

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metalyse 6000 j. Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Metalyse 6000 j.

1 fiolka zawiera 6000 j. (30 mg) tenekteplazy.

1 napełniona strzykawka zawiera 6 ml wody do wstrzykiwań.

Po rozpuszczeniu proszku roztwór zawiera 1 000 j. (5 mg) tenekteplazy w 1 ml.

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek ma kolor od białego do prawie białego. Produkt po rekonstytucji jest przejrzysty i bezbarwny do bladożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Leczenie produktem Metalyse należy rozpocząć jak najszybciej od momentu wystąpienia objawów.

Metalyse należy dawkować w zależności od masy ciała, przy czym maksymalna dawka wynosi 10 000 j. (50 mg tenekteplazy). Objętość roztworu potrzebną do uzyskania prawidłowej dawki można obliczyć w oparciu o następujący schemat:

Podział pacjentów wg masy ciała (kg)	Tenekteplaza (j.)	Tenekteplaza (mg)	Odpowiednia objętość gotowego roztworu (ml)
< 60	6 000	30	6
≥ 60 do < 70	7 000	35	7
≥ 70 do < 80	8 000	40	8
≥ 80 do < 90	9 000	45	9
≥ 90	10 000	50	10
Więcej informacji patrz punkt 6.6: Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania			

Wymaganą dawkę należy podać w całości dożylnie (bolus) w ciągu około 10 sekund.

Podłączoną wcześniej kroplówkę można wykorzystać do podawania Metalyse tylko w 0,9% roztworze chlorku sodu. W połączeniu Metalyse z roztworami glukozy występuje niezgodność.

Do roztworu przygotowanego do wstrzykiwań nie należy dodawać innych produktów leczniczych.

Populacja pediatryczna

Nie zaleca się stosowania produktu Metalyse u dzieci (poniżej 18 lat), ponieważ w chwili obecnej nie ma wystarczających danych o bezpieczeństwie stosowania oraz skuteczności.

Leczenie wspomagające

Wspomagające leczenie przeciwzakrzepowe lekami hamującymi agregację płytek i lekami przeciwzakrzepowymi powinno być stosowane zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi leczenia pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST.

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Produktu Metalyse nie należy stosować w przypadku pacjentów, u których występowała wcześniej reakcja anafilaktyczna (tj. zagrażająca życiu) na którykolwiek składnik produktu (tj. tenekteplazę lub którąkolwiek substancję pomocniczą) lub na gentamycynę (śladowa pozostałość z procesu wytwarzania). Jeżeli leczenie produktem Metalyse jest mimo tego uznane za konieczne, należy zapewnić natychmiastowy dostęp do sprzętu do resuscytacji w razie zaistnienia takiej potrzeby.

Ponadto, produkt Metalyse jest przeciwwskazany w następujących przypadkach, ponieważ leczenie trombolityczne pociąga za sobą zwiększone ryzyko krwawienia:

- Znaczące krwawienia występujące aktualnie lub w okresie ostatnich 6 miesięcy
- Jednoczesne leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (INR>1,3)
- Uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie (np. nowotwór, tętniak, operacje wewnątrzczaszkowe lub dotyczące rdzenia kręgowego)
- Znana skaza krwotoczna
- Ciężkie niekontrolowane nadciśnienie tętnicze
- Poważny zabieg chirurgiczny, biopsja narządu miękkiego lub znaczący uraz w okresie ostatnich 2 miesięcy (w tym wszelkie urazy związane z obecnym ostrym zawałem serca)
- Niedawny uraz głowy lub czaszki
- Przedłużona reanimacja krążeniowo-oddechowa (> 2 minuty) w okresie ostatnich 2 tygodni

- Ostre zapalenie osierdzia i(lub) podostre bakteryjne zapalenie wsierdzia
- Ostre zapalenie trzustki
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby, w tym niewydolność wątroby, marskość, nadciśnienie wrotne (żylaki przełyku) i czynne zapalenie wątroby
- Czynna choroba wrzodowa żołądka lub jelit
- Tętniak oraz wady tętniczo-żylne
- Nowotwór ze zwiększonym ryzykiem krwawienia
- Udar krwotoczny lub udar nieznanego pochodzenia w wywiadzie
- Udar niedokrwienny lub przemijający napad niedokrwienny w ciągu 6 ostatnich miesięcy w wywiadzie
- Demencja

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krwawienie

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

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

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

W następujących przypadkach należy starannie rozważyć celowość zastosowania produktu Metalyse, biorąc pod uwagę oczekiwane korzyści i potencjalne ryzyko:

- Ciśnienie skurczowe > 160 mm Hg
- Choroby naczyń mózgowych
- Świeże krwawienie w układzie żołądkowo-jelitowym lub moczowo-płciowym (w ciągu ostatnich 10 dni)
- Wysokie prawdopodobieństwo skrzepliny w lewej części serca, np. zwężenie zastawki dwudzielnej z migotaniem przedsionków
- Niedawno wykonane wstrzyknięcie domięśniowe (w ciągu ostatnich 2 dni)
- Zaawansowany wiek, tzn. powyżej 75 lat
- Niska masa ciała < 60 kg

Zaburzenia rytmu

Działanie trombolityczne w naczyniach wieńcowych może wywołać zaburzenia rytmu związane z przywróceniem perfuzji. Zaleca się, aby podczas stosowania Metalyse była zapewniona możliwość leczenia antyarytmicznego bradykardii i(lub) tachyarytmii komorowej (rozrusznik, defibrylator).

Antagoniści glikoproteiny IIb/IIIa

Równoczesne stosowanie antagonistów GPIIb/IIIa zwiększa ryzyko krwawienia.

Nadwrażliwość/Powtórne zastosowanie leku

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

Przezskórna Interwencja Wieńcowa (PCI, ang. Percutaneous Coronary Intervention)

Jeżeli, zgodnie z aktualnymi wytycznymi leczenia zawału mięśnia serca, pacjent będzie poddany PCI, produkt Metalyse nie powinien być podawany, zgodnie z wynikami badania ASSENT-4 PCI (patrz punkt 5.1).

Populacja pediatryczna

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących oddziaływania między produktem Metalyse a innymi lekami stosowanymi u pacjentów z ostrym zawałem serca. Jednakże analiza danych pochodzących od ponad 12 000 pacjentów leczonych w badaniach klinicznych fazy I, II i III nie ujawniła klinicznie znaczących interakcji w przypadku podawania produktu Metalyse razem z lekami powszechnie stosowanymi u pacjentów z ostrym zawałem serca.

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

Równoczesne stosowanie antagonistów GPIIb/IIIa zwiększa ryzyko krwawienia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania tenekteplazy u kobiet w ciąży. Jako, że badania na zwierzętach (patrz także punkt 5.3) wykazały, że istnieje duże ryzyko krwawienia z dróg rodnych, przypuszczalnie z łożyska, oraz utraty ciąży, należy ocenić czy oczekiwane korzyści leczenia przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie ma danych dotyczących wydzielania tenekteplazy do mleka matki. Mleko matki nie powinno być używane w ciągu pierwszych 24 godzin po leczeniu trombolitycznym.

Płodność

Nie przeprowadzono przedklinicznych badań wpływu tenekteplazy na płodność. W przedklinicznych badaniach toksyczności tenekteplazy po podaniu wielokrotnym, badania histopatologiczne nie wykryły żadnego wpływu na męskie organy rozrodcze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieistotny.

4.8 Działania niepożądane

Podobnie jak w przypadku innych leków trombolitycznych, najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z zastosowaniem tenekteplazy jest krwawienie. Zwykle jest to krwawienie powierzchowne w miejscu wkłucia. Często obserwuje się wybroczyny, które jednak nie wymagają specjalnych zabiegów. Śmierć lub trwałe kalectwo nastąpiły u pacjentów z przebytym udarem (włączając krwawienie wewnątrzczaszkowe) i innymi poważnymi przypadkami krwawienia.

Niżej wymienione działania niepożądane są sklasyfikowane według częstości występowania oraz układów narządowych. Częstość występowania zdefiniowano następująco: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), Bardzo rzadko ($< 1/10000$), Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 przedstawia częstość występowania działań niepożądanych.

Układ narządowy	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcja rzekomoanafilaktyczna (w tym wysypka, pokrzywka, skurcz oskrzeli, obrzęk krtani)
Zaburzenia układu nerwowego	
Niezbyt często	Krwotok wewnątrzczaszkowy (np. wylew krwi do mózgu, krwiak śródmózgowy, udar krwotoczny, ukrwotoczenie, krwiak śródczaszkowy, krwiak podpajęczynówkowy), w tym objawy towarzyszące takie jak: senność, utrata mowy, niedowład połowiczny, drgawki
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Krwotok w obrębie oka
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Istnieje ścisły związek czasowy pomiędzy podawaniem tenekteplazy i występowaniem poreperfuzyjnych zaburzeń rytmu (takich jak asystolia, przyspieszony rytm komorowy, arytmia, ekstrasystolia, migotanie przedsionków, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia do blok przedsionkowo-komorowy zupełny, bradykardia, tachykardia, arytmia komorowa, migotanie komór, tachykardia komorowa). Poreperfuzyjne zaburzenia rytmu mogą prowadzić do zatrzymania akcji serca, mogą zagrażać życiu i wymagać stosowania konwencjonalnych leków przeciwarrytmicznych.
Rzadko	Wylewy krwawe w worku osierdziowym
Zaburzenia nacyniowe	
Bardzo często	Krwotok
Rzadko	Zatorowość (zator materiałem zakrzepowym)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Krwawienie z nosa
Rzadko	Krwotok płucny
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Krwotok żołądkowo-jelitowy (np. krwotok żołądkowy, krwawienie z wrzodu żołądka, krwotok odbytniczy, krwiste wymioty, smółowate stolce, krwotok z jamy ustnej)
Niezbyt często	Krwotok zaotrzewnowy (np. krwiak zaotrzewnowy)
Nieznana	Nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wybroczyny
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Krwawienie w drogach moczowo-płciowych (np. krwimocz, krwawienie z dróg moczowych)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Krwawienie w miejscu wykonania zastrzyku, krwawienie w miejscu wykonania punkcji
Badania diagnostyczne	
Rzadko	Obniżone ciśnienie krwi
Nieznana	Podwyższona temperatura ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Nieznana	Zator tłuszczowy, który może prowadzić do następstw w dotkniętych nim narządach

Tak jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, zanotowano następujące działania niepożądane jako następstwo zawału mięśnia sercowego i(lub) stosowania leków przeciwzakrzepowych:

- bardzo często ($>1/10$): obniżenie ciśnienia, zaburzenia rytmu i częstości akcji serca, dławica piersiowa
- często ($>1/100$, $<1/10$): nawracające niedokrwienie, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, wstrząs kardiogeny, zapalenie osierdzia, obrzęk płuc
- niezbyt często ($>1/1\ 000$, $<1/100$): zatrzymanie serca, niedomykalność zastawki dwudzielnej, wysięk w osierdziu, zakrzepica naczyń, tamponada serca, pęknięcie mięśnia serca
- rzadko ($>1/10\ 000$, $<1/1\ 000$): zatorowość płucna

Te działania niepożądane sercowo-naczyniowe mogą być groźne dla życia i doprowadzić do śmierci.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania może wystąpić zwiększone ryzyko krwawienia. W razie poważnego i przedłużającego się krwawienia może być konieczne leczenie substytucyjne (osocze, płytki), patrz także punkt 4.4.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwzakrzepowe, kod ATC: B01A D11

Mechanizm działania

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

Efekty farmakodynamiczne

Po podaniu tenekteplazy obserwowano przebiegające w sposób zależny od dawki zużycie α 2-antyplazminy (inhibitor plazminy w fazie płynnej) i związany z tym wzrost systemowego wytwarzania plazminy. Obserwacja ta jest zgodna z zamierzonym efektem w postaci aktywacji plazminogenu. W badaniach porównawczych u pacjentów leczonych maksymalną dawką tenekteplazy (10 000 j., co odpowiada dawce 50 mg) obserwowany spadek poziomu fibrynogenu wynosił mniej niż 15%, a spadek poziomu plazminogenu mniej niż 25%, podczas gdy zastosowanie alteplazy powodowało obniżenie poziomu fibrynogenu i plazminogenu o około 50%. Nie stwierdzono wytwarzania przeciwciał w ilości klinicznie istotnej w okresie 30 dni.

Efekty kliniczne

Angiograficzne badania drożności w fazie I i II sugerują, że tenekteplaza podawana w formie pojedynczej dawki dożylniej (bolusa) jest skuteczna w rozpuszczaniu zakrzepów w tętnicy związanej z ogniskiem zawałowym u osób z ostrym zawałem serca, przy czym działanie to jest zależne od wielkości dawki.

Zakrojone na dużą skalę badania umieralności (ASSENT II), obejmujące około 17 000 pacjentów wykazały, że jeśli chodzi o zmniejszanie współczynnika zgonów, tenekteplaza charakteryzuje się taką samą skutecznością terapeutyczną, co alteplaza (6,2% dla obu typów leczenia, po 30 dniach) oraz, że zastosowanie tenekteplazy wiąże się ze znacząco niższą częstością występowania krwawień innych niż wewnątrzczaszkowe (26,4% w stosunku do 28,9%, $p = 0,0003$). Pociąga to za sobą znaczące zmniejszenie konieczności wykonywania transfuzji (4,3% w stosunku do 5,5%, $p = 0,0002$). Krwawienie wewnątrzczaszkowe występowało z częstością 0,93% i 0,94%, odpowiednio dla tenekteplazy i alteplazy.

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

Badanie ASSENT-4 PCI zostało zaprojektowane w taki sposób, aby wykazać, czy u 4000 pacjentów z rozległym zawałem mięśnia sercowego, leczonych wstępnie tenekteplazą w pełnej dawce oraz towarzyszącym pojedynczym bolusem do 4000 jednostek niefrakcjonowanej heparyny podanym bezpośrednio przed PCI, która miała być wykonana w ciągu 60 do 180 minut, prowadzi do lepszych wyników leczenia niż sam zabieg PCI. Badanie zakończono przedwcześnie w grupie liczącej 1667 zrandomizowanych pacjentów ze względu na wyższą śmiertelność w grupie pacjentów, którym przed wykonaniem zabiegu PCI podano tenekteplazę. Wystąpienie pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego w postaci zgonu, wstrząsu kardiogenego lub zastoinowej niewydolności krążenia w ciągu 90 dni, było znacząco częstsze w grupie otrzymującej tenekteplazę według schematu zastosowanego w badaniu, w którym rutynowo bezpośrednio po podaniu leku wykonany był zabieg PCI, tj. 18,6% (151/810), w porównaniu z 13,4 % (110/819) w grupie, u której był wykonywany jedynie zabieg PCI, $p=0,0045$. Ta znacząca różnica w występowaniu po 90 dniach pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego pomiędzy grupami była widoczna już w trakcie hospitalizacji oraz po 30 dniach.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tenekteplaza jest rekombinowanym białkiem przeznaczonym do podawania dożylnego, którego działanie polega na aktywacji plazminogenu. Tenekteplaza usuwana jest z krążenia poprzez wiązanie ze swoistymi receptorami w wątrobie, a następnie rozkład do niewielkich peptydów. Wiązanie z receptorami w wątrobie jest jednak mniejsze niż w przypadku natywnego t-PA, co powoduje wydłużenie okresu półtrwania. Dane dotyczące dystrybucji tkankowej i eliminacji uzyskano w oparciu o badania przy użyciu tenekteplazy znakowanej izotopem u szczurów. Tenekteplaza gromadzi się głównie w wątrobie. Nie wiadomo czy i w jakim stopniu tenekteplaza wiąże się z białkami osocza u człowieka.

Po jednorazowym podaniu dożylnym tenekteplazy w formie bolusa u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego, antygen tenekteplazy podlega dwufazowej eliminacji z osocza. Klirens tenekteplazy nie wykazuje zależności od dawki w przedziale dawek leczniczych. Początkowy okres półtrwania o przeważającym znaczeniu wynosi $24 \pm 5,5$ (średnia $\pm$ SD) min., czyli 5-krotnie dłużej niż dla natywnego t-PA. Końcowy okres półtrwania wynosi 129 ± 87 min., a klirens osoczowy równa się 119 ± 49 ml/min.

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

Nie jest znany wpływ zaburzeń czynności nerek i wątroby na farmakokinetykę tenekteplazy. Nie ma doświadczenia z dostosowywaniem dawki tenekteplazy u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności

nerek i wątroby. Jednakże dane z badań na zwierzętach wskazują, że nie należy oczekiwać wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Biorąc pod uwagę wskazania i sposób podawania leku w formie pojedynczej dawki u ludzi, badania toksycznego działania na procesy rozrodcze prowadzono na królikach, uważanych za gatunek szczególnie wrażliwy. Tenekteplaza podawana w okresie środkowozarodkowym powodowała śmierć całego miotu. Podawana w okresie środkowo- i późnozarodkowym powodowała krwawienie z narządów rodnych ciężarnych samic drugiego dnia po podaniu pierwszej dawki. Wtórne zgony obserwowano 1-2 dni później. Brak danych z okresu płodowego.

W przypadku białek rekombinowanych tej klasy nie przewiduje się działania mutagennego lub rakotwórczego, w związku z czym stosowne badania nie są konieczne.

Nie zaobserwowano miejscowego podrażnienia naczyń po dożylnym, dotętnicznym lub okołożylnym podaniu gotowej postaci leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

L-arginina
Kwas fosforowy
Polisorbat 20.

Rozpuszczalnik:

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Metalyse nie może być podawana z roztworami glukozy.

6.3 Okres ważności

Okres ważności w opakowaniu przeznaczonym do sprzedaży
2 lata

Przygotowany roztwór

Przedstawiono dane trwałości roztworu pod względem właściwości fizycznych i chemicznych w trakcie użytkowania w okresie 24 godzin w temperaturze 2-8°C i 8 godzin w temperaturze 30°C.

Ze względów mikrobiologicznych, produkt powinien być używany bezpośrednio po przygotowaniu. Jeżeli roztwór nie jest używany bezpośrednio po przygotowaniu, czas i warunki przechowywania ustala użytkownik na własną odpowiedzialność; nie powinien być jednakże przechowywany dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2-8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 30°C.

Pojemnik należy przechowywać w zewnętrznym, tekturowym pudełku.

Wskazówki dotyczące warunków przechowywania przygotowanego produktu leczniczego podano w punkcie 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I o pojemności 20 ml, zamknięta powlekanym (B2-42), szarym gumowym korkiem i nakrętką, wypełniona proszkiem.

Plastikowa strzykawka o pojemności 10 ml zawierająca 6 ml wody do wstrzykiwań jako rozpuszczalnik.

Sterylny łącznik fiolki (vial-adapter).

Sterylna igła jednorazowego użytku.

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

Metalyse należy przygotować dodając całkowitą objętość wody do wstrzykiwań z napełnionej fabrycznie strzykawki do fiolki zawierającej proszek.

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

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

2. Sprawdzić czy nakrętka fiolki jest nienaruszona.
3. Zdjąć nakrętkę z fiolki.
4. Zdjąć nasadkę ze strzykawki. Natychmiast połączyć napełnioną wodą strzykawkę z łącznikiem fiolki przez dociśnięcie strzykawki do dołu i przebić korek fiolki za pomocą kolca w łączniku.
5. Wprowadzić wodę do wstrzykiwań do fiolki powoli wciskając tłok strzykawki tak, aby nie dopuścić do powstawania piany.
6. Rozpuścić proszek w wodzie delikatnie mieszając.
7. Gotowy produkt jest klarownym roztworem, bezbarwnym do bladożółtego. Należy stosować wyłącznie przejrzysty roztwór, bez cząstek osadu.
8. Bezpośrednio przed podaniem roztworu należy odwrócić fiolkę z dołączoną strzykawką tak, aby strzykawka znalazła się pod fiolką.

9. Wprowadzić do strzykawki odpowiednią objętość przygotowanego roztworu Metalyse, stosownie do masy ciała pacjenta.
10. Odłączyć strzykawkę od łącznika fiolki.
11. Produkt Metalyse należy podawać dożylnie przez około 10 sekund. Nie należy podawać w kroplówce zawierającej glukozę.
12. Niewykorzystany roztwór należy usunąć.

Proszek można rozpuścić wykorzystując igłę, która jest w opakowaniu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim/Rhein
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/169/004

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metalyse 8000 j. Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Metalyse 8000 j.

1 fiolka zawiera 8000 j. (40 mg) tenekteplazy.

1 napełniona strzykawka zawiera 8 ml wody do wstrzykiwań.

Po rozpuszczeniu proszku roztwór zawiera 1 000 j. (5 mg) tenekteplazy w 1 ml.

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek ma kolor od białego do prawie białego. Produkt po rekonstytucji jest przejrzysty i bezbarwny do bładożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Metalyse jest wskazany u dorosłychw leczeniu trombolitycznym ostrego zawału mięśnia sercowego z przetrwałym uniesieniem odcinka ST lub świeżym blokiem lewej odnogi pęczka Hisa. Leczenie należy rozpocząć w ciągu 6 godzin od momentu wystąpienia objawów ostrego zawału mięśnia sercowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Leczenie produktem Metalyse należy rozpocząć jak najszybciej od momentu wystąpienia objawów.

Metalyse należy dawkować w zależności od masy ciała, przy czym maksymalna dawka wynosi 10 000 j. (50 mg tenekteplazy). Objętość roztworu potrzebną do uzyskania prawidłowej dawki można obliczyć w oparciu o następujący schemat:

Podział pacjentów wg masy ciała (kg)	Tenekteplaza (j.)	Tenekteplaza (mg)	Odpowiednia objętość gotowego roztworu (ml)
< 60	6 000	30	6
≥ 60 do < 70	7 000	35	7
≥ 70 do < 80	8 000	40	8
≥ 80 do < 90	9 000	45	9
≥ 90	10 000	50	10
Więcej informacji patrz punkt 6.6: Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania			

Wymaganą dawkę należy podać w całości dożylnie (bolus) w ciągu około 10 sekund.

Podłączoną wcześniej kroplówkę można wykorzystać do podawania Metalyse tylko w 0,9 % roztworze chlorku sodu. W połączeniu Metalyse z roztworami glukozy występuje niezgodność.

Do roztworu przygotowanego do wstrzykiwań nie należy dodawać innych produktów leczniczych.

Populacja pediatryczna

Nie zaleca się stosowania produktu Metalyse u dzieci (poniżej 18 lat), ponieważ w chwili obecnej nie ma wystarczających danych o bezpieczeństwie stosowania oraz skuteczności.

Leczenie wspomagające

Wspomagające leczenie przeciwzakrzepowe lekami hamującymi agregację płytek i lekami przeciwzakrzepowymi powinno być stosowane zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi leczenia pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST.

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Produktu Metalyse nie należy stosować w przypadku pacjentów, u których występowała wcześniej reakcja anafilaktyczna (tj. zagrażająca życiu) na którykolwiek składnik produktu (tj. tenekteplazę lub którąkolwiek substancję pomocniczą) lub na gentamycynę (śladowa pozostałość z procesu wytwarzania). Jeżeli leczenie produktem Metalyse jest mimo tego uznane za konieczne, należy zapewnić natychmiastowy dostęp do sprzętu do resuscytacji w razie zaistnienia takiej potrzeby.

Ponadto, produkt Metalyse jest przeciwwskazany w następujących przypadkach, ponieważ leczenie trombolityczne pociąga za sobą zwiększone ryzyko krwawienia:

- Znaczące krwawienia występujące aktualnie lub w okresie ostatnich 6 miesięcy
- Jednoczesne leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (INR>1,3)
- Uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie (np. nowotwór, tętniak, operacje wewnątrzczaszkowe lub dotyczące rdzenia kręgowego)
- Znana skaza krwotoczna
- Ciężkie niekontrolowane nadciśnienie tętnicze
- Poważny zabieg chirurgiczny, biopsja narządu miękkiego lub znaczący uraz w okresie ostatnich 2 miesięcy (w tym wszelkie urazy związane z obecnym ostrym zawałem serca)
- Niedawny uraz głowy lub czaszki
- Przedłużona reanimacja krążeniowo-oddechowa (> 2 minuty) w okresie ostatnich 2 tygodni

- Ostre zapalenie osierdzia i(lub) podostre bakteryjne zapalenie wsierdzia
- Ostre zapalenie trzustki
- Znaczne upośledzenie czynności wątroby, w tym niewydolność wątroby, marskość, nadciśnienie wrotne (żylaki przełyku) i czynne zapalenie wątroby
- Czynna choroba wrzodowa żołądka lub jelit
- Tętniak oraz wady tętniczo-żylne
- Nowotwór ze zwiększonym ryzykiem krwawienia
- Udar krwotoczny lub udar nieznanego pochodzenia w wywiadzie
- Udar niedokrwienny lub przemijający napad niedokrwienny w ciągu 6 ostatnich miesięcy w wywiadzie
- Demencja

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krwawienie

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

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

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

W następujących przypadkach należy starannie rozważyć celowość zastosowania produktu Metalyse, biorąc pod uwagę oczekiwane korzyści i potencjalne ryzyko:

- Ciśnienie skurczowe > 160 mm Hg
- Choroby naczyń mózgowych
- Świeże krwawienie w układzie żołądkowo-jelitowym lub moczowo-płciowym (w ciągu ostatnich 10 dni)
- Wysokie prawdopodobieństwo skrzepliny w lewej części serca, np. zwężenie zastawki dwudzielnej z migotaniem przedsionków
- Niedawno wykonane wstrzyknięcie domięśniowe (w ciągu ostatnich 2 dni)
- Zaawansowany wiek, tzn. powyżej 75 lat
- Niska masa ciała < 60 kg

Zaburzenia rytmu

Działanie trombolityczne w naczyniach wieńcowych może wywołać zaburzenia rytmu związane z przywróceniem perfuzji. Zaleca się, aby podczas stosowania Metalyse była zapewniona możliwość leczenia antyarytmicznego bradykardii i(lub) tachyarytmii komorowej (rozrusznik, defibrylator).

Antagoniści glikoproteiny IIb/IIIa

Równoczesne stosowanie antagonistów GPIIb/IIIa zwiększa ryzyko krwawienia.

Nadwrażliwość/Powtórne zastosowanie leku

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

Przezskórna Interwencja Wieńcowa (PCI, ang. Percutaneous Coronary Intervention)

Jeżeli, zgodnie z aktualnymi wytycznymi leczenia zawału mięśnia serca, pacjent będzie poddany PCI, produkt Metalyse nie powinien być podawany, zgodnie z wynikami badania ASSENT-4 PCI (patrz punkt 5.1).

Populacja pediatryczna

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących oddziaływania między produktem Metalyse a innymi lekami stosowanymi u pacjentów z ostrym zawałem serca. Jednakże analiza danych pochodzących od ponad 12 000 pacjentów leczonych w badaniach klinicznych fazy I, II i III nie ujawniła klinicznie znaczących interakcji w przypadku podawania produktu Metalyse razem z lekami powszechnie stosowanymi u pacjentów z ostrym zawałem serca.

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

Równoczesne stosowanie antagonistów GPIIb/IIIa zwiększa ryzyko krwawienia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania tenekteplazy u kobiet w ciąży. Jako, że badania na zwierzętach (patrz także punkt 5.3) wykazały, że istnieje duże ryzyko krwawienia z dróg rodnych, przypuszczalnie z łożyska, oraz utraty ciąży, należy ocenić czy oczekiwane korzyści leczenia przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie ma danych dotyczących wydzielania tenekteplazy do mleka matki. Mleko matki nie powinno być używane w ciągu pierwszych 24 godzin po leczeniu trombolitycznym.

Płodność

Nie przeprowadzono przedklinicznych badań wpływu tenekteplazy na płodność. W przedklinicznych badaniach toksyczności tenekteplazy po podaniu wielokrotnym, badania histopatologiczne nie wykryły żadnego wpływu na męskie organy rozrodcze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieistotny.

4.8 Działania niepożądane

Podobnie jak w przypadku innych leków trombolitycznych, najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z zastosowaniem tenekteplazy jest krwawienie. Zwykle jest to krwawienie powierzchowne w miejscu wkłucia. Często obserwuje się wybroczyny, które jednak nie wymagają specjalnych zabiegów. Śmierć lub trwałe kalectwo nastąpiły u pacjentów z przebytym udarem (włączając krwawienie wewnątrzczaszkowe) i innymi poważnymi przypadkami krwawienia.

Niżej wymienione działania niepożądane są sklasyfikowane według częstości występowania oraz układów narządowych. Częstość występowania zdefiniowano następująco: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), Bardzo rzadko ($< 1/10000$), Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 przedstawia częstość występowania działań niepożądanych.

Układ narządowy	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcja rzekomoanafilaktyczna (w tym wysypka, pokrzywka, skurcz oskrzeli, obrzęk krtani)
Zaburzenia układu nerwowego	
Niezbyt często	Krwotok wewnątrzczaszkowy (np. wylew krwi do mózgu, krwiak śródmózgowy, udar krwotoczny, ukrwotoczenie, krwiak śródczaszkowy, krwiak podpajęczynówkowy), w tym objawy towarzyszące takie jak: senność, utrata mowy, niedowład połowiczny, drgawki
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Krwotok w obrębie oka
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Istnieje ścisły związek czasowy pomiędzy podawaniem tenekteplazy i występowaniem poreperfuzyjnych zaburzeń rytmu (takich jak asystolia, przyspieszony rytm komorowy, arytmia, ekstrasystolia, migotanie przedsionków, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia do blok przedsionkowo-komorowy zupełny, bradykardia, tachykardia, arytmia komorowa, migotanie komór, tachykardia komorowa). Poreperfuzyjne zaburzenia rytmu mogą prowadzić do zatrzymania akcji serca, mogą zagrażać życiu i wymagać stosowania konwencjonalnych leków przeciwarrytmicznych.
Rzadko	Wylewy krwawe w worku osierdziowym
Zaburzenia nacyniowe	
Bardzo często	Krwotok
Rzadko	Zatorowość (zator materiałem zakrzepowym)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Krwawienie z nosa
Rzadko	Krwotok płucny
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Krwotok żołądkowo-jelitowy (np. krwotok żołądkowy, krwawienie z wrzodu żołądka, krwotok odbytniczy, krwiste wymioty, smółowate stolce, krwotok z jamy ustnej)
Niezbyt często	Krwotok zaotrzewnowy (np. krwiak zaotrzewnowy)
Nieznana	Nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wybroczyny
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Krwawienie w drogach moczowo-płciowych (np. krwimocz, krwawienie z dróg moczowych)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Krwawienie w miejscu wykonania zastrzyku, krwawienie w miejscu wykonania punkcji
Badania diagnostyczne	
Rzadko	Obniżone ciśnienie krwi
Nieznana	Podwyższona temperatura ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Nieznana	Zator tłuszczowy, który może prowadzić do następstw w dotkniętych nim narządach

Tak jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, zanotowano następujące działania niepożądane jako następstwo zawału mięśnia sercowego i(lub) stosowania leków przeciwzakrzepowych:

- bardzo często ($>1/10$): obniżenie ciśnienia, zaburzenia rytmu i częstości akcji serca, dławica piersiowa
- często ($>1/100$, $<1/10$): nawracające niedokrwienie, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, wstrząs kardiogeny, zapalenie osierdzia, obrzęk płuc
- niezbyt często ($>1/1\,000$, $<1/100$): zatrzymanie serca, niedomykalność zastawki dwudzielnej, wysięk w osierdziu, zakrzepica naczyń, tamponada serca, pęknięcie mięśnia serca
- rzadko ($>1/10\,000$, $<1/1\,000$): zatorowość płucna

Te działania niepożądane sercowo-naczyniowe mogą być groźne dla życia i doprowadzić do śmierci.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania może wystąpić zwiększone ryzyko krwawienia. W razie poważnego i przedłużającego się krwawienia może być konieczne leczenie substytucyjne (osocze, płytki), patrz także punkt 4.4.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwzakrzepowe, kod ATC: B01A D11

Mechanizm działania

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

Efekty farmakodynamiczne

Po podaniu tenekteplazy obserwowano przebiegające w sposób zależny od dawki zużycie α 2-antyplazminy (inhibitor plazminy w fazie płynnej) i związany z tym wzrost systemowego wytwarzania plazminy. Obserwacja ta jest zgodna z zamierzonym efektem w postaci aktywacji plazminogenu. W badaniach porównawczych u pacjentów leczonych maksymalną dawką tenekteplazy (10 000 j., co odpowiada dawce 50 mg) obserwowany spadek poziomu fibrynogenu wynosił mniej niż 15%, a spadek poziomu plazminogenu mniej niż 25%, podczas gdy zastosowanie alteplazy powodowało obniżenie poziomu fibrynogenu i plazminogenu o około 50%. Nie stwierdzono wytwarzania przeciwciał w ilości klinicznie istotnej w okresie 30 dni.

Efekty kliniczne

Angiograficzne badania drożności w fazie I i II sugerują, że tenekteplaza podawana w formie pojedynczej dawki dożylniej (bolusa) jest skuteczna w rozpuszczaniu zakrzepów w tętnicy związanej z ogniskiem zawałowym u osób z ostrym zawałem serca, przy czym działanie to jest zależne od wielkości dawki.

Zakrojone na dużą skalę badania umieralności (ASSENT II), obejmujące około 17000 pacjentów wykazały, że jeśli chodzi o zmniejszanie współczynnika zgonów, tenekteplaza charakteryzuje się taką samą skutecznością terapeutyczną, co alteplaza (6,2% dla obu typów leczenia, po 30 dniach) oraz, że zastosowanie tenekteplazy wiąże się ze znacząco niższą częstością występowania krwawień innych niż wewnątrzczaszkowe (26,4% w stosunku do 28,9%, $p = 0,0003$). Pociąga to za sobą znaczące zmniejszenie konieczności wykonywania transfuzji (4,3% w stosunku do 5,5%, $p = 0,0002$). Krwawienie wewnątrzczaszkowe występowało z częstością 0,93% i 0,94%, odpowiednio dla tenekteplazy i alteplazy.

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

Badanie ASSENT-4 PCI zostało zaprojektowane w taki sposób, aby wykazać, czy u 4000 pacjentów z rozległym zawałem mięśnia sercowego, leczonych wstępnie tenekteplazą w pełnej dawce oraz towarzyszącym pojedynczym bolusem do 4000 jednostek niefrakcjonowanej heparyny podanym bezpośrednio przed PCI, która miała być wykonana w ciągu 60 do 180 minut, prowadzi do lepszych wyników leczenia niż sam zabieg PCI. Badanie zakończono przedwcześnie w grupie liczącej 1667 zrandomizowanych pacjentów ze względu na wyższą śmiertelność w grupie pacjentów, którym przed wykonaniem zabiegu PCI podano tenekteplazę. Wystąpienie pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego w postaci zgonu, wstrząsu kardiogenego lub zastoinowej niewydolności krążenia w ciągu 90 dni, było znacząco częstsze w grupie otrzymującej tenekteplazę według schematu zastosowanego w badaniu, w którym rutynowo bezpośrednio po podaniu leku wykonany był zabieg PCI, tj. 18,6% (151/810), w porównaniu z 13,4 % (110/819) w grupie, u której był wykonywany jedynie zabieg PCI, $p=0,0045$. Ta znacząca różnica w występowaniu po 90 dniach pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego pomiędzy grupami była widoczna już w trakcie hospitalizacji oraz po 30 dniach.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tenekteplaza jest rekombinowanym białkiem przeznaczonym do podawania dożylnego, którego działanie polega na aktywacji plazminogenu. Tenekteplaza usuwana jest z krążenia poprzez wiązanie ze swoistymi receptorami w wątrobie, a następnie rozkład do niewielkich peptydów. Wiązanie z receptorami w wątrobie jest jednak mniejsze niż w przypadku natywnego t-PA, co powoduje wydłużenie okresu półtrwania. Dane dotyczące dystrybucji tkankowej i eliminacji uzyskano w oparciu o badania przy użyciu tenekteplazy znakowanej izotopem u szczurów. Tenekteplaza gromadzi się głównie w wątrobie. Nie wiadomo czy i w jakim stopniu tenekteplaza wiąże się z białkami osocza u człowieka.

Po jednorazowym podaniu dożylnym tenekteplazy w formie bolusa u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego, antygen tenekteplazy podlega dwufazowej eliminacji z osocza. Klirens tenekteplazy nie wykazuje zależności od dawki w przedziale dawek leczniczych. Początkowy okres półtrwania o przeważającym znaczeniu wynosi $24 \pm 5,5$ (średnia $\pm$ SD) min., czyli 5-krotnie dłużej niż dla natywnego t-PA. Końcowy okres półtrwania wynosi 129 ± 87 min., a klirens osoczowy równa się 119 ± 49 ml/min.

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

Nie jest znany wpływ zaburzeń czynności nerek i wątroby na farmakokinetykę tenekteplazy. Nie ma doświadczenia z dostosowywaniem dawki tenekteplazy u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności

nerek i wątroby. Jednakże dane z badań na zwierzętach wskazują, że nie należy oczekiwać wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetkę leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Biorąc pod uwagę wskazania i sposób podawania leku w formie pojedynczej dawki u ludzi, badania toksycznego działania na procesy rozrodcze prowadzono na królikach, uważanych za gatunek szczególnie wrażliwy. Tenekteplaza podawana w okresie środkowozarodkowym powodowała śmierć całego miotu. Podawana w okresie środkowo- i późnozarodkowym powodowała krwawienie z narządów rodnych ciężarnych samic drugiego dnia po podaniu pierwszej dawki. Wtórne zgony obserwowano 1-2 dni później. Brak danych z okresu płodowego.

W przypadku białek rekombinowanych tej klasy nie przewiduje się działania mutagennego lub rakotwórczego, w związku z czym stosowne badania nie są konieczne.

Nie zaobserwowano miejscowego podrażnienia naczyń po dożylnym, dotętnicznym lub okołożylnym podaniu gotowej postaci leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

L-arginina
Kwas fosforowy
Polisorbat 20

Rozpuszczalnik:

Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Metalyse nie może być podawana z roztworami glukozy.

6.3 Okres ważności

Okres ważności w opakowaniu przeznaczonym do sprzedaży
2 lata

Przygotowany roztwór

Przedstawiono dane trwałości roztworu pod względem właściwości fizycznych i chemicznych w trakcie użytkowania w okresie 24 godzin w temperaturze 2-8°C i 8 godzin w temperaturze 30°C.

Ze względów mikrobiologicznych, produkt powinien być używany bezpośrednio po przygotowaniu. Jeżeli roztwór nie jest używany bezpośrednio po przygotowaniu, czas i warunki przechowywania ustala użytkownik na własną odpowiedzialność; nie powinien być jednakże przechowywany dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2-8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 30°C.

Pojemnik należy przechowywać w zewnętrznym, tekturowym pudełku.

Wskazówki dotyczące warunków przechowywania przygotowanego produktu leczniczego podano w punkcie 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I o pojemności 20 ml, zamknięta powlekany (B2-42), szarym gumowym korkiem i nakrętką, wypełniona proszkiem.

Plastikowa strzykawka o pojemności 10 ml zawierająca 8 ml wody do wstrzykiwań jako rozpuszczalnik.

Sterylny łącznik fiolki (vial-adapter).

Sterylna igła jednorazowego użytku.

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

Metalyse należy przygotować dodając całkowitą objętość wody do wstrzykiwań z napełnionej fabrycznie strzykawki do fiolki zawierającej proszek.

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

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

2. Sprawdzić czy nakrętka fiolki jest nienaruszona.
3. Zdjąć nakrętkę z fiolki.
4. Zdjąć nasadkę ze strzykawki. Natychmiast połączyć napełnioną wodą strzykawkę z łącznikiem fiolki przez dociśnięcie strzykawki do dołu i przebić korek fiolki za pomocą kolca w łączniku.
5. Wprowadzić wodę do wstrzykiwań do fiolki powoli wciskając tłok strzykawki tak, aby nie dopuścić do powstawania piany.
6. Rozpuścić proszek w wodzie delikatnie mieszając.
7. Gotowy produkt jest klarownym roztworem, bezbarwnym do bladożółtego. Należy stosować wyłącznie przejrzysty roztwór, bez cząstek osadu.
8. Bezpośrednio przed podaniem roztworu należy odwrócić fiolkę z dołączoną strzykawką tak, aby strzykawka znalazła się pod fiolką.

9. Wprowadzić do strzykawki odpowiednią objętość przygotowanego roztworu Metalyse, stosownie do masy ciała pacjenta.
10. Odłączyć strzykawkę od łącznika fiolki.
11. Produkt Metalyse należy podawać dożylnie przez około 10 sekund. Nie należy podawać w kroplówce zawierającej glukozę.
12. Niewykorzystany roztwór należy usunąć.

Proszek można rozpuścić wykorzystując igłę, która jest w opakowaniu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim/Rhein
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/169/005

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metalyse 10000 j. Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Metalyse 10000 j.

1 fiolka zawiera 10000 j. (50 mg) tenekteplazy.

1 napełniona strzykawka zawiera 10 ml wody do wstrzykiwań.

Po rozpuszczeniu proszku roztwór zawiera 1000 j. (5 mg) tenekteplazy w 1 ml.

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek ma kolor od białego do prawie białego. Produkt po rekonstytucji jest przejrzysty i bezbarwny do bladożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Leczenie produktem Metalyse należy rozpocząć jak najszybciej od momentu wystąpienia objawów.

Metalyse należy dawkować w zależności od masy ciała, przy czym maksymalna dawka wynosi 10 000 j. (50 mg tenekteplazy). Objętość roztworu potrzebną do uzyskania prawidłowej dawki można obliczyć w oparciu o następujący schemat:

Podział pacjentów wg masy ciała (kg)	Tenekteplaza (j.)	Tenekteplaza (mg)	Odpowiednia objętość gotowego roztworu (ml)
< 60	6 000	30	6
≥ 60 do < 70	7 000	35	7
≥ 70 do < 80	8 000	40	8
≥ 80 do < 90	9 000	45	9
≥ 90	10 000	50	10
Więcej informacji patrz punkt 6.6: Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania			

Wymaganą dawkę należy podać w całości dożylnie (bolus) w ciągu około 10 sekund.

Podłączoną wcześniej kroplówkę można wykorzystać do podawania Metalyse tylko w 0,9 % roztworze chlorku sodu. W połączeniu Metalyse z roztworami glukozy występuje niezgodność.

Do roztworu przygotowanego do wstrzykiwań nie należy dodawać innych produktów leczniczych.

Populacja pediatryczna

Nie zaleca się stosowania produktu Metalyse u dzieci (poniżej 18 lat), ponieważ w chwili obecnej nie ma wystarczających danych o bezpieczeństwie stosowania oraz skuteczności.

Leczenie wspomagające

Wspomagające leczenie przeciwzakrzepowe lekami hamującymi agregację płytek i lekami przeciwzakrzepowymi powinno być stosowane zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi leczenia pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST.

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Produktu Metalyse nie należy stosować w przypadku pacjentów, u których występowała wcześniej reakcja anafilaktyczna (tj. zagrażająca życiu) na którykolwiek składnik produktu (tj. tenekteplazę lub którąkolwiek substancję pomocniczą) lub na gentamycynę (śladowa pozostałość z procesu wytwarzania). Jeżeli leczenie produktem Metalyse jest mimo tego uznane za konieczne, należy zapewnić natychmiastowy dostęp do sprzętu do resuscytacji w razie zaistnienia takiej potrzeby.

Ponadto, produkt Metalyse jest przeciwwskazany w następujących przypadkach, ponieważ leczenie trombolityczne pociąga za sobą zwiększone ryzyko krwawienia:

- Znaczące krwawienia występujące aktualnie lub w okresie ostatnich 6 miesięcy
- Jednoczesne leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (INR>1,3)
- Uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie (np. nowotwór, tętniak, operacje wewnątrzczaszkowe lub dotyczące rdzenia kręgowego)
- Znana skaza krwotoczna
- Ciężkie niekontrolowane nadciśnienie tętnicze
- Poważny zabieg chirurgiczny, biopsja narządu miękkiego lub znaczący uraz w okresie ostatnich 2 miesięcy (w tym wszelkie urazy związane z obecnym ostrym zawałem serca)
- Niedawny uraz głowy lub czaszki
- Przedłużona reanimacja krążeniowo-oddechowa (> 2 minuty) w okresie ostatnich 2 tygodni

- Ostre zapalenie osierdzia i(lub) podostre bakteryjne zapalenie wsierdzia
- Ostre zapalenie trzustki
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby, w tym niewydolność wątroby, marskość, nadciśnienie wrotne (żylaki przełyku) i czynne zapalenie wątroby
- Czynna choroba wrzodowa żołądka lub jelit
- Tętniak oraz wady tętniczo-żylne
- Nowotwór ze zwiększonym ryzykiem krwawienia
- Udar krwotoczny lub udar nieznanego pochodzenia w wywiadzie
- Udar niedokrwienny lub przemijający napad niedokrwienny w ciągu 6 ostatnich miesięcy w wywiadzie
- Demencja

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krwawienie

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

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

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

W następujących przypadkach należy starannie rozważyć celowość zastosowania produktu Metalyse, biorąc pod uwagę oczekiwane korzyści i potencjalne ryzyko:

- Ciśnienie skurczowe > 160 mm Hg
- Choroby naczyń mózgowych
- Świeże krwawienie w układzie żołądkowo-jelitowym lub moczowo-płciowym (w ciągu ostatnich 10 dni)
- Wysokie prawdopodobieństwo skrzepliny w lewej części serca, np. zwężenie zastawki dwudzielnej z migotaniem przedsionków
- Niedawno wykonane wstrzyknięcie domięśniowe (w ciągu ostatnich 2 dni)
- Zaawansowany wiek, tzn. powyżej 75 lat
- Niska masa ciała < 60 kg

Zaburzenia rytmu

Działanie trombolityczne w naczyniach wieńcowych może wywołać zaburzenia rytmu związane z przywróceniem perfuzji. Zaleca się, aby podczas stosowania Metalyse była zapewniona możliwość leczenia antyarytmicznego bradykardii i(lub) tachyarytmii komorowej (rozrusznik, defibrylator).

Antagoniści glikoproteiny IIb/IIIa

Równoczesne stosowanie antagonistów GPIIb/IIIa zwiększa ryzyko krwawienia.

Nadwrażliwość/Powtórne zastosowanie leku

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

Przezskórna Interwencja Wieńcowa (PCI, ang. Percutaneous Coronary Intervention)

Jeżeli, zgodnie z aktualnymi wytycznymi leczenia zawału mięśnia serca, pacjent będzie poddany PCI, produkt Metalyse nie powinien być podawany, zgodnie z wynikami badania ASSENT-4 PCI (patrz punkt 5.1).

Populacja pediatryczna

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących oddziaływania między produktem Metalyse a innymi lekami stosowanymi u pacjentów z ostrym zawałem serca. Jednakże analiza danych pochodzących od ponad 12000 pacjentów leczonych w badaniach klinicznych fazy I, II i III nie ujawniła klinicznie znaczących interakcji w przypadku podawania produktu Metalyse razem z lekami powszechnie stosowanymi u pacjentów z ostrym zawałem serca.

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

Równoczesne stosowanie antagonistów GPIIb/IIIa zwiększa ryzyko krwawienia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest doświadczenia dotyczącego stosowania tenekteplazy u kobiet w ciąży. Jako, że badania na zwierzętach (patrz także punkt 5.3) wykazały, że istnieje duże ryzyko krwawienia z dróg rodnych, przypuszczalnie z łożyska, oraz utraty ciąży, należy ocenić czy oczekiwane korzyści leczenia przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie ma danych dotyczących wydzielania tenekteplazy do mleka matki. Mleko matki nie powinno być używane w ciągu pierwszych 24 godzin po leczeniu trombolitycznym.

Płodność

Nie przeprowadzono przedklinicznych badań wpływu tenekteplazy na płodność. W przedklinicznych badaniach toksyczności tenekteplazy po podaniu wielokrotnym, badania histopatologiczne nie wykryły żadnego wpływu na męskie organy rozrodcze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieistotny.

4.8 Działania niepożądane

Podobnie jak w przypadku innych leków trombolitycznych, najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z zastosowaniem tenekteplazy jest krwawienie. Zwykle jest to krwawienie powierzchowne w miejscu wkłucia. Często obserwuje się wybroczyny, które jednak nie wymagają specjalnych zabiegów. Śmierć lub trwałe kalectwo nastąpiły u pacjentów z przebytym udarem (włączając krwawienie wewnątrzczaszkowe) i innymi poważnymi przypadkami krwawienia.

Niżej wymienione działania niepożądane są sklasyfikowane według częstości występowania oraz układów narządowych. Częstość występowania zdefiniowano następująco: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), Bardzo rzadko ($< 1/10000$), Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 przedstawia częstość występowania działań niepożądanych.

Układ narządowy	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcja rzekomoanafilaktyczna (w tym wysypka, pokrzywka, skurcz oskrzeli, obrzęk krtani)
Zaburzenia układu nerwowego	
Niezbyt często	Krwotok wewnątrzczaszkowy (np. wylew krwi do mózgu, krwiak śródmózgowy, udar krwotoczny, ukrwotoczenie, krwiak śródczaszkowy, krwiak podpajęczynówkowy), w tym objawy towarzyszące takie jak: senność, utrata mowy, niedowład połowiczny, drgawki
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Krwotok w obrębie oka
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Istnieje ścisły związek czasowy pomiędzy podawaniem tenekteplazy i występowaniem poreperfuzyjnych zaburzeń rytmu (takich jak asystolia, przyspieszony rytm komorowy, arytmia, ekstrasystolia, migotanie przedsionków, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia do blok przedsionkowo-komorowy zupełny, bradykardia, tachykardia, arytmia komorowa, migotanie komór, tachykardia komorowa). Poreperfuzyjne zaburzenia rytmu mogą prowadzić do zatrzymania akcji serca, mogą zagrażać życiu i wymagać stosowania konwencjonalnych leków przeciwarrytmicznych.
Rzadko	Wylewy krwawe w worku osierdziowym
Zaburzenia nacyniowe	
Bardzo często	Krwotok
Rzadko	Zatorowość (zator materiałem zakrzepowym)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Krwawienie z nosa
Rzadko	Krwotok płucny
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Krwotok żołądkowo-jelitowy (np. krwotok żołądkowy, krwawienie z wrzodu żołądka, krwotok odbytniczy, krwiste wymioty, smółowate stolce, krwotok z jamy ustnej)
Niezbyt często	Krwotok zaotrzewnowy (np. krwiak zaotrzewnowy)
Nieznana	Nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wybroczyny
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Krwawienie w drogach moczowo-płciowych (np. krwimocz, krwawienie z dróg moczowych)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Krwawienie w miejscu wykonania zastrzyku, krwawienie w miejscu wykonania punkcji
Badania diagnostyczne	
Rzadko	Obniżone ciśnienie krwi
Nieznana	Podwyższona temperatura ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Nieznana	Zator tłuszczowy, który może prowadzić do następstw w dotkniętych nim narządach

Tak jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, zanotowano następujące działania niepożądane jako następstwo zawału mięśnia sercowego i(lub) stosowania leków przeciwzakrzepowych:

- bardzo często ($>1/10$): obniżenie ciśnienia, zaburzenia rytmu i częstości akcji serca, dławica piersiowa
- często ($>1/100$, $<1/10$): nawracające niedokrwienie, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, wstrząs kardiogeny, zapalenie osierdzia, obrzęk płuc
- niezbyt często ($>1/1\ 000$, $<1/100$): zatrzymanie serca, niedomykalność zastawki dwudzielnej, wysięk w osierdziu, zakrzepica naczyń, tamponada serca, pęknięcie mięśnia serca
- rzadko ($>1/10\ 000$, $<1/1\ 000$): zatorowość płucna

Te działania niepożądane sercowo-naczyniowe mogą być groźne dla życia i doprowadzić do śmierci.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania może wystąpić zwiększone ryzyko krwawienia. W razie poważnego i przedłużającego się krwawienia może być konieczne leczenie substytucyjne (osocze, płytki), patrz także punkt 4.4.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwzakrzepowe, kod ATC: B01A D11

Mechanizm działania

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

Efekty farmakodynamiczne

Po podaniu tenekteplazy obserwowano przebiegające w sposób zależny od dawki zużycie α 2-antyplazminy (inhibitor plazminy w fazie płynnej) i związany z tym wzrost systemowego wytwarzania plazminy. Obserwacja ta jest zgodna z zamierzonym efektem w postaci aktywacji plazminogenu. W badaniach porównawczych u pacjentów leczonych maksymalną dawką tenekteplazy (10 000 j., co odpowiada dawce 50 mg) obserwowany spadek poziomu fibrynogenu wynosił mniej niż 15%, a spadek poziomu plazminogenu mniej niż 25%, podczas gdy zastosowanie alteplazy powodowało obniżenie poziomu fibrynogenu i plazminogenu o około 50%. Nie stwierdzono wytwarzania przeciwciał w ilości klinicznie istotnej w okresie 30 dni.

Efekty kliniczne

Angiograficzne badania drożności w fazie I i II sugerują, że tenekteplaza podawana w formie pojedynczej dawki dożylniej (bolusa) jest skuteczna w rozpuszczaniu zakrzepów w tętnicy związanej z ogniskiem zawałowym u osób z ostrym zawałem serca, przy czym działanie to jest zależne od wielkości dawki.

Zakrojone na dużą skalę badania umieralności (ASSENT II), obejmujące około 17 000 pacjentów wykazały, że jeśli chodzi o zmniejszanie współczynnika zgonów, tenekteplaza charakteryzuje się taką samą skutecznością terapeutyczną, co alteplaza (6,2% dla obu typów leczenia, po 30 dniach) oraz, że zastosowanie tenekteplazy wiąże się ze znacząco niższą częstością występowania krwawień innych niż wewnątrzczaszkowe (26,4% w stosunku do 28,9%, $p = 0,0003$). Pociąga to za sobą znaczące zmniejszenie konieczności wykonywania transfuzji (4,3% w stosunku do 5,5%, $p = 0,0002$).

Krwawienie wewnątrzczaszkowe występowało z częstością 0,93% i 0,94%, odpowiednio dla tenekteplazy i alteplazy.

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

Badanie ASSENT-4 PCI zostało zaprojektowane w taki sposób, aby wykazać, czy u 4000 pacjentów z rozległym zawałem mięśnia sercowego, leczonych wstępnie tenekteplazą w pełnej dawce oraz towarzyszącym pojedynczym bolusem do 4000 jednostek niefrakcjonowanej heparyny podanym bezpośrednio przed PCI, która miała być wykonana w ciągu 60 do 180 minut, prowadzi do lepszych wyników leczenia niż sam zabieg PCI. Badanie zakończono przedwcześnie w grupie liczącej 1667 zrandomizowanych pacjentów ze względu na wyższą śmiertelność w grupie pacjentów, którym przed wykonaniem zabiegu PCI podano tenekteplazę. Wystąpienie pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego w postaci zgonu, wstrząsu kardiogenego lub zastoinowej niewydolności krążenia w ciągu 90 dni, było znacząco częstsze w grupie otrzymującej tenekteplazę według schematu zastosowanego w badaniu, w którym rutynowo bezpośrednio po podaniu leku wykonany był zabieg PCI, tj. 18,6% (151/810), w porównaniu z 13,4 % (110/819) w grupie, u której był wykonywany jedynie zabieg PCI, $p=0,0045$. Ta znacząca różnica w występowaniu po 90 dniach pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego pomiędzy grupami była widoczna już w trakcie hospitalizacji oraz po 30 dniach.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tenekteplaza jest rekombinowanym białkiem przeznaczonym do podawania dożylnego, którego działanie polega na aktywacji plazminogenu. Tenekteplaza ten usuwana jest z krążenia poprzez wiązanie ze swoistymi receptorami w wątrobie, a następnie rozkład do niewielkich peptydów. Wiązanie z receptorami w wątrobie jest jednak mniejsze niż w przypadku natywnego t-PA, co powoduje wydłużenie okresu półtrwania. Dane dotyczące dystrybucji tkankowej i eliminacji uzyskano w oparciu o badania przy użyciu tenekteplazy znakowanej izotopem u szczurów. Tenekteplaza gromadzi się głównie w wątrobie. Nie wiadomo czy i w jakim stopniu tenekteplaza wiąże się z białkami osocza u człowieka.

Po jednorazowym podaniu dożylnym tenekteplazy w formie bolusa u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego, antygen tenekteplazy podlega dwufazowej eliminacji z osocza. Klirens tenekteplazy nie wykazuje zależności od dawki w przedziale dawek leczniczych. Początkowy okres półtrwania o przeważającym znaczeniu wynosi $24 \pm 5,5$ (średnia $\pm$ SD) min., czyli 5-krotnie dłużej niż dla natywnego t-PA. Końcowy okres półtrwania wynosi 129 ± 87 min., a klirens osoczowy równa się 119 ± 49 ml/min.

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

Nie jest znany wpływ zaburzeń czynności nerek i wątroby na farmakokinetykę tenekteplazy. Nie ma doświadczenia z dostosowywaniem dawki tenekteplazy u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek i wątroby. Jednakże dane z badań na zwierzętach wskazują, że nie należy oczekiwać wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Biorąc pod uwagę wskazania i sposób podawania leku w formie pojedynczej dawki u ludzi, badania toksycznego działania na procesy rozrodcze prowadzono na królikach, uważanych za gatunek szczególnie wrażliwy. Tenekteplaza podawana w okresie środkowozarodkowym powodowała śmierć całego miotu. Podawana w okresie środkowo- i późnozarodkowym powodowała krwawienie z narządów rodnych ciężarnych samic drugiego dnia po podaniu pierwszej dawki. Wtórne zgony obserwowano 1-2 dni później.

Brak danych z okresu płodowego.

W przypadku białek rekombinowanych tej klasy nie przewiduje się działania mutagennego lub rakotwórczego, w związku z czym stosowne badania nie są konieczne.

Nie zaobserwowano miejscowego podrażnienia naczyń po dożylnym, dotętnicznym lub okołozżylnym podaniu gotowej postaci leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

L-arginina
Kwas fosforowy
Polisorbat 20

Rozpuszczalnik:

Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Metalyse nie może być podawana z roztworami glukozy.

6.3 Okres ważności

Okres ważności w opakowaniu przeznaczonym do sprzedaży

2 lata

Przygotowany roztwór

Przedstawiono dane trwałości roztworu pod względem właściwości fizycznych i chemicznych w trakcie użytkowania w okresie 24 godzin w temperaturze 2-8°C i 8 godzin w temperaturze 30°C.

Ze względów mikrobiologicznych, produkt powinien być używany bezpośrednio po przygotowaniu. Jeżeli roztwór nie jest używany bezpośrednio po przygotowaniu, czas i warunki przechowywania ustala użytkownik na własną odpowiedzialność; nie powinien być jednakże przechowywany dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2-8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 30°C.

Pojemnik należy przechowywać w zewnętrznym, tekturowym pudełku.

Wskazówki dotyczące warunków przechowywania odtworzonego produktu leczniczego podano w punkcie 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I o pojemności 20 ml, zamknięta powlekanym (B2-42), szarym gumowym korkiem i nakrętką, wypełniona proszkiem.

Plastikowa strzykawka o pojemności 10 ml zawierająca 10 ml wody do wstrzykiwań jako rozpuszczalnik.

Sterylny łącznik fiolki (vial-adapter).

Sterylna igła jednorazowego użytku.

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

Metalyse należy przygotować dodając całkowitą objętość wody do wstrzykiwań z napełnionej fabrycznie strzykawki do fiolki zawierającej proszek.

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

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

2. Sprawdzić czy nakrętka fiolki jest nienaruszona.
3. Zdjąć nakrętkę z fiolki.
4. Zdjąć nasadkę ze strzykawki. Natychmiast połączyć napełnioną wodą strzykawkę z łącznikiem fiolki przez dociśnięcie strzykawki do dołu i przebić korek fiolki za pomocą kolca w łączniku.
5. Wprowadzić wodę do wstrzykiwań do fiolki powoli wciskając tłok strzykawki tak, aby nie dopuścić do powstawania piany.
6. Rozpuścić proszek w wodzie delikatnie mieszając.
7. Gotowy produkt jest klarownym roztworem, bezbarwnym do bladożółtego. Należy stosować wyłącznie przejrzysty roztwór, bez cząstek osadu.
8. Bezpośrednio przed podaniem roztworu należy odwrócić fiolkę z dołączoną strzykawką tak, aby strzykawka znalazła się pod fiolką.

9. Wprowadzić do strzykawki odpowiednią objętość przygotowanego roztworu Metalyse, stosownie do masy ciała pacjenta.
10. Odłączyć strzykawkę od łącznika fiolki.
11. Produkt Metalyse należy podawać dożylnie przez około 10 sekund. Nie należy podawać w kroplówce zawierającej glukozę.
12. Niewykorzystany roztwór należy usunąć.

Proszek można rozpuścić wykorzystując igłę, która jest w opakowaniu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim/Rhein
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/169/006

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

ANEKS II

**A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI
CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y)
ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) biologicznej(ych) substancji czynnej(ych)

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

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA PUDEŁKU (CYKLOOLEFINA-KOPOLIMER)
STRZYKAWKA/OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metalyse 6000 j.
Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Tenekteplaza

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 fiolka zawiera 6000 j. tenekteplazy
Po rozpuszczeniu proszku w 6 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 1000 j. tenekteplazy w 1 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-arginina, kwas fosforowy, polisorbata 20
Śladowa pozostałość z procesu wytwarzania: gentamycyna

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 strzykawka napelniona rozpuszczalnikiem do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do wstrzykiwań dożylnych po rozpuszczeniu w 6 ml rozpuszczalnika
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Przestrzegać dokładnie sposobu użycia. W przeciwnym razie podana dawka Metalyse może być większa od zalecanej.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 30°C.

Pojemnik należy przechowywać w zewnętrznym pudełku w celu ochrony przed światłem.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Starsse 173
D-55216 Ingelheim/Rhein
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/169/004

13. NUMER SERII

Nr serii: {numer}

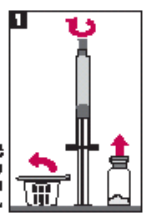
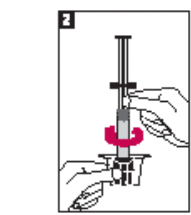
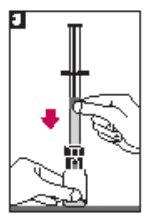
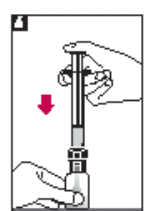
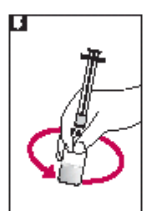
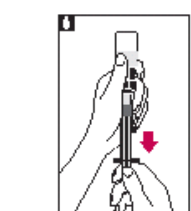
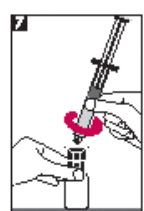
14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA WEWNĘTRZNEJ STRONIE OPAKOWANIA W FORMIE PIKTOGRAMU.

Instrukcja dotycząca użytkowania leku

Otworzyć wieczko hacznika fiolki.		Zdjąć nasadkę ze strzykawki.		Szczelnie połączyć napiętą wodę strzykawką z łącznikiem fiolki (docisnąć i wciągnąć).		Przebić kork fiolki za pomocą kołca w łączniku.	
	Powoli wiskając tłok strzykawki, wprowadzić wodę do strzykawki do fiolki tak, aby nie dopuścić do powstania piany.		Rozpuścić proszek w wodzie delikatnie mieszając.		Odewrócić fiolkę tak, aby strzykawka znalazła się pod fiolką i wprowadzić do strzykawki odpowiednią ilość roztworu, stosownie do zalecanej dawki.		Odczekać strzykawką od łącznika fiolki. Świeży roztwór jest gotowy do szybkiego wstrzyknięcia dożylnego.

11/2008

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

**INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA FIOLCIE Z PROSZKIEM DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO
WSTRZYKIWAŃ/OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metalyse 6000 j.
Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Tenekteplaza

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 fiolka zawiera 6000 j. tenekteplazy

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do wstrzykiwań dożylnych po rozpuszczeniu w 6 ml rozpuszczalnika
Przed użyciem należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania.

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

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 30°C.
Pojemnik należy przechowywać w zewnętrznym pudełku.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA STRZYKAWCE DLA ROZPUSZCZALNIKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODAWANIA

Rozpuszczalnik dla Metalyse 6000 j.
Rozpuszczalnik do użytku parenteralnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

Gotowy roztwór dla pacjentów o masie ciała (kg):

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii

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

6 ml wody do wstrzykiwań

6. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKITA NA PUDEŁKU (CYKOOLEFINA-KOPOLIMER)
STRZYKAWKA/OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metalyse 8000 j.
Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Tenekteplaza

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 fiolka zawiera 8000 j. tenekteplazy
Po rozpuszczeniu proszku w 8 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 1000 j. tenekteplazy w 1 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-arginina, kwas fosforowy, polisorbat 20
Śladowa pozostałość z procesu wytwarzania: gentamycyna

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 strzykawka napelniona rozpuszczalnikiem do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do wstrzykiwań dożylnych po rozpuszczeniu w 8 ml rozpuszczalnika
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Przestrzegać dokładnie sposobu użycia. W przeciwnym razie podana dawka Metalyse może być większa od zalecanej.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 30°C.

Pojemnik należy przechowywać w zewnętrznym pudełku w celu ochrony przed światłem.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Starsse 173
D-55216 Ingelheim/Rhein
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/169/005

13. NUMER SERII

Nr serii:

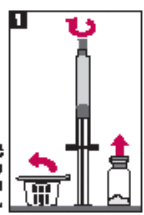
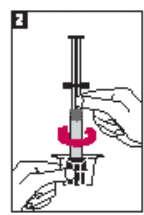
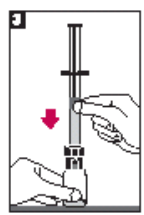
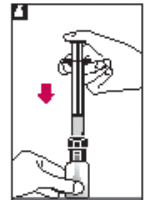
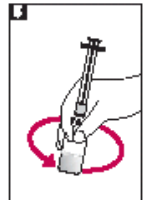
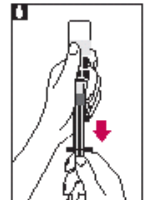
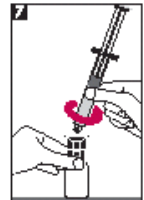
14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA WEWNĘTRZNEJ STRONIE OPAKOWANIA W FORMIE PIKTOGRAMU.

Instrukcja dotycząca użytkowania leku

Otworzyć wieczko hacznika fiolki.		Zdjąć nasadkę ze strzykawki. Zdjąć nakrętkę z fiolki.		Szczelnie połączyć napelnioną wodą strzykawką z łącznikiem fiolki (docisnąć i wkręcić).		Przebić kork fiolki za pomocą kołca w łączniku.	
	Powoli wiskając tłok strzykawki, wprowadzić wodę do wstrzykiwarki do fiolki tak, aby nie dopuścić do powstania piany.		Rozpuścić proszek w wodzie delikatnie mieszając.		Odewrócić fiolkę tak, aby strzykawka znalazła się pod fiolką i wprowadzić do strzykawki odpowiednią ilość roztworu, stosownie do zaleconej dawki.		Odczekać strzykawką od łącznika fiolki. Świeży roztwór jest gotowy do szybkiego wstrzyknięcia dożylnego.

11/2008

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

**INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA FIOŁCE Z PROSZKIEM DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO
WSTRZYKIWAŃ/OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metalyse 8000 j.
Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Tenekteplaza

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 fiolka zawiera 8000 j. tenekteplazy

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do wstrzykiwań dożylnych po rozpuszczeniu w 8 ml rozpuszczalnika.
Przed użyciem należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania.

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

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 30°C.
Pojemnik należy przechowywać w zewnętrznym pudełku.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA STRZYKAWCE DLA ROZPUSZCZALNIKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozpuszczalnik dla Metalyse 8000 j.
Rozpuszczalnik do użytku parenteralnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

Gotowy roztwór dla pacjentów o masie ciała (kg):

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii

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

8 ml wody do wstrzykiwań

6. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA PUDEŁKU (CYKOOLEFINA-KOPOLIMER)
STRZYKAWKA/OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metalyse 10 000 j.
Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Tenekteplaza

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 fiolka zawiera 10 000 j. tenekteplazy
Po rozpuszczeniu proszku w 10 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 1000 j. tenekteplazy w 1 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-arginina, kwas fosforowy, polisorbata 20
Śladowa pozostałość z procesu wytwarzania: gentamycyna

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 strzykawka napełniona rozpuszczalnikiem do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do wstrzykiwań dożylnych po rozpuszczeniu w 10 ml rozpuszczalnika
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Przestrzegać dokładnie sposobu użycia. W przeciwnym razie podana dawka Metalyse może być większa od zalecanej.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 30°C.

Pojemnik należy przechowywać w zewnętrznym pudełku w celu ochrony przed światłem.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Starsse 173
D-55216 Ingelheim/Rhein
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/169/006

13. NUMER SERII

Nr serii: {numer}

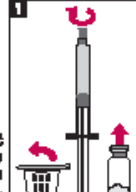
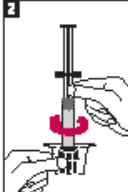
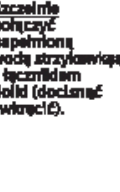
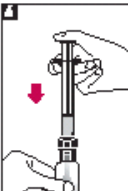
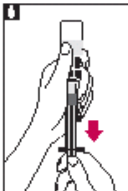
14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA WEWNĘTRZNEJ STRONIE OPAKOWANIA W FORMIE PIKTOGRAMU.

Instrukcja dotycząca użytkowania leku

 Otworzyć wieczko fiolki.	 Zdjąć nasadkę ze strzykawki.	 Szczelnie połączyć napęaloną wodę strzykawką z łącznikiem fiolki (docisnąć i wkręcić).	 Przebić kork fiolki za pomocą kołca w łączniku.
 Powoli wstawiając tłok strzykawki, wprowadzić wodę do wstrzykiwarki do fiolki tak, aby nie dopuścić do powstania piany.	 Rozpuścić proszek w wodzie delikatnie mieszając.	 Odwrócić fiolkę tak, aby strzykawka znalazła się pod fiolką i wprowadzić do strzykawki odpowiednią ilość roztworu, stosownie do zalecanej dawki.	 Odczekać strzykawką od łącznika fiolki. Świeży roztwór jest gotowy do szybkiego wstrzyknięcia dożylnego.

11/2008

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

**INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA FIOLCIE Z PROSZKIEM DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO
WSTRZYKIWAŃ/OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metalyse 10 000 j.
Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Tenekteplaza

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 fiolka zawiera 10 000 j. tenekteplazy

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do wstrzykiwań dożylnych po rozpuszczeniu w 10 ml rozpuszczalnika.
Przed użyciem należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania.

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

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 30°C.
Pojemnik należy przechowywać w zewnętrznym pudełku.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA STRZYKAWCE DLA ROZPUSZCZALNIKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozpuszczalnik dla Metalyse 10 000 j.
Rozpuszczalnik do użytku parenteralnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

Gotowy roztwór dla pacjentów o masie ciała (kg):

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii:

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

10 ml wody do wstrzykiwań

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

METALYSE 6 000 jednostek proszku oraz rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Tenekteplaza

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek METALYSE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku METALYSE
3. Jak stosować lek METALYSE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek METALYSE
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK METALYSE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

METALYSE to proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. W każdym opakowaniu znajduje się:

- jedna fiolka z 6000 j. proszku METALYSE i jedna strzykawka napełniona 6 ml wody do wstrzykiwań

Przed użyciem rozpuszczalnik (woda do wstrzykiwań) dodaje się do proszku, aby otrzymać gotowy do wstrzyknięcia roztwór.

METALYSE należy do leków o działaniu przeciwzakrzepowym. Lek ten ułatwia rozpuszczanie zakrzepu. Tenekteplaza jest rekombinowanym, swoistym dla fibryny aktywatorem plazminogenu.

METALYSE jest stosowana w leczeniu zawału mięśnia sercowego (ataku serca) w przebiegu 6 godzin od momentu wystąpienia jego objawów i ułatwia rozpuszczanie zakrzepu w naczyniach krwionośnych serca. Zapobiega to uszkodzeniom powstałym wskutek zawału serca i pozwala na uratowanie życia.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU METALYSE

METALYSE nie będzie zalecana i stosowana przez lekarza w przypadku

- jeżeli u pacjenta wystąpiła wcześniej nagła, zagrażająca życiu reakcja alergiczna (ciężka nadwrażliwość) na substancję czynną (tenekteplazę), na gentamycynę (śladowa pozostałość z procesu wytwarzania) lub na którykolwiek inny składnik leku METALYSE. Jeżeli leczenie lekiem Metalyse lekarz mimo tego uzna za konieczne, sprzęt do resuscytacji powinien być, w razie potrzeby, natychmiast dostępny;
- jeżeli u pacjenta występuje lub ostatnio wystąpiła choroba, w której istnieje zwiększone ryzyko krwawienia (krwotoku) włączając:
 - ❖ skłonność do krwawień (krwotoki)
 - ❖ udar (naczyniowo-mózgowy)
 - ❖ bardzo wysokie, niekontrolowane ciśnienie krwi
 - ❖ uraz głowy

- ❖ ciężka choroba wątroby
 - ❖ choroba wrzodowa żołądka (wrzód trawienny)
 - ❖ naczynia żylakowate w gardle i przełyku (żylaki przełyku)
 - ❖ wady naczyń krwionośnych (np. tętniak)
 - ❖ różnego rodzaju guzy
 - ❖ stan zapalny wyściółki serca (zapalenie osierdzia); stan zapalny lub zakażenie zastawek serca (zapalenie wsierdzia);
- stosowania tabletek/kapsulek „rozrzedzających” krew, takich jak warfaryna lub kumaryna (leki przeciwzakrzepowe);
 - występowania stanu zapalnego trzustki (ostre zapalenie trzustki);
 - ostatnio przebytych poważnych zabiegów chirurgicznych, włączając operacje mózgu lub kręgosłupa;
 - przebytej reanimacji krążeniowo-oddechowej (ucisk klatki piersiowej) przez okres dłuższy niż dwie minuty, w ciągu ostatnich dwóch tygodni.

Lekarz zachowa szczególną ostrożność stosując METALYSE w przypadku:

- jeżeli u pacjenta wystąpiła wcześniej jakakolwiek reakcja alergiczna inna niż nagła, zagrażająca życiu reakcja alergiczna (ciężka nadwrażliwość) na substancję czynną tenekteplazę, na gentamycynę (śladowa pozostałość z procesu wytwarzania) lub na którykolwiek inny składnik leku METALYSE (patrz punkt 6 Inne informacje);
- wysokiego ciśnienia krwi;
- problemów z krążeniem krwi w mózgu (choroby naczyń mózgowych);
- krwawienia w układzie żołądkowo-jelitowym (jelita) lub moczowo-płciowym w ciągu ostatnich dziesięciu dni (może się pojawić krew w stolcu lub w moczu);
- występowania wad zastawek serca (np. zwężenie zastawki dwudzielnej) z nieprawidłowym rytmem serca (np. migotanie przedsionków);
- wstrzyknięć domięśniowych w ciągu ostatnich dwóch dni;
- wieku powyżej 75 lat;
- masy ciała poniżej 60 kg.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Należy poradzić się lekarza przed zastosowaniem leku METALYSE.

3. JAK STOSOWAĆ LEK METALYSE

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

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

Oprócz METALYSE, lekarz zastosuje także lek zapobiegający zakrzepom, tak szybko jak tylko to możliwe po wystąpieniu objawów zawału serca (ból w klatce piersiowej).

METALYSE jest podawana w pojedynczym dożylnym wstrzyknięciu przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leczenia trombolitycznego.

Lekarz zastosuje METALYSE w pojedynczej dawce jak najszybciej po wystąpieniu objawów zawału.

Nie zaleca się powtórnego podawania leku.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

Działania niepożądane oceniono na podstawie następującej częstości występowania:

bardzo często:	występują u więcej niż 1 osoby na 10
często:	występują u 1 do 10 osób na 100
niezbyt często:	występują u 1 do 10 osób na 1000
rzadko:	występują u 1 do 10 osób na 10 000
bardzo rzadko:	występują u mniej niż 1 osoby na 10 000
nieznana:	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

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

Bardzo często:

- krwawienie

Często:

- krwawienie w miejscu wykonania zastrzyku lub punkcji
- krwawienie z nosa
- krwawienie w układzie moczowo-płciowym (dostrzegalna krew w moczu)
- siniaki
- krwawienia w układzie żołądkowo-jelitowym (np. krwawienie z żołądka lub jelit)

Niezbyt często:

- niemierny rytm pracy serca (arytmie poreperfuzyjne), czasami prowadzący do zatrzymania akcji serca
- krwawienie wewnętrzne w brzuchu (krwawienie pozaopłucnowe)
- krwawienie do mózgu (krwotok mózgowy). W następstwie krwawień do mózgu lub innych poważnych przypadków krwawienia, może nastąpić śmierć lub trwałe kalectwo
- krwawienie w obrębie oka

Rzadko:

- niskie ciśnienie krwi (niedociśnienie)
- krwawienie w płucach (krwotok płucny)
- nadwrażliwość (reakcje rzekomoanafilaktyczne), np. wysypka, pokrzywka, obrzęk gardła
- krwawienie w obszarze otaczającym serce (krwiak osierdzia)
- zakrzep krwi w płucach (zatorowość płucna) oraz w naczyniach krwionośnych innych układów narządowych (zatorowość materiałem zakrzepowym)

Nieznana:

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

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

Bardzo często:

- Niskie ciśnienie krwi
- Niemierny rytm pracy serca
- Ból w klatce piersiowej

Często:

- Kolejne ataki serca (nawracające niedokrwienie)
- Niewydolność serca
- Wstrząs spowodowany niewydolnością serca
- Zapalenie wyściółki serca
- Płyn w płucach (obrzęk płuc)

Niezbyt często:

- Zatrzymanie akcji serca
- Problemy z zastawką lub wyściółką serca (niedomykalność zastawki dwudzielnej, wysięk osierdziowy)
- Skrzep w żyłach (zakrzepica żylna)
- Płyn pomiędzy wyściółką serca a sercem (tamponada serca)
- Pęknięcie mięśnia sercowego

Rzadko:

- Skrzep w płucach (zatorowość płucna)

Powyższe sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane mogą być groźne i prowadzić do zgonu.

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

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych działań niepożądanych, należy natychmiast poinformować o nich lekarza.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK METALYSE

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 30°C.

Pojemnik należy przechowywać w zewnętrznym, tekturowym pudełku w celu ochrony przed światłem.

Przygotowany do podawania roztwór METALYSE może być przechowywany przez 24 godziny w temperaturze 2-8°C i przez 8 godzin w temperaturze 30°C.

Jednakże ze względów mikrobiologicznych, roztwór powinien być używany bezpośrednio po przygotowaniu.

Nie stosować leku METALYSE po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie/pudełku.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek METALYSE

- Substancją czynną leku jest tenekteplaza. Jedna fiolka zawiera 6 000 jednostek tenekteplazy. Jedna napełniona strzykawka zawiera 6 ml wody do wstrzykiwań.
- Ponadto lek zawiera: L-argininę, kwas fosforowy oraz polisorbat 20.
- Rozpuszczalnikiem METALYSE jest woda do wstrzykiwań.
- Gentamycyna jako śladowa pozostałość z procesu wytwarzania.

Jak wygląda METALYSE i co zawiera opakowanie

Opakowanie zewnętrzne zawiera jedną fiolkę z liofilizowanym proszkiem, jedną gotową do użycia strzykawkę z rozpuszczalnikiem, jedną nasadkę fiolki oraz jedną igłę.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 8900

Česká republika

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39158888

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 60 80 940

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Polska

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

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 58 00

Portugal

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

France

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 330 99 63

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67 240 068

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJE DLA UŻYTKOWNIKA

METALYSE 8 000 jednostek proszku oraz rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Tenekteplaza

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek METALYSE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku METALYSE
3. Jak stosować lek METALYSE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek METALYSE
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK METALYSE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

METALYSE to proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. W każdym opakowaniu znajduje się:

- jedna fiolka z 8 000 j. proszku METALYSE i jedna strzykawka napełniona 8 ml wody do wstrzykiwań

Przed użyciem rozpuszczalnik (woda do wstrzykiwań) dodaje się do proszku, aby otrzymać gotowy do wstrzyknięcia roztwór.

METALYSE należy do leków o działaniu przeciwzakrzepowym. Lek ten ułatwia rozpuszczanie zakrzepu. Tenekteplaza jest rekombinowanym, swoistym dla fibryny aktywatorem plazminogenu.

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

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU METALYSE

METALYSE nie będzie zalecana i stosowana przez lekarza w przypadku

- jeżeli u pacjenta wystąpiła wcześniej nagła, zagrażająca życiu reakcja alergiczna (ciężka nadwrażliwość) na substancję czynną (tenekteplazę), na gentamycynę (śladowa pozostałość z procesu wytwarzania) lub na którykolwiek inny składnik leku METALYSE. Jeżeli leczenie lekiem Metalysę lekarz mimo tego uzna za konieczne, sprzęt do resuscytacji powinien być, w razie potrzeby, natychmiast dostępny;
- jeżeli u pacjenta występuje lub ostatnio wystąpiła choroba, w której istnieje zwiększone ryzyko krwawienia (krwotoku) włączając:
 - ❖ skłonność do krwawień (krwotoki)
 - ❖ udar (naczyniowo-mózgowy)
 - ❖ bardzo wysokie, niekontrolowane ciśnienie krwi
 - ❖ uraz głowy

- ❖ ciężka choroba wątroby
 - ❖ choroba wrzodowa żołądka (wrzód trawienny)
 - ❖ naczynia żylakowate w gardle i przełyku (żylaki przełyku)
 - ❖ wady naczyń krwionośnych (np. tętniak)
 - ❖ różnego rodzaju guzy
 - ❖ stan zapalny wyściółki serca (zapalenie osierdzia); stan zapalny lub zakażenie zastawek serca (zapalenie wsierdzia);
- stosowania tabletek/kapsułek „rozrzedzających” krew, takich jak warfaryna lub kumaryna (leki przeciwzakrzepowe);
 - występowania stanu zapalnego trzustki (ostre zapalenie trzustki);
 - ostatnio przebytych poważnych zabiegów chirurgicznych, włączając operacje mózgu lub kręgosłupa;
 - przebytej reanimacji krążeniowo-oddechowej (ucisk klatki piersiowej) przez okres dłuższy niż dwie minuty, w ciągu ostatnich dwóch tygodni.

Lekarz zachowa szczególną ostrożność stosując METALYSE w przypadku:

- jeżeli u pacjenta wystąpiła wcześniej jakakolwiek reakcja alergiczna inna niż nagła, zagrażająca życiu reakcja alergiczna (ciężka nadwrażliwość) na substancję czynną tenekteplazę, na gentamycynę (śladowa pozostałość z procesu wytwarzania) lub na którykolwiek inny składnik leku METALYSE (patrz punkt 6 Inne informacje);
- wysokiego ciśnienia krwi;
- problemów z krążeniem krwi w mózgu (choroby naczyń mózgowych);
- krwawienia w układzie żołądkowo-jelitowym (jelita) lub moczowo-płciowym w ciągu ostatnich dziesięciu dni (może się pojawić krew w stolcu lub w moczu);
- występowania wad zastawek serca (np. zwężenie zastawki dwudzielnej) z nieprawidłowym rytmem serca (np. migotanie przedsionków);
- wstrzyknięć domięśniowych w ciągu ostatnich dwóch dni;
- wieku powyżej 75 lat;
- masy ciała poniżej 60 kg.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Należy poradzić się lekarza przed zastosowaniem leku METALYSE.

3. JAK STOSOWAĆ LEK METALYSE

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

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

Oprócz METALYSE, lekarz zastosuje lek zapobiegający zakrzepom, tak szybko jak tylko to możliwe po wystąpieniu objawów zawału serca (ból w klatce piersiowej).

METALYSE jest podawana w pojedynczym dożylnym wstrzyknięciu przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leczenia trombolitycznego.

Lekarz zastosuje METALYSE w pojedynczej dawce jak najszybciej po wystąpieniu objawów zawału.

Nie zaleca się powtórnego podawania leku.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

Działania niepożądane oceniono na podstawie następującej częstości występowania:

bardzo często:	występują u więcej niż 1 osoby na 10
często:	występują u 1 do 10 osób na 100
niezbyt często:	występują u 1 do 10 osób na 1000
rzadko:	występują u 1 do 10 osób na 10 000
bardzo rzadko:	występują u mniej niż 1 osoby na 10 000
nieznana:	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

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

Bardzo często:

- krwawienie

Często:

- krwawienie w miejscu wykonania zastrzyku lub punkcji
- krwawienie z nosa
- krwawienie w układzie moczowo-płciowym (dostrzegalna krew w moczu)
- siniaki
- krwawienia w układzie żołądkowo-jelitowym (np. krwawienie z żołądka lub jelit)

Niezbyt często:

- niemierny rytm pracy serca (arytmie poreperfuzyjne), czasami prowadzący do zatrzymania akcji serca
- krwawienie wewnętrzne w brzuchu (krwawienie pozaoprzewnowe)
- krwawienie do mózgu (krwotok mózgowy). W następstwie krwawień do mózgu lub innych poważnych przypadków krwawienia, może nastąpić śmierć lub trwałe kalectwo
- krwawienie w obrębie oka

Rzadko:

- niskie ciśnienie krwi (niedociśnienie)
- krwawienie w płucach (krwotok płucny)
- nadwrażliwość (reakcje rzekomoanafilaktyczne), np. wysypka, pokrzywka, obrzęk gardła
- krwawienie w obszarze otaczającym serce (krwiak osierdzia)
- zakrzep krwi w płucach (zatorowość płucna) oraz w naczyniach krwionośnych innych układów narządowych (zatorowość materiałem zakrzepowym)

Nieznana:

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

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

Bardzo często:

- Niskie ciśnienie krwi
- Niemierny rytm pracy serca
- Ból w klatce piersiowej

Często:

- Kolejne ataki serca (nawracające niedokrwienie)
- Niewydolność serca
- Wstrząs spowodowany niewydolnością serca
- Zapalenie wyściółki serca
- Płyn w płucach (obrzęk płuc)

Niezbyt często:

- Zatrzymanie akcji serca
- Problemy z zastawką lub wyściółką serca (niedomykalność zastawki dwudzielnej, wysięk osierdziowy)
- Skrzep w żyłach (zakrzepica żylna)
- Płyn pomiędzy wyściółką serca a sercem (tamponada serca)
- Pęknięcie mięśnia sercowego

Rzadko:

- Skrzep w płucach (zatorowość płucna)

Powyższe sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane mogą być groźne i prowadzić do zgonu.

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

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych działań niepożądanych, należy natychmiast poinformować o nich lekarza.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK METALYSE

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 30°C.

Pojemnik należy przechowywać w zewnętrznym, tekturowym pudełku w celu ochrony przed światłem.

Przygotowany do podawania roztwór METALYSE może być przechowywany przez 24 godziny w temperaturze 2-8°C i przez 8 godzin w temperaturze 30°C.

Jednakże ze względów mikrobiologicznych, roztwór powinien być używany bezpośrednio po przygotowaniu.

Nie stosować leku METALYSE po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie/pudełku.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek METALYSE

- Substancją czynną leku jest tenekteplaza. Jedna fiolka zawiera 8 000 jednostek tenekteplazy. Jedna napełniona strzykawka zawiera 8 ml wody do wstrzykiwań.
- Ponadto lek zawiera: L-argininę, kwas fosforowy oraz polisorbat 20.
- Rozpuszczalnikiem METALYSE jest woda do wstrzykiwań.
- Gentamycyna jako śladowa pozostałość z procesu wytwarzania.

Jak wygląda METALYSE i co zawiera opakowanie

Opakowanie zewnętrzne zawiera jedną fiolkę z liofilizowanym proszkiem, jedną gotową do użycia strzykawkę z rozpuszczalnikiem, jedną nasadkę fiolki oraz jedną igłę.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 8900

Česká republika

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39158888

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 60 80 940

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Polska

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

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 58 00

Portugal

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

France

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 330 99 63

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67 240 068

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJE DLA UŻYTKOWNIKA

METALYSE 10 000 jednostek proszku oraz rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Tenekteplaza

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek METALYSE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku METALYSE
3. Jak stosować lek METALYSE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek METALYSE
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK METALYSE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

METALYSE to proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. W każdym opakowaniu znajduje się:

- jedna fiolka z 10 000 j. proszku METALYSE i jedna strzykawka napełniona 10 ml wody do wstrzykiwań

Przed użyciem rozpuszczalnik (woda do wstrzykiwań) dodaje się do proszku, aby otrzymać gotowy do wstrzyknięcia roztwór.

METALYSE należy do leków o działaniu przeciwzakrzepowym. Lek ten ułatwia rozpuszczanie zakrzepu. Tenekteplaza jest rekombinowanym, swoistym dla fibryny aktywatorem plazminogenu.

METALYSE jest stosowana w leczeniu zawału mięśnia sercowego (ataku serca) w przebiegu 6 godzin od momentu wystąpienia jego objawów i ułatwia rozpuszczanie zakrzepu w naczyniach krwionośnych serca. Zapobiega to uszkodzeniom powstałym wskutek zawału serca i pozwala na uratowanie życia.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU METALYSE

METALYSE nie będzie zalecana i stosowana przez lekarza w przypadku

- jeżeli u pacjenta wystąpiła wcześniej nagła, zagrażająca życiu reakcja alergiczna (ciężka nadwrażliwość) na substancję czynną (tenekteplazę), na gentamycynę (śladowa pozostałość z procesu wytwarzania) lub na którykolwiek inny składnik leku METALYSE. Jeżeli leczenie lekiem Metalysę lekarz mimo tego uzna za konieczne, sprzęt do resuscytacji powinien być, w razie potrzeby, natychmiast dostępny;
- jeżeli u pacjenta występuje lub ostatnio wystąpiła choroba, w której istnieje zwiększone ryzyko krwawienia (krwotoku) włączając:
 - ❖ skłonność do krwawień (krwotoki)
 - ❖ udar (naczyniowo-mózgowy)
 - ❖ bardzo wysokie, niekontrolowane ciśnienie krwi
 - ❖ uraz głowy

- ❖ ciężka choroba wątroby
 - ❖ choroba wrzodowa żołądka (wrzód trawienny)
 - ❖ naczynia żylakowate w gardle i przełyku (żylaki przełyku)
 - ❖ wady naczyń krwionośnych (np. tętniak)
 - ❖ różnego rodzaju guzy
 - ❖ stan zapalny wyściółki serca (zapalenie osierdzia); stan zapalny lub zakażenie zastawek serca (zapalenie wsierdzia);
- stosowania tabletek/kapsułek „rozrzedzających” krew, takich jak warfaryna lub kumaryna (leki przeciwzakrzepowe);
 - występowania stanu zapalnego trzustki (ostre zapalenie trzustki);
 - ostatnio przebytych poważnych zabiegów chirurgicznych, włączając operacje mózgu lub kręgosłupa;
 - przebytej reanimacji krążeniowo-oddechowej (ucisk klatki piersiowej) przez okres dłuższy niż dwie minuty, w ciągu ostatnich dwóch tygodni.

Lekarz zachowa szczególną ostrożność stosując METALYSE w przypadku:

- jeżeli u pacjenta wystąpiła wcześniej jakakolwiek reakcja alergiczna inna niż nagła, zagrażająca życiu reakcja alergiczna (ciężka nadwrażliwość) na substancję czynną tenekteplazę, na gentamycynę (śladowa pozostałość z procesu wytwarzania) lub na którykolwiek inny składnik leku METALYSE (patrz punkt 6 Inne informacje);
- wysokiego ciśnienia krwi;
- problemów z krążeniem krwi w mózgu (choroby naczyń mózgowych);
- krwawienia w układzie żołądkowo-jelitowym (jelita) lub moczowo-płciowym w ciągu ostatnich dziesięciu dni (może się pojawić krew w stolcu lub w moczu);
- występowania wad zastawek serca (np. zwężenie zastawki dwudzielnej) z nieprawidłowym rytmem serca (np. migotanie przedsionków);
- wstrzyknięć domięśniowych w ciągu ostatnich dwóch dni;
- wieku powyżej 75 lat;
- masy ciała poniżej 60 kg.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Należy poradzić się lekarza przed zastosowaniem leku METALYSE.

3. JAK STOSOWAĆ LEK METALYSE

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

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

Oprócz METALYSE, lekarz zastosuje lek zapobiegający zakrzepom, tak szybko jak tylko to możliwe po wystąpieniu objawów zawału serca (ból w klatce piersiowej).

METALYSE jest podawana w pojedynczym dożylnym wstrzyknięciu przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leczenia trombolitycznego.

Lekarz zastosuje METALYSE w pojedynczej dawce jak najszybciej po wystąpieniu objawów zawału.

Nie zaleca się powtórnego podawania leku.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

Działania niepożądane oceniono na podstawie następującej częstości występowania:

bardzo często:	występują u więcej niż 1 osoby na 10
często:	występują u 1 do 10 osób na 100
niezbyt często:	występują u 1 do 10 osób na 1000
rzadko:	występują u 1 do 10 osób na 10 000
bardzo rzadko:	występują u mniej niż 1 osoby na 10 000
nieznana:	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

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

Bardzo często:

- krwawienie

Często:

- krwawienie w miejscu wykonania zastrzyku lub punkcji
- krwawienie z nosa
- krwawienie w układzie moczowo-płciowym (dostrzegalna krew w moczu)
- siniaki
- krwawienia w układzie żołądkowo-jelitowym (np. krwawienie z żołądka lub jelit)

Niezbyt często:

- niemierny rytm pracy serca (arytmie poreperfuzyjne), czasami prowadzący do zatrzymania akcji serca
- krwawienie wewnętrzne w brzuchu (krwawienie pozaotrzewnowe)
- krwawienie do mózgu (krwotok mózgowy). W następstwie krwawień do mózgu lub innych poważnych przypadków krwawienia, może nastąpić śmierć lub trwałe kalectwo
- krwawienie w obrębie oka

Rzadko:

- niskie ciśnienie krwi (niedociśnienie)
- krwawienie w płucach (krwotok płucny)
- nadwrażliwość (reakcje rzekomoanafilaktyczne), np. wysypka, pokrzywka, obrzęk gardła
- krwawienie w obszarze otaczającym serce (krwiak osierdzia)
- zakrzep krwi w płucach (zatorowość płucna) oraz w naczyniach krwionośnych innych układów narządowych (zatorowość materiałem zakrzepowym)

Nieznana:

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

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

Bardzo często:

- Niskie ciśnienie krwi
- Niemierny rytm pracy serca
- Ból w klatce piersiowej

Często:

- Kolejne ataki serca (nawracające niedokrwienie)
- Niewydolność serca
- Wstrząs spowodowany niewydolnością serca
- Zapalenie wyściółki serca
- Płyn w płucach (obrzęk płuc)

Niezbyt często:

- Zatrzymanie akcji serca
- Problemy z zastawką lub wyściółką serca (niedomykalność zastawki dwudzielnej, wysięk osierdziowy)
- Skrzep w żyłach (zakrzepica żylna)
- Płyn pomiędzy wyściółką serca a sercem (tamponada serca)
- Pęknięcie mięśnia sercowego

Rzadko:

- Skrzep w płucach (zatorowość płucna)

Powyższe sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane mogą być groźne i prowadzić do zgonu.

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

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych działań niepożądanych, należy natychmiast poinformować o nich lekarza.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK METALYSE

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 30°C.

Pojemnik należy przechowywać w zewnętrznym, tekturowym pudełku w celu ochrony przed światłem.

Przygotowany do podawania roztwór METALYSE może być przechowywany przez 24 godziny w temperaturze 2-8°C i przez 8 godzin w temperaturze 30°C.

Jednakże ze względów mikrobiologicznych, roztwór powinien być używany bezpośrednio po przygotowaniu.

Nie stosować leku METALYSE po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie/pudełku.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek METALYSE

- Substancją czynną leku jest tenekteplaza. Jedna fiolka zawiera 10 000 jednostek tenekteplazy. Jedna napełniona strzykawka zawiera 10 ml wody do wstrzykiwań.
- Ponadto lek zawiera: L-argininę, kwas fosforowy oraz polisorbat 20.
- Rozpuszczalnikiem METALYSE jest woda do wstrzykiwań.
- Gentamycyna jako śladowa pozostałość z procesu wytwarzania.

Jak wygląda METALYSE i co zawiera opakowanie

Opakowanie zewnętrzne zawiera jedną fiolkę z liofilizowanym proszkiem, jedną gotową do użycia strzykawkę z rozpuszczalnikiem, jedną nasadkę fiolki oraz jedną igłę.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 8900

Česká republika

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39158888

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 60 80 940

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Polska

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

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 58 00

Portugal

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

France

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 330 99 63

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67 240 068

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.