	21/800 (2,6 %)	18/763 (2,4 %)	0,3 (-1,3 až 1,8)

Štúdia EXTEND-IA TNK

Štúdia EXTEND-IA TNK bola navrhnutá na vyhodnotenie non-inferiority tenekteplázy oproti altepláze v dosahovaní reperfúzie na počiatočnom angiograme pri podaní do 4,5 h od nástupu ischemickej cievnej mozgovej príhody u pacientov, u ktorých je naplánovaná endovaskulárna liečba.

Pacienti s ischemickou cievnu mozgovou príhodou, ktorí mali oklúziu vnútornej karotídy, bazilárnej alebo strednej mozgovej tepny a ktorí boli spôsobilí na podstúpenie trombektómie, boli randomizovaní na podanie tenekteplázy 0,25 mg/kg alebo alteplázy 0,9 mg/kg do 4,5 h po nástupe príznakov. V každej liečebnej skupine bolo 101 pacientov. Primárnym cieľovým ukazovateľom bola reperfúzia väčšia ako 50 % postihnutej ischemickej oblasti alebo neprítomnosť vyťahuteľného trombu v čase začiatočného angiografického vyhodnotenia. Testovala sa non-inferiorita tenekteplázy, po ktorej nasledovala superiorita.

Primárny koncový ukazovateľ sa vyskytol u 22 % pacientov liečených tenekteplázou oproti 10 % liečených alteplázou (rozdiel frekvencie výskytu, 12 %; 95 % IS 2, 21; pomer frekvencie výskytu, 2,2; 95 % IS 1,1; 4,4nferioritu; p = 0,03 pre superioritu).

Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali skóre mRS v 90. dni. Podiel mRS 0-1 v 90.dni bol 51 % pre skupinu s tenekteplázou a 43 % pre skupinu s alteplázou (upravený pomer frekvencie výskytu, 1,2; 95 % IS 0,9 až 1,6).

Symptomatické intracerebrálne krvácanie sa vyskytlo u 1 % pacientov v každej skupine. Vyskytlo sa 10 úmrtí (10 %) v skupine s tenekteplázou a 18 (18 %) v skupine s alteplázou, čo nebolo významné vo vopred špecifikovanej analýze logistickej regresie. Väčšina úmrtí súvisela s progresiou závažnej cievnej mozgovej príhody (9 v skupine s tenekteplázou a 14 v skupine s alteplázou). Tenektepláza 0,25 mg/kg preukázala podobný profil bezpečnosti v porovnaní s alteplázou 0,9 mg/kg.

Niekoľko neintervenčných štúdií porovnávalo tenekteplázu (0,25 mg/kg) s alteplázou (0,9 mg/kg) pri ischemickej NCMP s oklúziou alebo bez oklúzie veľkej cievy do 4,5 hodín po nástupe príznakov. Tieto observačné štúdie hlásili adjustované (alebo zhodné podľa propensity skóre) odhady, zahŕňali celkom > 2 900 pacientov s ischemickou NCMP (zo štúdií s viac ako 100 pacientmi liečenými tenekteplázou) a hlásili konzistentne podobný profil bezpečnosti a účinnosti tenekteplázy v porovnaní s alteplázou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Tenektepláza je intravenózne podávaný rekombinantný proteín, ktorý aktivuje plazminogén. Po intravenóznom podaní bolusu 30 mg tenekteplázy u pacientov s akútnym infarktom myokardu bola úvodná odhadovaná plazmatická koncentrácia tenekteplázy $6,45 \pm 3,60 \mu\text{g/ml}$ (priemer \pm SD). Distribučná fáza predstavuje $31 \% \pm 22 \%$ až $69 \% \pm 15 \%$ (priemer \pm SD) celkovej AUC po podaní dávok v rozsahu od 5 do 50 mg.

Údaje o distribúcii do tkanív sa získali v štúdiách s rádioaktívne označenou tenekteplázou u potkanov. Hlavným orgánom, do ktorého sa tenektepláza dostávala, bola pečeň. Nie je známe, či a v akom rozsahu sa tenektepláza viaže na plazmatické proteíny u ľudí. Priemerný rezidenčný čas (*mean residence time*, MRT) v organizme je asi 1 hodina a priemerný distribučný objem (\pm SD) v rovnovážnom stave (Vss) je v rozsahu od $6,3 \pm 2$ l do 15 ± 7 l.

Biotransformácia

Tenektepláza sa odstraňuje z obehu väzbou na špecifické receptory v pečeni a následným katabolizmom na malé peptidy. Väzba na pečeňové receptory je však v porovnaní s prírodnou t-PA nižšia, čo má za následok predĺžený polčas.

Eliminácia

Po jednorazovom intravenóznom injekčnom boluse tenekteplázy u pacientov s akútnym infarktom myokardu sa tenekteplázový antigén prejavuje dvojfázovým vylučovaním z plazmy. V rozsahu terapeutických dávok nie je klírens tenekteplázy závislý od dávky. Začiatočný dominantný polčas je $24 \pm 5,5$ (priemer \pm SD) min, čo je 5-krát viac ako pri natívnej t-PA. Terminálny polčas je 129 ± 87 min a plazmatický klírens je 119 ± 49 ml/min.

Zvýšená telesná hmotnosť viedla k strednému zvýšeniu klírnsu tenekteplázy a vyšší vek viedol k miernemu zníženiu klírnsu. U žien sa zaznamenal všeobecne nižší klírens ako u mužov, čo sa môže vysvetliť všeobecne nižšou telesnou hmotnosťou žien.

Linearita/nelinearita

Analýza linearity dávky na základe AUC nasvedčuje, že tenektepláza vykazuje nelineárnu farmakokinetiku v rozsahu študovaných dávok, t.j. 5 až 50 mg.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Vzhľadom na to, že sa tenektepláza vylučuje prostredníctvom pečene sa nepredpokladá, že dysfunkcia obličiek bude ovplyvňovať jej farmakokinetiku. Je to potvrdené aj údajmi na zvieratách. Účinok dysfunkcie obličiek a pečene na farmakokinetiku tenekteplázy u ľudí sa však špecificky neskúmal. Preto neexistujú odporúčania na úpravu dávky tenekteplázy u pacientov s insuficienciou pečene a závažnou insuficienciou obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Intravenózne jednorazové podanie dávky u potkanov, králikov a psov viedlo len k od dávky závislým a reverzibilným zmenám koagulačných parametrov s lokálnym krvácaním v mieste injekcie, ktoré sa považovalo za dôsledok farmakodynamického účinku tenekteplázy. Štúdie zamerané na toxicitu viacnásobnej dávky u potkanov a psov potvrdili tieto vyššie uvedené pozorovania, ale trvanie štúdie bolo obmedzené na dva týždne z dôvodu tvorby protilátky proti ľudskému proteínu tenekteplázy, ktoré malo za dôsledok anafylaxiu.

Bezpečnostné farmakologické údaje u opíc makak cynomolgus ukázali zníženie krvného tlaku

s následnými zmenami EKG, ale tieto sa vyskytli pri expozíciách, ktoré boli výrazne vyššie ako klinická expozícia.

Čo sa týka indikácie a podania jednorazovej dávky u ľudí, testovanie reprodukčnej toxicity bolo obmedzené na embryotoxickú štúdiu na králikoch ako citlivom druhu. Tenektepláza vyvolala smrť celého vrhu počas stredného embryonálneho obdobia. Keď sa tenektepláza podávala počas stredného alebo neskorého embryonálneho obdobia, u materských zvierat sa objavilo vaginálne krvácanie deň po prvej dávke. Sekundárna mortalita sa pozorovala 1-2 dni neskôr. Údaje z celého plodového obdobia neexistujú.

Pri tomto druhu rekombinantných proteínov sa neočakáva mutagenita a karcinogenita a testovanie genotoxicity a karcinogenity nebolo potrebné.

Po intravenóznom, intraarteriálnom a paravenóznom podaní konečnej liekovej formy tenekteplázy sa nepozorovalo žiadne lokálne podráždenie krvných ciev.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Arginín
Koncentrovaná kyselina fosforečná
Polysorbát 20
Stopový zvyšok z výrobného procesu: gentamycín

6.2 Inkompatibility

Metalyse je inkompatibilná s infúznymi roztokmi glukózy.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti lieku zabaleného na predaj

3 roky

Rekonštituovaný roztok

Chemická a fyzikálna stabilita používaného lieku bola preukázaná na 24 hodín pri teplote 2-8 °C a 8 hodín pri teplote 30 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, používateľ je zodpovedný za dobu uchovávania používaného lieku a podmienky pred použitím, ktoré nemajú byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2-8 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie rekonštituovaného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Metalyse 5 000 (25 mg) jednotiek prášok na injekčný roztok

10 ml číra sklenená injekčná liekovka s obalenou (B2-44) sivou gumenou zátkou a krimpovacím viečkom naplnená práškom na injekčný roztok. Každá injekčná liekovka obsahuje 25 mg tenekteplázy.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Metalyse sa má rekonštituovať pridaním 5 ml sterilnej vody na injekcie do injekčnej liekovky obsahujúcej prášok na injekčný roztok pomocou ihly a injekčnej striekačky (nie sú obsahom balenia).

1. Odstráňte vyklápacie viečko z injekčnej liekovky.
2. Naplňte injekčnú striekačku 5 ml sterilnej vody na injekcie a prepichnete zátku injekčnej liekovky v strede ihlou.
3. Pridajte sterilnú vodu na injekcie do injekčnej liekovky stlačením piestu striekačky pomaly dole, aby sa zabránilo speneniu.
4. Injekčnú striekačku nechajte pripojenú k injekčnej liekovke a roztok rekonštituuje jemným krúžením.
5. Rekonštituovaný injekčný roztok je bezfarebný až svetložltý, číry roztok. Použiť sa môže len číry roztok bez častíc.
6. Bezprostredne pred podaním roztoku otočte injekčnú liekovku s ešte vždy nasadenou striekačkou tak, aby striekačka bola pod injekčnou liekovkou.
7. Preneste príslušný objem rekonštituovaného roztoku Metalyse do striekačky, podľa telesnej hmotnosti pacienta.

Katégoria telesnej hmotnosti pacienta (kg)	Objem rekonštituovaného roztoku (ml)	Tenektepláza (U)	Tenektepláza (mg)
< 60	3,0	3 000	15,0
≥ 60 až < 70	3,5	3 500	17,5
≥ 70 až < 80	4,0	4 000	20,0
≥ 80 až < 90	4,5	4 500	22,5
≥ 90	5,0	5 000	25,0

8. Už existujúci intravenózný katéter sa môže použiť len na podanie Metalyse v roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Do injekčného roztoku sa nemajú pridávať žiadne iné lieky.
9. Metalyse sa podáva pacientovi intravenózne v priebehu 5 až 10 sekúnd. Nesmie sa podávať s infúziou obsahujúcou glukózu, pretože Metalyse je nekompatibilná s roztokom glukózy.
10. Pre správne podanie sa má katéter po injekčnom podaní Metalyse prepláchnuť.
11. Nepoužitý rekonštituovaný roztok zlikvidujte.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/00/169/007

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. februára 2001

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. februára 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paríž
Francúzsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Metalyse 8 000 U (40 mg)
prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
tenektepláza

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 8 000 jednotiek (40 mg) tenekteplázy.
Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 8 ml rozpúšťadla.
Rekonštituovaný roztok obsahuje 1 000 jednotiek (5 mg) tenekteplázy v 1 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Prášok: arginín, koncentrovaná kyselina fosforečná, polysorbát 20
Stopový zvyšok z výrobného procesu: gentamycín
Rozpúšťadlo: voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

1 injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok
1 naplnená injekčná striekačka rozpúšťadla
1 sterilný adaptér injekčnej liekovky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie po rekonštitúcii v 8 ml rozpúšťadla

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Prosím dodržujte presne pokyny na použitie. Zanedbanie týchto pokynov môže viesť k tomu, že sa podá väčšia ako požadovaná dávka Metalyse.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávajúte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/00/169/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

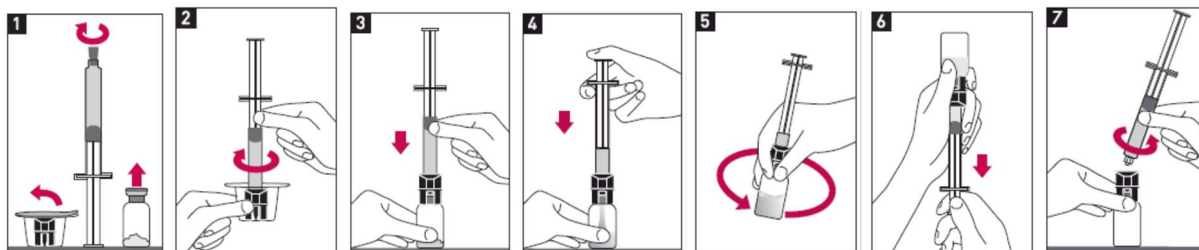
Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

Údaje, ktoré majú byť uvedené na vnútornej strane vonkajšieho obalu v podobe piktogramov

Pokyny na použitie



1 Otvorte vrch adaptéra injekčnej liekovky. Odstráňte kryt injekčnej striekačky. Odstráňte vyklápacie viečko z injekčnej liekovky.

2 Pevne naskrutkujte naplnenú injekčnú striekačku na adaptér injekčnej liekovky.

3 Prepichnete zátku injekčnej liekovky v strede hrotom adaptéra injekčnej liekovky.

4 Pridajte vodu na injekcie stlačením piestu striekačky pomaly dole, aby sa zabránilo speneniu.

- 5 Injekčnú striekačku nechajte pripojenú k injekčnej liekovke a roztok rekonštituuje jemným krúžením.
- 6 Otočte injekčnú liekovku/striekačku a preneste príslušný objem roztoku do striekačky podľa pokynov na dávkovanie.
- 7 Odskrutkujte striekačku z adaptéra injekčnej liekovky. Teraz je roztok pripravený na i.v. injekčný bolus.

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ETIKETA INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU

Metalyse 8 000 U (40 mg)
prášok na injekčný roztok
tenektepláza

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 8 000 jednotiek (40 mg) tenektaplázy.
Rekonštituovaný roztok obsahuje 1 000 jednotiek (5 mg) tenekteplázy na ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Arignín, koncentrovaná kyselina fosforečná, polysorbát 20
Stopový zvyšok z výrobného procesu: gentamycín

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok

1 injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

i.v. použitie po rekonštitúcii v 8 ml rozpúšťadla

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Uchovávajte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/00/169/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ETIKETA INJEKČNEJ STRIEKAČKY NA ROZPÚŠŤADLO**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Rozpúšťadlo pre Metalyse 8 000 U (40 mg) intravenózne použitie po rekonštitúcii

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

8 ml vody na injekcie

6. INÉ

Po rekonštitúcii pre pacientov s telesnou hmotnosťou (kg):

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Metalyse 10 000 U (50 mg)
prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
tenektepláza

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 10 000 jednotiek (50 mg) tenekteplázy.
Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 10 ml rozpúšťadla.
Rekonštituovaný roztok obsahuje 1 000 jednotiek (5 mg) tenekteplázy v 1 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Prášok: arginín, koncentrovaná kyselina fosforečná, polysorbát 20
Stopový zvyšok z výrobného procesu: gentamycín
Rozpúšťadlo: voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

1 injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok
1 naplnená injekčná striekačka rozpúšťadla
1 sterilný adaptér injekčnej liekovky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie po rekonštitúcii v 10 ml rozpúšťadla

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Prosím dodržujte presne pokyny na použitie. Zanedbanie týchto pokynov môže viesť k tomu, že sa podá väčšia ako požadovaná dávka Metalyse.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávajúce injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/00/169/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

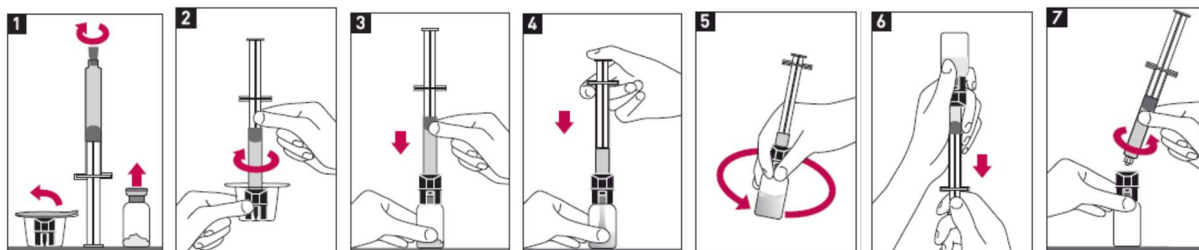
Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

Údaje, ktoré majú byť uvedené na vnútornej strane vonkajšieho obalu v podobe piktogramov

Pokyny na použitie



1 Otvorte vrch adaptéra injekčnej liekovky. Odstráňte kryt injekčnej striekačky. Odstráňte vyklápacie viečko z injekčnej liekovky.

2 Pevne naskrutkujte naplnenú injekčnú striekačku na adaptér injekčnej liekovky.

3 Prepichnete zátku injekčnej liekovky v strede hrotom adaptéra injekčnej liekovky.

4 Pridajte vodu na injekcie stlačením piestu striekačky pomaly dole, aby sa zabránilo speneniu.

- 5 Injekčnú striekačku nechajte pripojenú k injekčnej liekovke a roztok rekonštituuje jemným krúžením.
- 6 Otočte injekčnú liekovku/striekačku a preneste príslušný objem roztoku do striekačky podľa pokynov na dávkovanie.
- 7 Odskrutkujte striekačku z adaptéra injekčnej liekovky. Teraz je roztok pripravený na i.v. injekčný bolus.

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ETIKETA INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU

Metalyse 10 000 U (50 mg)
prášok na injekčný roztok
tenektepláza

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 10 000 jednotiek (50 mg) tenekteplázy.
Rekonštituovaný roztok obsahuje 1 000 jednotiek (5 mg) tenekteplázy v 1 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ariginín, koncentrovaná kyselina fosforečná, polysorbát 20
Stopový zvyšok z výrobného procesu: gentamycín

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok

1 injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

i.v. použitie po rekonštitúcii v 10 ml rozpúšťadla

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Uchovávajúte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/00/169/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ETIKETA INJEKČNEJ STRIEKAČKY NA ROZPÚŠŤADLO**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Rozpúšťadlo pre Metalyse 10 000 U (50 mg) intravenózne použitie po rekonštitúcii

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

10 ml vody na injekcie

6. INÉ

Po rekonštitúcii pre pacientov s telesnou hmotnosťou (kg):

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Metalyse 5 000 U (25 mg)
prášok na injekčný roztok
tenektepláza

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 5 000 jednotiek (25 mg) tenekteplázy a arignín, koncentrovanú kyselinu fosforečnú, polysorbát 20.
Rekonštituovaný roztok obsahuje 1 000 jednotiek (5 mg) tenekteplázy v 1 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Stopový zvyšok z výrobného procesu: gentamycín

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok

1 injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
i.v. použitie po rekonštitúcii v 5 ml sterilnej vody na injekcie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Prosím dodržujte presne pokyny na použitie. Zanedbanie týchto pokynov môže viesť k tomu, že sa podá väčšia ako požadovaná dávka Metalyse.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávajúte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/00/169/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ETIKETA INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Metalyse 5 000 U (25 mg)
prášok na injekčný roztok
tenektepláza

2. SPÔSOB PODÁVANIA

i.v. použitie po rekonštitúcii v 5 ml vody na injekcie

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok

6. INÉ

Uchovávajúť injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Metalyse 8 000 U (40 mg) prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok Metalyse 10 000 U (50 mg) prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok tenektepláza

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako dostanete tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Metalyse a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Metalyse
3. Ako sa Metalyse podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Metalyse
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Metalyse a na čo sa používa

Metalyse je prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Metalyse patrí do skupiny liekov nazývaných trombolitiká. Tieto lieky pomáhajú rozpúšťať krvné zrazeniny. Tenektepláza je rekombinantný fibrínovo-špecifický aktivátor plazminogénu.

Metalyse sa používa na liečenie infarktu myokardu (srdcové záchvaty) počas 6 hodín po nástupe príznakov a pomáha rozpúšťať krvné zrazeniny, ktoré sa vytvorili v krvných cievach srdca. To pomáha predchádzať poškodeniu spôsobenému srdcovými záchvatmi a ukázalo sa, že zachraňuje životy.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Metalyse

Váš lekár vám Metalyse nepredpíše ani nepodá

- keď sa u vás už predtým vyskytla náhla, život ohrozujúca alergická reakcia (ťažká precitlivenosť) na tenekteplázu, na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6) alebo na gentamycín (stopový zvyšok z výrobného procesu). Ak sa napriek tomu liečba s Metalyse považuje za nevyhnutnú, vybavenie na resuscitáciu musí byť v prípade potreby ihneď k dispozícii.
- keď máte alebo ste v poslednom čase mali chorobu, ktorá zvyšuje riziko krvácania, čo zahŕňa:
 - ❖ poruchu krvácania alebo tendenciu krvácania,
 - ❖ porážku (cerebrovaskulárnu príhodu),
 - ❖ veľmi vysoký, nekontrolovaný krvný tlak,
 - ❖ poranenie hlavy,
 - ❖ ťažkú chorobu pečene,
 - ❖ žalúdočný vred (peptický vred),
 - ❖ varikózne žily v pažeráku (ezofagové varixy),
 - ❖ abnormalitu krvných ciev (napr. aneuryzma),

- ❖ určité nádory,
 - ❖ zápal výstelky okolo srdca (perikarditída), zápal alebo infekciu srdcových chlopní (endokarditída),
 - ❖ demenciu.
- keď užívate tablety/kapsuly používané na „zriedenie“ krvi, ako sú deriváty kumarínu napríklad varfarín (antikoagulanciá),
 - keď máte zápal pankreasu (pankreatitídu),
 - keď ste v poslednom čase podstúpili väčšiu operáciu vrátane operácie mozgu alebo chrbtice,
 - keď ste za posledné dva týždne podstúpili srdcovo-pľúcnu resuscitáciu (hrudníková kompresia) trvajúcu viac ako 2 minúty.

Upozornenia a opatrenia

Váš lekár bude obzvlášť opatrný pri podávaní Metalyse

- ak ste mali nejakú alergickú reakciu, s výnimkou náhlej, život ohrozujúcej alergickej reakcie (ťažká precitlivenosť) na tenekteplázu, na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6) alebo na gentamycín (stopový zvyšok z výrobného procesu),
- ak máte vysoký krvný tlak,
- ak máte problémy s krvným obehom v mozgu (cerebrovaskulárne ochorenie),
- ak ste mali gastrointestinálne (črevné) alebo močovo-pohlavné krvácanie za posledných 10 dní (ktoré môže zapríčiniť krv v stolici alebo moči),
- ak máte chlopňovú chybu (napr. mitrálna stenóza) s abnormálnym srdcovým rytmom (napr. atriálna fibrilácia),
- ak ste dostali vnútro svalovú injekciu za posledné dva dni,
- ak máte vyše 75 rokov,
- ak vážite menej ako 60 kg,
- ak ste niekedy predtým dostali Metalyse.

Deti a dospievajúci

Neodporúča sa používať Metalyse u detí a dospievajúcich do 18 rokov.

Iné lieky a Metalyse

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám bude podaný tento liek.

3. Ako sa Metalyse podáva

Váš lekár vám na základe vašej telesnej hmotnosti vypočíta dávku Metalyse, a to podľa nasledovnej schémy:

Telesná hmotnosť (kg)	menej ako 60	60 až 70	70 až 80	80 až 90	nad 90
Metalyse (U)	6 000	7 000	8 000	9 000	10 000

Keď začnete pociťovať bolesť na hrudníku, váš lekár vám čo najskôr dá liek na prevenciu zrážania krvi ako prídavok k Metalyse.

Metalyse sa podáva ako jednorazová injekcia do žily a podáva ju lekár, ktorý má skúsenosti s použitím tohto typu lieku.

Váš lekár vám podá Metalyse čo najskôr po začiatku bolesti na hrudi v jednorazovej dávke.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Nižšie opísané vedľajšie účinky sa zaznamenali u ľudí, ktorým bola podaná Metalyse:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- krvácanie.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- krvácanie z miesta vpichu injekcie alebo punkcie,
- krvácanie z nosa,
- krvácanie z močovo-pohlavných orgánov (môžete zaznamenať krv v moči),
- tvorba modrín,
- krvácanie z tráviaceho traktu (napr. krvácanie zo žalúdka alebo čreva).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- nepravidelný srdcový rytmus (reperfúzne arytmie), niekedy spojený so srdcovou zástavou. Srdcová zástava môže byť život ohrozujúca.
- vnútorné krvácanie v brušnej dutine (retroperitoneálne krvácanie),
- krvácanie do mozgu. Mozgové alebo iné vážne príhody krvácania môžu mať za následok smrť alebo trvalú invaliditu.
- očné krvácanie.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- nízky tlak krvi (hypotenzia),
- krvácanie do pľúc,
- precitlivosť (anafylaktoidné reakcie), napr. vyrážka, žihľavka (urtikária), ťažkosti s dýchaním (bronchospazmus),
- krvácanie v oblasti okolo srdca (hemoperikardium),
- krvná zrazenina v pľúcach (pľúcna embólia) a v cievach ďalších orgánov (trombotická embolizácia).

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- tuková embólia (zrazeniny obsahujúce tuk),
- nevoľnosť,
- vracanie,
- zvýšená teplota tela (horúčka),
- transfúzia krvi v dôsledku krvácania.

Tak ako pri iných trombolitikách, nasledujúce príhody sa zaznamenali ako následok infarktu myokardu a/alebo podania trombolytík:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- nízky tlak krvi (hypotenzia),
- nepravidelný srdcový rytmus,
- bolesť na hrudi (angina pectoris).

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- ďalšia bolesť na hrudi/angína (opakovaná ischémia),
- srdcový záchvat,
- srdcové zlyhanie,
- šok v dôsledku zlyhania srdca,
- zápal výstelky okolo srdca,
- tekutina v pľúcach (pľúcny edém).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- srdcová zástava,
- problém so srdcovou chlopňou alebo srdcovou výstelkou (nedostatočnosť mitrálnej chlopne, perikardiálny výtok),
- krvná zrazenina v žilách (žilová trombóza),
- tekutina medzi srdcovou výstelkou a srdcom (tamponáda srdca),
- roztrhnutie srdcového svalu (myokardiálna ruptúra).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- krvná zrazenina v pľúcach (pľúcna embólia).

Tieto kardiovaskulárne príhody môžu byť život ohrozujúce a môžu spôsobiť smrť.

V prípade krvácania do mozgu sa zaznamenali príhody týkajúce sa nervového systému, napr. ospalosť (sommolencia), poruchy reči, čiastočné ochrnutie polovice tela (hemiparéza) a záchvaty (kŕče).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Metalyse

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuli po EXP.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Metalyse sa môže po rekonštitúcii uchovávať 24 hodín pri teplote 2-8 °C a 8 hodín pri teplote 30 °C.

Z mikrobiologických dôvodov však váš lekár zvyčajne použije rekonštituovaný injekčný roztok ihneď.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Metalyse obsahuje

- Liečivo je tenektepláza.
 - Každá injekčná liekovka obsahuje 8 000 jednotiek (40 mg) tenekteplázy. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 8 ml rozpúšťadla. Po rekonštitúcii v 8 ml rozpúšťadla každý ml obsahuje 1 000 U tenekteplázy.
- alebo
 - Každá injekčná liekovka obsahuje 10 000 jednotiek (50 mg) tenekteplázy. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 10 ml rozpúšťadla. Po rekonštitúcii v 10 ml rozpúšťadla každý ml obsahuje 1 000 U tenekteplázy.
- Ďalšie zložky sú: arginín, koncentrovaná kyselina fosforečná a polysorbát 20.
- Rozpúšťadlom je voda na injekcie.
- Obsahuje gentamycín ako stopový zvyšok z výrobného procesu.

Ako vyzerá Metalyse a obsah balenia

Škatuľa obsahuje:

- jednu injekčnú liekovku s lyofilizovaným práškom obsahujúcu 40 mg tenekteplázy, jednu naplnenú injekčnú striekačku s 8 ml rozpúšťadla pripravenú na použitie a jeden adaptér injekčnej liekovky
- alebo
- jednu injekčnú liekovku s lyofilizovaným práškom obsahujúcu 50 mg tenekteplázy, jednu naplnenú injekčnú striekačku s 10 ml rozpúšťadla pripravenú na použitie a jeden adaptér injekčnej liekovky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Výrobca

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paríž
Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Písomná informácia pre používateľa

Metalyse 5 000 U (25 mg) prášok na injekčný roztok tenektepláza

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako dostanete tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Metalyse a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Metalyse
3. Ako sa Metalyse podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Metalyse
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Metalyse a na čo sa používa

Metalyse je prášok na injekčný roztok.

Metalyse patrí do skupiny liekov nazývaných trombolitiká. Tieto lieky pomáhajú rozpúšťať krvné zrazeniny. Tenektepláza je rekombinantný fibrínovo-špecifický aktivátor plazminogénu.

Metalyse sa používa u dospelých na liečenie porážky spôsobenej krvnou zrazeninou v tepne mozgu (ischemická náhla cievna mozgová príhoda), keď ubehlo menej ako 4,5 hodiny, odkedy ste boli bez príznakov vašej aktuálnej porážky.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Metalyse

Váš lekár vám Metalyse nepredpíše ani nepodá

- keď sa u vás už predtým vyskytla náhla, život ohrozujúca alergická reakcia (ťažká precitlivenosť) na tenekteplázu, na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6) alebo na gentamycín (stopový zvyšok z výrobného procesu). Ak sa napriek tomu liečba s Metalyse považuje za nevyhnutnú, vybavenie na resuscitáciu musí byť v prípade potreby ihneď k dispozícii.
- keď máte alebo ste v poslednom čase mali chorobu, ktorá zvyšuje riziko krvácania, čo zahŕňa:
 - ❖ poruchu krvácania alebo tendenciu krvácania,
 - ❖ veľmi vysoký, nekontrolovaný krvný tlak,
 - ❖ poranenie hlavy,
 - ❖ zápal výstelky okolo srdca (perikarditída), zápal alebo infekciu srdcových chlopní (endokarditída),
 - ❖ ťažkú chorobu pečene,
 - ❖ varikózne žily v pažeráku (ezofagové varixy),
 - ❖ žalúdočný vred (peptický vred),
 - ❖ abnormalitu krvných ciev (napr. aneurizma),
 - ❖ určité nádory,

- ❖ krvácanie v mozgu alebo lebke.
- keď užívate tablety/kapsuly používané na „zriedenie“ krvi (antikoagulancia), ak príslušné testy nepotvrdili neprítomnosť klinicky významnej aktivity takýchto liekov,
- keď máte veľmi ťažkú porážku,
- keď máte len miene príznaky porážky,
- keď sa príznaky pred podaním Metalyse rýchlo zlepšujú,
- keď sa u vás príznaky začali pred viac ako 4,5 hodinami alebo ak je možné, že sa príznaky začali pred viac ako 4,5 hodinami, keďže neviete, kedy naozaj začali,
- keď ste mali na začiatku porážky kŕče,
- keď je váš tromboplastínový čas (krvný test na zobrazenie toho, ako dobre sa zráža vaša krv) abnormálny. Tento test môže byť abnormálny, ak ste za posledných 48 hodín dostali heparín (liek na „zriedenie“ krvi).
- keď máte cukrovku a už ste predtým prekonali porážku,
- keď ste mali porážku za posledné tri mesiace,
- keď máte veľmi nízky počet krvných doštičiek (trombocytov) v krvi,
- keď máte veľmi vysoký krvný tlak (nad 185/110), ktorý je možné znížiť len injekčným podaním liekov,
- ak je množstvo cukru (glukózy) vo vašej krvi veľmi nízke (pod 50 mg/dl) alebo veľmi vysoké (nad 400 mg/dl),
- keď ste v poslednom čase podstúpili väčšiu operáciu vrátane operácie mozgu alebo chrbtice,
- keď ste v poslednom čase podstúpili biopsiu (postup na získanie vzorky tkaniva),
- keď ste za posledné dva týždne podstúpili srdcovo-pľúcnu resuscitáciu (hrudníková kompresia) trvajúcu viac ako 2 minúty,
- keď máte zápal pankreasu (pankreatitídu).

Upozornenia a opatrenia

Váš lekár bude obzvlášť opatrný pri podávaní Metalyse

- ak ste mali nejakú alergickú reakciu, s výnimkou náhlej, život ohrozujúcej alergickej reakcie (ťažká precitlivenosť) na tenekteplázu, na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6) alebo na gentamycín (stopový zvyšok z výrobného procesu),
- ak máte alebo ste v poslednom čase mali akékoľvek iný stav, ktorý zvyšuje u vás riziko krvácania, ako je:
 - vnútro svalová injekcia,
 - malé poranenie ako napr. punkcia veľkej cievy alebo externá masáž srdca,
 - ak vážite menej ako 60 kg,
- ak ste starší ako 80 rokov môžete mať horší výsledok nezávisle od liečby s Metalyse. Všeobecný pomer prínosu a rizika Metalyse u pacientov starších ako 80 rokov je však pozitívny a vek samotný nie je zábranou pre liečbu s Metalyse.
- ak ste niekedy predtým dostali Metalyse.

Deti a dospievajúci

Neodporúča sa používať Metalyse u detí a dospievajúcich do 18 rokov.

Iné lieky a Metalyse

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je obzvlášť dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali:

- akékoľvek lieky na „zriedenie“ krvi,
- určité lieky používané na liečbu vysokého krvného tlaku (inhibítory ACE).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám bude podaný tento liek.

3. Ako sa Metalyse podáva

Váš lekár vám na základe vašej telesnej hmotnosti vypočíta dávku Metalyse, a to podľa nasledovnej schémy:

Telesná hmotnosť (kg)	menej ako 60	60 až 70	70 až 80	80 až 90	nad 90
Metalyse (U)	3 000	3 5000	4 000	4 5000	5 000

Metalyse sa podáva ako jednorazová injekcia do žily a podáva ju lekár, ktorý má skúsenosti s použitím tohto typu lieku.

Váš lekár vám podá Metalyse čo najskôr po začiatku porážky v jednorazovej dávke.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Nižšie opísané vedľajšie účinky sa zaznamenali u ľudí, ktorým bola podaná Metalyse:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- krvácanie,
- krvácanie do mozgu. Mozgové alebo iné vážne príhody krvácania môžu mať za následok smrť alebo trvalú invaliditu.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- krvácanie z miesta vpichu injekcie alebo punkcie,
- krvácanie z nosa,
- krvácanie z močovo-pohlavných orgánov (môžete zaznamenať krv v moči),
- tvorba modrín,
- krvácanie z tráviaceho traktu (napr. krvácanie zo žalúdka alebo čreva).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- vnútorné krvácanie v brušnej dutine (retroperitoneálne krvácanie),
- očné krvácanie.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- nízky tlak krvi (hypotenzia),
- krvácanie do pľúc,
- precitlivosť (anafylaktoidné reakcie), napr. vyrážka, žihľavka (urtikária), ťažkosti s dýchaním (bronchospazmus),
- krvácanie v oblasti okolo srdca (hemoperikardium),
- krvná zrazenina v pľúcach (pľúcna embólia) a v cievach ďalších orgánov (trombotická embolizácia).

Neznáme (častotť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- tuková embólia (zrazeniny obsahujúce tuk),
- nevoľnosť,
- vracanie,
- zvýšená teplota tela (horúčka),
- transfúzia krvi v dôsledku krvácania.

V prípade krvácania do mozgu sa zaznamenali príhody týkajúce sa nervového systému, napr. ospalosť (somnia), poruchy reči, čiastočné ochrnutie polovice tela (hemiparéza) a záchvaty (kŕče).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Metalyse

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuli po EXP.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Metalyse sa môže po rekonštitúcii uchovávať 24 hodín pri teplote 2-8 °C a 8 hodín pri teplote 30 °C. Z mikrobiologických dôvodov však váš lekár zvyčajne použije rekonštituovaný injekčný roztok ihneď.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Metalyse obsahuje

- Liečivo je tenektepláza.
 - Každá injekčná liekovka obsahuje 5 000 jednotiek (25 mg) tenekteplázy. Po rekonštitúcii v 5 ml vody na injekcie obsahuje každý ml 1 000 U tenekteplázy.
- Ďalšie zložky sú: arginín, koncentrovaná kyselina fosforečná a polysorbát 20.
- Obsahuje gentamycín ako stopový zvyšok z výrobného procesu.

Ako vyzerá Metalyse a obsah balenia

Škatuľa obsahuje jednu injekčnú liekovku s lyofilizovaným práškom obsahujúcu 25 mg tenekteplázy.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Výrobca

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paríž
Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.