

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Metalyse 8.000 jedinica, prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Metalyse 8.000 jedinica

1 bočica sadržava 8.000 jedinica (40 mg) tenekteplaze.

1 napunjena štrcaljka sadržava 8 ml vode za injekcije.

1 ml rekonstituirane otopine sadržava 1.000 jedinica (5 mg) tenekteplaze.

Jačina tenekteplaze izražena je u jedinicama (U) pomoću referentnog standarda, koji je specifičan za tenekteplazu te nije usporediv s jedinicama koje se primjenjuju za druge trombolitičke lijekove.

Tenekteplaza je fibrin-specifični aktivator plazminogena proizveden tehnologijom rekombinantne DNK na jajnim stanicama kineskog hrčka.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak je bijel do gotovo bijel. Rekonstituirani pripravak je bistra i bezbojna do blago žuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Metalyse je indiciran u trombolitičkom liječenju suspektnog infarkta miokarda, s perzistentnom elevacijom ST spojnice ili nedavnim blokom lijeve grane unutar 6 sati od nastupa simptoma akutnog infarkta miokarda (tzv. AMI simptomi).

4.2 Doziranje i način primjene

Metalyse mogu propisivati liječnici koji imaju iskustva u primjeni trombolitičkih lijekova i mogućnosti praćenja njegove primjene.

Liječenje Metalyse-om mora se početi što je ranije moguće nakon nastupa simptoma.

Metalyse treba primjeniti na osnovi tjelesne mase, do najviše dozvoljene doze od 10.000 jedinica (50 mg tenekteplaze). Količina potrebna za primjenu ispravne doze može se izračunati prema sljedećoj shemi:

Tjelesna masa bolesnika prema kategorijama (kg)	Tenekteplaza (U)	Tenekteplaza (mg)	Odgovarajući volumen rekonstituirane otopine (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

Za detaljne informacije, vidjeti dio 6.6: Posebne mjere opreza za odlaganje i rukovanje

Potrebna doza primjenjuje se u obliku jednokratnog intravenskog bolusa tijekom otprilike 10 sekundi.

Prethodni intravenski put može se primijeniti za unos Metalyse samo u 0,9% otopini natrij klorida. Metalyse nije kompatibilan s otopinom glukoze.

Otopini za injekciju ne smiju se dodavati nikakvi drugi lijekovi.

Pedijatrijska skupina

Metalyse se ne preporučuje za primjenu kod djece (ispod 18 godina), zbog nedostatnih podataka o neškodljivosti i učinkovitosti.

Dodatna terapija

Dodatnu antitrombotičku terapiju s inhibitorima trombocita i antikoagulansima potrebno je primjenjivati prema suvremenim relevantnim smjernicama za liječenje bolesnika s infarktom miokarda s elevacijom ST spojnice.

U kliničkim ispitivanjima s Metalyse-om nefrakcionirani heparin i enoksaparin primjenjivali su se kao dodatna antitrombotička terapija.

Nakon nastupa simptoma nužno je što ranije početi s primjenom acetilsalicilatne kiseline te nastaviti s doživotnim liječenjem, osim u slučaju kontraindikacija.

4.3 Kontraindikacije

Metalyse se ne smije primjenjivati kod bolesnika s anamnezom anafilaktičke (tj. po život opasne) reakcije na bilo koji sastojak (tj. tenekteplazu ili neku pomoćnu tvar) ili gentamicin (ostatak iz proizvodnog procesa u tragovima). Ako se liječenje Metalyse-om ipak smatra potrebnim, trenutno se mora osigurati dostupna oprema za reanimaciju, za svaki slučaj.

Metalyse je kontraindiciran u sljedećim situacijama, s obzirom da je trombolitičko liječenje povezano s povećanim rizikom od krvarenja:

- značajni poremećaj krvarenja, trenutno prisutan ili je bio prisutan u proteklih 6 mjeseci
- bolesnici koji istovremeno uzimaju oralne antikoagulanse (INR > 1,3)
- oštećenje središnjeg živčanog sustava u anamnezi (tj. neoplazma, aneurizma, intrakranijska ili spinalna operacija)
- poznata hemoragijska dijateza
- teška nekontrolirana hipertenzija
- velika operacija, biopsija parenhimalnog organa ili značajna ozljeda u proteklih 2 mjeseca (uključuje svako oštećenje povezano s trenutnim akutnim infarktom miokarda)
- nedavna ozljeda glave ili kostiju glave
- produljena kardiopulmonarna reanimacija (> 2 minute) u proteklih 2 tjedna
- akutni perikarditis i/ili subakutni bakterijski endokarditis
- akutni pankreatitis
- teška disfunkcija jetre, uključujući jetreno zatajenje, cirozu, portalnu hipertenziju (varikoziteti jednjaka) i aktivni hepatitis
- aktivna peptička ulceracija
- aneurizma arterije i poznata arteriovenska malformacija
- neoplazma s povećanim rizikom od krvarenja
- hemoragijski moždani udar ili moždani udar nepoznatog uzroka u anamnezi
- prethodni ishemijski moždani udar ili tranzitorna ishemijska ataka u proteklih 6 mjeseci
- demencija

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Krvarenje

Najčešća komplikacija tijekom liječenja Metalyse-om je krvarenje. Istovremena primjena heparina može pridonijeti krvarenju. Kako se fibrin lizira tijekom liječenja Metalyse-om, može doći do pojave krvarenja iz mjesta nedavnog uboda iglom. Stoga, trombolitička terapija zahtijeva poseban oprez na svim mogućim mjestima krvarenja (uključujući mjesta uvođenja katetera, mjesta intraarterijske i intravenske primjene, rezove te mjesta uboda iglom). Tijekom liječenja Metalyse-om, potrebno je izbjegavati uporabu krutih katetera kao i intramuskularnih injekcija te postupke na bolesnicima koji nisu neophodni.

Najčešće zabilježene hemoragije su mjesta primjene injekcije, a povremeno je primijećeno genitourinarno te gingivalno krvarenje.

Ukoliko dođe do pojave ozbiljnog krvarenja, osobito cerebralne hemoragije, nužno je odmah prekinuti istovremenu primjenu heparina. Potrebno je razmotriti primjenu protamina, ukoliko je heparin primijenjen tijekom 4 sata od nastupa krvarenja. Kod pojedinih bolesnika koji ne reagiraju na ovakve konzervativne mjere liječenja, treba razmotriti primjenu transfuzijskih preparata. Potrebno je razmotriti primjenu transfuzije krioprecipitata, svježe zamrznute plazme i trombocita, uz kliničku i laboratorijsku procjenu nakon svake primjene. Kod infuzije krioprecipitata poželjna je vrijednost fibrinogena od 1 g/l. Kao posljednja mogućnost u liječenju mogu se primijeniti

antifibrinolitički lijekovi. Rizik liječenja Metalyse-om može biti povećan u sljedećim stanjima te ga treba usporediti s očekivanom koristi:

- sistolički krvni tlak > 160 mm Hg
- cerebrovaskularne bolesti
- nedavno gastrointestinalno ili genitourinarno krvarenje (u proteklih 10 dana)
- povećana mogućnost nastanka tromba u lijevoj srčanoj klijetki, npr. mitralna stenoza s atrijskom fibrilacijom
- svaka poznata (u proteklih 2 dana) intramuskularna injekcija
- starija dob, tj. iznad 75 godina
- mala tjelesna masa < 60 kg

Aritmije

Koronarna tromboliza može rezultirati aritmijama povezanim s reperfuzijom.

Preporučeno je da antiaritmijska terapija za bradikardiju i/ili ventrikulsku tahiaritmiju (elektrostimulator, defibrilator) treba biti dostupna tijekom primjene Metalyse.

GPIIb/IIIa antagonisti

Istovremena primjena GPIIb/IIIa antagonista povećava rizik od krvarenja.

Preosjetljivost/ponovljena primjena

Nije primijećeno kontinuirano stvaranje antitijela na molekulu tenekteplaze nakon liječenja. Međutim, ne postoji sustavno iskustvo s ponovljenom primjenom Metalysea. Potreban je oprez u primjeni Metalysea kod osoba s poznatom preosjetljivošću (osim anafilaktičke reakcije) na djelatnu tvar, neku od pomoćnih tvari, ili na gentamicin (ostatak iz proizvodnog procesa). Ukoliko dođe do pojave anafilaktoidne reakcije, potrebno je trenutno prekinuti primjenu injekcije te započeti odgovarajuće liječenje. U svakom slučaju, tenekteplaza se ne smije ponovo primijeniti prije ocjene faktora hemostaze kao što su fibrinogen, plazminogen i alfa2-antiplazmin.

Primarna perkutana koronarna intervencija (PCI)

Ukoliko se planira primarna PCI prema trenutnim suvremenim relevantnim smjernicama za liječenje, Metalyse se ne smije primjenjivati onako kako se navodi u studiji ASSENT-4 PCI (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska skupina

Metalyse se ne preporučuje za primjenu kod djece (ispod 18 godina starosti) zbog manjka podataka o sigurnosti i učinkovitosti.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija Metalyse s ostalim lijekovima koji se najčešće primjenjuju kod bolesnika s akutnim infarktom miokarda. Međutim, analiza podataka na više od 12 000 bolesnika, liječenih tijekom faze I, II i III nije otkrila klinički relevantne interakcije s lijekovima koje najčešće primjenjuju bolesnici s akutnim infarktom miokarda, pri istovremenoj primjeni s Metalyse-om.

Lijekovi koji utječu na koagulaciju ili oni koji mijenjaju funkciju trombocita (npr. tiklopidin, klopidogrel, LMWH) mogu povećati rizik od krvarenja prije, tijekom ili nakon liječenja Metalyse-om.

Istovremena primjena GPIIb/IIIa antagonista povećava rizik od krvarenja.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje dostupni podaci o primjeni tenekteplaze kod trudnica. S obzirom da su ispitivanja na životinjama (vidjeti također dio 5.3) pokazala visok rizik od vaginalnog krvarenja, vjerojatno iz posteljice, te od prekida trudnoće, koristi od liječenja moraju se procijeniti s obzirom na moguće rizike koji mogu pogoršati po život opasna akutna stanja.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tenekteplaza u majčinom mlijeku. Unutar prvih 24 sata nakon trombolitičkog liječenja majčino bi mlijeko trebalo baciti.

Plodnost

Nisu provedena preklinička ispitivanja plodnosti s tenekteplazom. U prekliničkim ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza provedenima s tenekteplazom, histopatologija nije pokazala otkrića povezana s muškim reproduktivnim organima.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nisu relevantni.

4.8 Nuspojave

Hemoragija je vrlo česta nuspojava povezana s primjenom tenekteplaze. Na mjestu primjene injekcije tip hemoragije je uglavnom površinski. Često su primijećene ekhimoze, ali one obično ne zahtijevaju posebnu intervenciju. Smrt i trajna nesposobnost zabilježeni su kod bolesnika koji su doživjeli moždani udar (uključujući intrakranijsko krvarenje) i ostale epizode ozbiljnog krvarenja.

U nastavku navedene nuspojave se klasificiraju prema učestalosti i organskim sustavima. Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često (>1/10), često (>1/100, <1/10), manje često (>1/1 000, <1/100), rijetko (>1/10 000, <1/1 000), vrlo rijetko (<1/10 000).

Tabela 1 pokazuje učestalost nuspojave.

Organski sustav	Nuspojava
Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetko	Anafilaktoidne reakcije (uključujući osip, urtikariju, bronhospazam, edem larinksa)
Poremećaji živčanog sustava	
Manje često	Intrakranijska hemoragija (kao što je cerebralna hemoragija, cerebralni hematoma, hemoragijski moždani udar,

	transformacija u hemoragijski moždani udar, intrakranijski hematoma, subarahnoidalna hemoragija), uključujući s time povezane simptome kao što su somnolencija, afazija, hemipareza, konvulzije
Poremećaji oka	
Manje često	Hemoragija oka
Srčani poremećaji	
Manje često	Reperfuzijske aritmije (kao što su asistola, ubrzana idioventrikularna aritmija, aritmija, ekstrasistole, atrijska fibrilacija, atrioventrikularni blok I° do potpunog AV bloka, bradikardija, tahikardija, ventrikulska aritmija, ventrikulska fibrilacija, ventrikulska tahikardija) pojavljuju se u uskoj vremenskoj povezanosti s liječenjem tenekteplazom. Reperfuzijske aritmije mogu dovesti do zastoja srca, mogu biti opasne po život te mogu zahtijevati primjenu konvencionalnog liječenja antiaritmicima
Rijetko	Perikardijalna hemoragija
Krvožilni poremećaji	
Vrlo često	Hemoragija
Rijetko	Embolija (trombotska embolija)
Poremećaji dišnog ustava, prsišta i sredoprsja	
Često	Epistaksa
Rijetko	Hemoragija pluća
Poremećaji probavnog ustava	
Često	Gastrointestinalno krvarenje (želučana hemoragija, hemoragija čira na želucu, rektalna hemoragija, hematemeza, melena, hemoragija usta),
Manje često	Retroperitonealna hemoragija (kao što je retroperitonealni hematoma)
Nije poznato	Mučnina, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	Ehimoza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često	Urogenitalna hemoragija (kao što je hematurija, hemoragija mokraćnog sustava)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često	Krvarenje iz mjesta uboda injekcije ili punkcije
Pretrage	
Rijetko	Sniženi krvni tlak
Nije poznato	Povišena tjelesna temperatura
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	
Nije poznato	Masna embolija koja može dovesti do odgovarajućih posljedica u zahvaćenim organima

Kao i kod ostalih trombolitičkih lijekova, sljedeći slučajevi zabilježeni su kao posljedica infarkta miokarda i/ili primjene antitrombotika:

- vrlo često (>1/10): hipotenzija, poremećaji srčane frekvencije i ritma, angina pectoris
- često (>1/100, <1/10): recidivirajuća ishemija, zatajenje srca, ponovljeni infarkt, kardiogeni šok, perikarditis, plućni edem
- manje često (>1/100, <1/100): zastoj srca, mitralna insuficijencija, perikardijalna efuzija, tromboza vena, tamponada srca, ruptura miokarda

- rijetko ($>1/10\ 000$, $<1/1\ 000$): plućna embolija

Ovakve kardiovaskularni događaji mogu biti opasni po život te mogu dovesti do smrti.

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, može doći do povećanog rizika od krvarenja. U slučaju teškog oblika produljenog krvarenja, potrebno je razmisliti o zamjenskoj terapiji (plazma, trombociti), također vidjeti dio 4.4.

5 FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina

Antitrombotici ATKoznaka: B01A D11

Mehanizam djelovanja

Tenekteplaza je rekombinirani fibrin-specifični aktivator plazminogena, koji se derivira iz fiziološkog t-PA putem modifikacija njezine proteinske strukture na tri mjesta.

Tenekteplaza se veže za fibrinsku komponentu tromba (krvni ugrušak) i selektivno pretvara plazminogen, koji je vezan za tromb, u plazmin, koji razgrađuje fibrinski matriks tromba. Tenekteplaza ima veću fibrinsku specifičnost i veći otpor na inaktivaciju pomoću svog endogenog inhibitora (PAI-1) u usporedbi s fiziološkim t-PA.

Farmakodinamički učinci

Nakon primjene tenekteplaze, primijećena je o dozi ovisna potrošnja α 2-antiplazmina (inhibitora plazmina u tekućoj fazi) s posljedičnim porastom nivoa sistemski nakupljenog plazmina. Ovo razmatranje je sukladno s planiranim učinkom aktivacije plazminogena. U usporednim ispitivanjima, primijećeno je smanjenje fibrinogena za manje od 15% te smanjenje plazminogena za manje od 25% kod ispitanika liječenih najvišom dozvoljenom dozom tenekteplaze (10.000 U, što odgovara 50 mg), dok je alteplaza dovela do smanjenja od oko 50% u vrijednostima fibrinogena i plazminogena. Nije pronađeno klinički značajno stvaranje antitijela tijekom 30 dana.

Klinički učinci

Dostupni podaci o prohodnosti arterija iz faze I i II angiografskih ispitivanja ukazuju da je tenekteplaza, primijenjena u obliku jednostrukog intravenskog bolusa, učinkovita u razgradnji krvnih ugrušaka u arteriji zahvaćenoj infarktom kod ispitanika s akutnim infarktom miokarda, zavisno od doze.

Veliko ispitivanje smrtnosti (ASSENT II) na otprilike 17 000 bolesnika pokazalo je da je tenekteplaza terapijski ekvivalentna alteplazi u smanjenju stope smrtnosti (6,2% za oba načina liječenja, tijekom 30 dana, gornja granica od 95% CI za omjer relativnih rizika od 1,124) te da je primjena tenekteplaze povezana sa značajno nižom incidencijom neintrakranijskih krvarenja (26,4% prema 28,9%, $p=0,0003$). Ovo upućuje na značajno manju potrebu za transfuzijama (4,3% prema 5,5%, $p=0,0002$). Intrakranijska hemoragija pojavila se u omjeru 0,93% prema 0,94% u odnosu tenekteplaze i alteplaze.

Podaci o koronarnoj prohodnosti i ograničeni klinički podaci o ishodu pokazali su da su bolesnici koji su doživjeli akutni infarkt miokarda bili uspješno liječeni više od 6 sati nakon nastupa simptoma.

ASSENT-4 PCI ispitivanje je izrađeno da pokaže da li kod 4 000 bolesnika, koji su imali masivne infarkte miokarda, prethodno liječenje punom dozom tenekteplaze uz istovremenu primjenu jednokratnog bolusa do 4.000 IU nefrakcioniranog heparina primijenjenog prije primarne perkutane koronarne intervencije (PCI), koja je trebala biti izvedena u 60 do 180 minuta, vodi do boljih rezultata nego sama primarna PCI. Ispitivanje je obustavljeno prije vremena s 1 667 randomiziranih bolesnika, zbog brojčano veće smrtnosti u PCI skupini koja je primala tenekteplazu. Pojava primarnih mjera kojim se mjerio ishod ispitivanja, tj. smrti ili kardiogenog šoka ili kongestivnog zatajenja srca tijekom 90 dana, bila je znatno učestalija u skupini koja je primala tenekteplazu, nakon kojeg je odmah slijedila rutinska PCI: 18,6% (151/810) u usporedbi s 13,4% (110/819) u skupini koja je bila podvrgnuta samo PCI, $p=0,0045$. Ova značajna razlika između skupina za primarnu mjeru ishoda ispitivanja tijekom 90 dana već je bila prisutna u bolnici i u prvih 30 dana.

Brojčano, sve komponente klinički sastavljenih mjera ishoda ispitivanja išle su u prilog liječenju samo perkutnom koronarnom intervencijom (PCI): smrt: 6,7% prema 4,9% $p=0,14$; kardiogeni šok: 6,3% prema 4,8% $p=0,19$; kongestivno zatajenje srca: 12,0% prema 9,2% $p=0,06$. Sekundarne mjere ishoda ispitivanja, tj. ponovljeni infarkt i ponovljena ciljana revaskularizacija bili su značajno povećani u skupini koja je bila na liječenju tenekteplazom: ponovljeni infarkt: 6,1% prema 3,7% $p=0,0279$; ponovljena ciljana revaskularizacija: 6,6% prema 3,4% $p=0,0041$.

Sljedeći štetni događaji bili su učestaliji uz tenekteplazu prije PCI: intrakranijska hemoragija: 1% prema 0% $p=0,0037$; moždani udar: 1,8% prema 0% $p<0,0001$; velika krvarenja: 5,6% prema 4,4% $p=0,3118$; manja krvarenja: 25,3% prema 19,0% $p=0,0021$; transfuzije krvi: 6,2% prema 4,2% $p=0,0873$; naglo zatvaranje krvnih žila: 1,9% prema 0,1% $p=0,0001$.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Tenekteplaza se primjenjuje intravenski. To je rekombinantni protein koji aktivira plazminogen. Tenekteplaza se eliminira iz cirkulacije vezanjem na specifične receptore u jetri, iza čega slijedi razgradnja u male peptide. Vezanje na jetrene receptore je, međutim, smanjeno u odnosu na fiziološki t-PA, što rezultira produljenim poluživotom. Podaci o distribuciji u tkiva i eliminaciji dobiveni su pomoću ispitivanja na štakorima s radioaktivno obilježenom tenekteplazom. Glavni organ u koji se tenekteplaza distribuira je jetra. Nije poznato, veže li se i u kojoj mjeri, tenekteplaza na proteine plazme kod ljudi.

Nakon jednokratne intravenske bolus injekcije tenekteplaze, kod bolesnika s akutnim infarktom miokarda, antigen tenekteplaze pokazuje bifaznu eliminaciju iz plazme. Ne postoji ovisnost klirensa tenekteplaze o dozi pri terapijskim dozama. Početni, dominantni poluživot je $24 \pm 5,5$ (prosjeak \pm -SD)/min, što je 5 puta dulje od fiziološkog t-PA. Terminalni poluživot je 129 ± 87 min, a klirens plazme je 119 ± 49 ml/min.

Povećanje tjelesne mase rezultira umjerenim povećanjem klirensa tenekteplaze, a sa starijom dobi dolazi do neznatnog smanjenja klirensa. Žene su pokazale općenito niži klirens nego muškarci, što može biti objašnjeno općenito manjom tjelesnom masom žena.

Kod ljudi nije poznato da li bubrežna i jetrena disfunkcija utječu na farmakokinetiku tenekteplaze. Ne postoje specifična iskustva koja bi ukazivala na potrebu za podešavanjem doze tenekteplaze kod bolesnika s jetrenom i teškom bubrežnom insuficijencijom. Međutim, na osnovi podataka dobivenih na životinjama ne očekuje se da bubrežna disfunkcija ima utjecaj na farmakokinetiku.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Jednokratno intravenski primijenjena doza na štakorima, zečevima i psima rezultirala je, o dozi ovisnim reverzibilnim promjenama koagulacijskih parametara, lokalnom hemoragijom na mjestu primjene injekcije, što se smatralo posljedicom farmakodinamskog učinka tenekteplaze. Ispitivanja toksičnosti višestrukih doza na štakorima i psima potvrdila su prethodno navedena razmatranja, ali trajanje ispitivanja bilo je ograničeno na dva tjedna, zbog stvaranja antitijela na ljudski protein tenekteplazu, što je rezultiralo anafilaksijom.

Farmakološki podaci o neškodljivosti kod majmuna (vrsta cynomolgus) otkrili su sniženje krvnog tlaka popraćenog promjenama u EKG-u, ali ova je pojava zabilježena pri puno višim dozama u usporedbi s kliničkima.

S obzirom na indikaciju i jednokratnu primjenu kod ljudi, ispitivanje reproduktivne toksičnosti bilo je ograničeno na ispitivanje embriotoksičnosti kod zečeva, kao osjetljive vrste. Tenekteplaza je uzrokovala smrt sve mladunčadi tijekom srednjeg embrionalnog razdoblja. Kada je tenekteplaza bila davana tijekom srednjeg ili kasnog embrionalnog razdoblja, majke su imale vaginalno krvarenje na dan kada je primijenjena prva doza. Sekundarni mortalitet primijećen je 1-2 dana kasnije. Podaci iz fetalnog razdoblja nisu dostupni.

Mutagenost i kancerogenost nisu očekivane kod ove vrste rekombinantnih proteina te stoga ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenosti nisu bila neophodna.

Nisu primijećene lokalne iritacije krvih žila nakon intravenske, intrarterijske ili paravenske primjene krajnjeg oblika tenekteplaze.

6 FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Pomoćne tvari

Prašak

L-arginin

Fosfatna kiselina

Polisorbat 20.

Otapalo

Voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Metalyse nije kompatibilan s infuzijskim otopinamadekstroze.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti gotovog lijeka

2 godine

Rekonstituirana otopina

Kemijska i fizikalna stabilnost nakon rekonstitucije dokazana je do 24 sata na 2-8°C ili 8 sati na 30°C.

S mikrobiološkog aspekta, lijek se mora primijeniti odmah nakon rekonstitucije. Ukoliko se ne primijeni odmah, razdoblje i uvjeti pohrane prije primjene odgovornost su korisnika i uobičajeno ne bi trebali biti dulji od 24 sata na 2-8°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Čuvati spremnik u vanjskoj kutiji. Uvjete čuvanja rekonstituiranog lijeka, vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Staklena bočica tipa Iod 20 ml, s obloženim (B2-42) sivim gumenim čepom i «flip-off» poklopcem, napunjena praškom za otopinu za injekciju.

Plastična štrcaljka od 10 ml prethodno napunjena s 8 ml vode za injekcije za rekonstituciju.

Sterilni nastavak za bočicu.

Sterilna igla za jednokratnu primjenu.

6.6 Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Metalyse se rekonstituira dodavanjem cijelog volumena vode za injekcije iz prethodno napunjene štrcaljke u bočicu koja sadrži prašak za injekciju.

1. Uvjerite se da je izabrana odgovarajuća veličina bočice, prema tjelesnoj masi bolesnika.

Tjelesna masa bolesnika prema kategorijama (kg)	Volumen rekonstituirane otopine (ml)	Tenekteplaza (U)	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. Provjerite je li poklopac bočice nedirnut.
3. Uklonite «*flip-off*» poklopac s bočice.
4. Uklonite kapicu s vrha štrcaljke. Zatim odmah pričvrstite prethodno napunjenu štrcaljku na nastavak bočice i probijte čep bočice u sredini sa šiljkom nastavka bočice.
5. Dodajte vodu za injekcije u bočicu, tako što polagano gurate klip štrcaljke prema dolje kako biste izbjegli pjenušanje.
6. Rekonstituirajte nježnim okretanjem.
7. Rekonstituirani pripravak je bezbojna do blijedo žuta, bistra otopina. Smije se primijeniti isključivo čista otopina, bez zgrušanih čestica.
8. Izravno prije primjene otopine, okrenite bočicu s još uvijek pripojenom štrcaljkom, tako da štrcaljka stoji ispod bočice.
9. Prebacite odgovarajući volumen rekonstituirane otopine Metalyse u štrcaljku, ovisno o masi bolesnika.
10. Rastavite štrcaljku od nastavka bočice.
11. Metalyse treba davati bolesniku intravenski tijekom 10 sekundi. Ne smije se primijeniti u sustavu koji sadrži glukozu.
12. Neiskorištena otopina se mora zbrinuti.

Rekonstitucija se još može izvesti i uz pomoć priložene igle.

7. Naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Radnička 40-5
10 000 Zagreb
Hrvatska

8. Klasa rješenja o odobrenju za stavljanje gotovog lijeka u promet

UP/I-530-09/07-01/277

9. Datum prvog odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet/ datum obnove odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Datum prvog odobrenja: 01.07.2008./

10. Datum revizije Sažetka opisa svojstava lijeka

Studenj, 2012.