

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Metalyse 8.000 μονάδες (40 mg) κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
Metalyse 10.000 μονάδες (50 mg) κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Metalyse 8.000 μονάδες (40 mg) κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 8.000 μονάδες (40 mg) τενεκτεπλάσης.

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 8 ml διαλύτη.

Metalyse 10.000 μονάδες (50 mg) κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 10.000 μονάδες (50 mg) τενεκτεπλάσης.

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 10 ml διαλύτη.

Το ανασυσταμένο διάλυμα περιέχει 1.000 μονάδες (5 mg) τενεκτεπλάσης ανά ml.

Η ισχύς της τενεκτεπλάσης εκφράζεται σε μονάδες (U) χρησιμοποιώντας ένα πρότυπο αναφοράς που είναι ειδικό για την τενεκτεπλάση και δεν είναι συγκρίσιμο με τις μονάδες που χρησιμοποιούνται για άλλους θρομβολυτικούς παράγοντες.

Η τενεκτεπλάση είναι ένας ινωδοεκλεκτικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου ο οποίος παράγεται στην κυτταρική σειρά της ωοθήκης ενός κινεζικού χάμστερ με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

Η κόνις είναι λευκή έως υπόλευκη.

Ο διαλύτης είναι διαυγής και άχρωμος.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Metalyse ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για τη θρομβολυτική θεραπεία πιθανού εμφράγματος του μυοκαρδίου με επίμονη ανάσπαση του ST διαστήματος ή προσφάτου αποκλεισμού του αριστερού σκέλους εντός 6 ωρών μετά την έναρξη των συμπτωμάτων του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Το Metalyse θα πρέπει να χρησιμοποιείται από ιατρούς με εμπειρία στη χορήγηση θρομβολυτικής θεραπείας, που διαθέτουν τα κατάλληλα μηχανήματα παρακολούθησης της χορήγησης αυτής.

Η θεραπεία με Metalyse θα πρέπει να αρχίζει όσο γίνεται νωρίτερα μετά την έναρξη των συμπτωμάτων.

Η κατάλληλη περιεκτικότητα του προϊόντος τενεκτεπλάσης πρέπει να επιλέγεται προσεκτικά και σύμφωνα με την ένδειξη. Οι περιεκτικότητες των 40 mg και 50 mg προορίζονται μόνο για χρήση σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Το Metalyse πρέπει να χορηγείται με βάση το σωματικό βάρος μέχρι μια μέγιστη δόση των 10.000 μονάδων (50 mg τενεκτεπλάσης). Ο απαιτούμενος όγκος για χορήγηση της σωστής δόσης μπορεί να υπολογισθεί από το ακόλουθο σχήμα:

Κατηγορία σωματικού βάρους του ασθενούς (kg)	Τενεκτεπλάση (U)	Τενεκτεπλάση (mg)	Αντίστοιχος όγκος ανασυσταμένου διαλύματος (ml)
< 60	6.000	30	6
≥ 60 έως < 70	7.000	35	7
≥ 70 έως < 80	8.000	40	8
≥ 80 έως < 90	9.000	45	9
≥ 90	10.000	50	10

Για λεπτομέρειες, βλ. παράγραφο 6.6: Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

#### *Ηλικιωμένοι (≥ 75 ετών)*

Το Metalyse θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ηλικιωμένους (≥ 75 ετών) λόγω υψηλότερου κινδύνου αιμορραγίας (βλ. πληροφορίες για την αιμορραγία στην παράγραφο 4.4 και για την μελέτη STREAM στην παράγραφο 5.1).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Metalyse σε παιδιά ηλικίας (κάτω των 18 ετών) δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Επικουρική αγωγή

Αντιθρομβωτική επικουρική αγωγή με αναστολείς αιμοπεταλίων και αντιπηκτικά θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με τις τρέχουσες σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες για την αγωγή ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST.

Για επέμβαση στα στεφανιαία αγγεία βλ. παράγραφο 4.4.

Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και ενοξαπαρίνη έχουν χρησιμοποιηθεί ως αντιθρομβωτική επικουρική αγωγή σε κλινικές μελέτες με Metalyse.

Έναρξη αγωγής με ακετυλοσαλικυλικό οξύ θα πρέπει να γίνει όσο το δυνατόν συντομότερα μετά την έναρξη των συμπτωμάτων και η αγωγή να συνεχιστεί εφ' όρου ζωής εκτός αν αντενδείκνυται.

#### Τρόπος χορήγησης

Το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια και προορίζεται για άμεση χρήση. Το ανασυσταμένο διάλυμα είναι ένα διαυγές και άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα.

Η απαιτούμενη δόση πρέπει να χορηγείται ως μία εφάπαξ ενδοφλέβια bolus ένεση σε περίπου 10 δευτερόλεπτα.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή στη γενταμυκίνη (ένα ίχνος υπολείμματος από τη διαδικασία παρασκευής). Εάν η θεραπεία με Metalyse παρόλ' αυτά θεωρείται απαραίτητη, μέσα για ανάνηψη θα πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα σε περίπτωση ανάγκης.

Επιπρόσθετα, το Metalyse αντενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις επειδή η θρομβολυτική θεραπεία σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας:

- Σημαντική διαταραχή της πήκτικότητας του αίματος επί του παρόντος ή κατά τους τελευταίους 6 μήνες.
- Ασθενείς που λαμβάνουν αποτελεσματική αντιπηκτική θεραπεία από του στόματος π.χ. νατριούχο βαρφαρίνη (INR > 1,3) (βλ. παράγραφο 4.4, υποπαράγραφος «Αιμορραγία»)
- Ιστορικό βλάβης του κεντρικού νευρικού συστήματος (δηλ. νεόπλασμα, ανεύρυσμα, ενδοεγκεφαλική ή νωτιαία χειρουργική επέμβαση)
- Γνωστή αιμορραγική διάθεση
- Βαρεία μη ελεγχόμενη υπέρταση
- Μεγάλη χειρουργική επέμβαση, βιοψία παρεγχυματικού οργάνου ή σημαντικό τραύμα εντός των 2 τελευταίων μηνών (αυτό περιλαμβάνει και τραύμα που σχετίζεται με το παρόν OEM)
- Πρόσφατη κρανιοεγκεφαλική κάκωση
- Παρατεταμένη καρδιοπνευμονική ανάνηψη (> 2 λεπτά) εντός των 2 τελευταίων εβδομάδων
- Οξεία περικαρδίτιδα και/ή υποξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα
- Οξεία παγκρεατίτιδα
- Βαρεία ηπατική δυσλειτουργία, περιλαμβανομένων της ηπατικής ανεπάρκειας, της κίρρωσης, της πυλαίας υπέρτασης (οισοφαγικοί κιρσοί) και της ενεργού ηπατίτιδας
- Ενεργό πεπτικό έλκος
- Αρτηριακά ανeurύσματα και γνωστές αρτηριακές/φλεβικές δυσπλασίες
- Σε νεόπλασμα με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας
- Οποιοδήποτε γνωστό ιστορικό αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή εγκεφαλικού επεισοδίου άγνωστης αιτιολογίας
- Γνωστό ιστορικό ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου τους προηγούμενους 6 μήνες
- Άνοια

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

#### Επέμβαση στα στεφανιαία αγγεία

Εάν έχει προγραμματιστεί πρωτογενής διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) σύμφωνα με τις τρέχουσες σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας, δε θα πρέπει να χορηγηθεί τενεκτεπλάση (βλ. παράγραφο 5.1 μελέτη ASSENT-4).

Οι ασθενείς που δε μπορούν να υποβληθούν σε πρωτογενή PCI εντός μίας ώρας όπως συνιστάται από τις κατευθυντήριες οδηγίες και λαμβάνουν τενεκτεπλάση ως κύρια μέθοδο στεφανιαίας επαναγγείωσης θα πρέπει να μεταφέρονται χωρίς καθυστέρηση σε μία μονάδα με δυνατότητα επέμβασης στα στεφανιαία αγγεία για αγγειογραφία και έγκαιρη επικουρική στεφανιαία επέμβαση εντός 6-24 ωρών ή νωρίτερα εάν αυτό ενδείκνυται ιατρικά (βλ. παράγραφο 5.1 μελέτη STREAM).

## Αιμορραγία

Η πιο συχνή επιπλοκή που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με τενεκτεπλάση είναι η αιμορραγία. Η ταυτόχρονη χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας με ηπαρίνη μπορεί να συμβάλλει στην πρόκληση αιμορραγίας. Καθώς το ινώδες λύεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με τενεκτεπλάση, μπορεί να εμφανισθεί αιμορραγία σε σημεία πρόσφατης παρακέντησης. Ως εκ τούτου, κατά τη διάρκεια θρομβολυτικής θεραπείας όλα τα πιθανά σημεία αιμορραγίας (περιλαμβανομένων των σημείων εισόδου καθετήρων, σημείων αρτηριακών και φλεβικών παρακεντήσεων, περιοχών λύσεως συνέχειας του δέρματος καθώς και σημείων ενέσεων) θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Η χρήση άκαμπτων καθετήρων, οι ενδομυικές ενέσεις και οι μη απαραίτητοι χειρισμοί του ασθενούς θα πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τενεκτεπλάση.

Συχνότερα, έχει παρατηρηθεί αιμορραγία στο σημείο της ένεσης και μερικές φορές αιμορραγία του ουροποιογεννητικού και των ούλων.

Σε περίπτωση που συμβεί σοβαρή αιμορραγία, ιδιαίτερα εγκεφαλική αιμορραγία, η συγχωρηγούμενη ηπαρίνη πρέπει να διακοπεί αμέσως. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης πρωταμίνης εάν εντός 4 ωρών πριν την αιμορραγία έχει χορηγηθεί ηπαρίνη. Στους λίγους ασθενείς, που δεν απαντούν σε αυτά τα συντηρητικά μέτρα, μπορεί να ενδείκνυται προσεκτική χρήση προϊόντων μετάγγισης. Μετάγγιση κρυσταλλικού υγρού, φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος και αιμοπεταλίων πρέπει να εξετάζεται και να ακολουθείται από κλινική και εργαστηριακή επαναξιολόγηση μετά από κάθε χορήγηση. Τα επιθυμητά επίπεδα ινωδογόνου μετά από έγχυση κρυσταλλικού υγρού είναι 1 g/l. Αντινωδολυτικοί παράγοντες είναι διαθέσιμοι ως τελευταία εναλλακτική θεραπεία. Στις ακόλουθες καταστάσεις, οι κίνδυνοι της θεραπείας με τενεκτεπλάση μπορεί να είναι αυξημένοι και πρέπει να σταθμίζονται έναντι των αναμενόμενων οφελών:

- Συστολική πίεση αίματος > 160 mm Hg, βλ. παράγραφο 4.3
- Αγγειοεγκεφαλική νόσος
- Πρόσφατη αιμορραγία (εντός των 10 τελευταίων ημερών) του γαστρεντερικού ή ουροποιογεννητικού συστήματος
- Μεγάλη πιθανότητα θρόμβου στην αριστερή καρδιά, π.χ. στένωση μιτροειδούς με κολπική μαρμαρυγή
- Πρόσφατη (εντός 2 τελευταίων ημερών) ενδομυική ένεση
- Προχωρημένη ηλικία, δηλαδή ασθενείς άνω των 75 ετών
- Χαμηλό σωματικό βάρος < 60 kg
- Ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικό: Η χρήση του Metalyse μπορεί να εξεταστεί όταν η δοσολογία ή ο χρόνος από την τελευταία λήψη της αντιπηκτικής θεραπείας καθιστά την υπολειπόμενη αποτελεσματικότητα όχι πιθανή και εάν κατάλληλος(οι) έλεγχος(οι) της αντιπηκτικής δραστηριότητας για το(α) αντίστοιχο(α) προϊόν(τα) δεν δείχνει κλινικά σημαντική δραστηριότητα στο σύστημα πήξης (π.χ. INR ≤ 1,3 για ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ ή εάν άλλος(οι) σχετικός(οί) έλεγχος(οι) για άλλα από του στόματος αντιπηκτικά είναι εντός του αντιστοίχου ανώτερου φυσιολογικού ορίου).

## Αρρυθμίες

Η θρομβόλυση στα στεφανιαία αγγεία μπορεί να προκαλέσει αρρυθμίες που σχετίζονται με την επανααιμάτωση. Οι αρρυθμίες επανααιμάτωσης ενδέχεται να οδηγήσουν σε καρδιακή ανακοπή, μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή και μπορεί να απαιτούν τη χορήγηση των συμβατικών αντιαρρυθμικών θεραπειών. Όταν χορηγείται τενεκτεπλάση, συνιστάται να είναι διαθέσιμη αντιαρρυθμική θεραπεία για βραδυκαρδία και/ή κοιλιακές ταχυαρρυθμίες (βηματοδότης, απινιδωτής).

## GPIIb/IIIa ανταγωνιστές

Η σύγχρονη χορήγηση GPIIb/IIIa ανταγωνιστών αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

### Υπερευαισθησία/ Επαναχορήγηση

Δεν έχει παρατηρηθεί παρατεταμένος σχηματισμός αντισωμάτων έναντι του μορίου της τενεκτεπλάσης μετά τη θεραπεία. Παρόλ' αυτά, δεν υπάρχει συστηματική εμπειρία στην επαναχορήγηση της τενεκτεπλάσης. Χρειάζεται προσοχή όταν η τενεκτεπλάση χορηγείται σε άτομα με γνωστή υπερευαισθησία (άλλη εκτός της αναφυλακτοειδούς αντίδρασης) στη δραστική ουσία, σε οποιαδήποτε από τα έκδοχα, ή στη γενταμυκίνη (ένα ίχνος υπολείμματος από τη διαδικασία παρασκευής). Εάν εμφανιστεί αναφυλακτοειδής αντίδραση, η ένεση θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και να γίνει έναρξη κατάλληλης θεραπείας. Σε κάθε περίπτωση, η τενεκτεπλάση δεν θα πρέπει να επαναχορηγείται πριν από εκτίμηση των αιμοστατικών παραγόντων όπως ινωδογόνο, πλασμινογόνο και άλφα-2-αντιπλασμίνη.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Metalyse δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά (κάτω των 18 ετών) εξαιτίας της έλλειψης δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων με την τενεκτεπλάση και άλλα προϊόντα που χορηγούνται συνήθως σε ασθενείς με OEM. Εντούτοις, η ανάλυση των στοιχείων από περισσότερους των 12.000 ασθενών που έλαβαν θεραπεία κατά τη διάρκεια των φάσεων I, II και III δεν έδειξε κάποιες κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα, που χρησιμοποιούνται συνήθως σε ασθενείς με OEM και συγχωρηγούνται με την τενεκτεπλάση.

### Φάρμακα που επηρεάζουν την πήξη/λειτουργία των αιμοπεταλίων

Ο κίνδυνος αιμορραγίας πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με τενεκτεπλάση μπορεί να αυξηθεί με τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την πήξη ή αυτών που τροποποιούν τις λειτουργίες των αιμοπεταλίων (π.χ. τικλοπιδίνη, κλοπιδογρέλη, LMWH).

Η σύγχρονη χορήγηση GPIIb/IIIa ανταγωνιστών αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα από τη χρήση του Metalyse σε έγκυο γυναίκα. Τα μη κλινικά δεδομένα με την τενεκτεπλάση έχουν δείξει αιμορραγία με δευτερογενή θνησιμότητα για τις μητέρες των πειραματόζωων εξαιτίας της γνωστής φαρμακολογικής δραστηριότητας της δραστικής ουσίας και σε λίγες περιπτώσεις έλαβε χώρα αποβολή και παλινδρόμηση του εμβρύου (επιδράσεις που έχουν παρατηρηθεί μόνο με χορήγηση επαναλαμβανόμενης δόσης). Η τενεκτεπλάση δεν θεωρείται τερατογόνος (βλ. παράγραφο 5.3).

Το όφελος της θεραπείας πρέπει να εκτιμάται έναντι των πιθανών κινδύνων σε περίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

## Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τενεκτεπλάση απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Απαιτείται προσοχή όταν το Metalyse χορηγείται σε θηλάζουσα γυναίκα και πρέπει να αποφασιστεί εάν ο θηλασμός θα πρέπει να διακοπεί τις πρώτες 24 ώρες μετά τη χορήγηση του Metalyse.

## Γονιμότητα

Κλινικά δεδομένα καθώς και μη κλινικές μελέτες για τη γονιμότητα δεν είναι διαθέσιμα για την τενεκτεπλάση (Metalyse).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν εφαρμόζεται.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η αιμορραγία είναι μία πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με τη χρήση της τενεκτεπλάσης. Το είδος της αιμορραγίας είναι επί το πλείστον επιφανειακό στο σημείο της ένεσης. Εκχύμωση παρατηρείται συχνά, αλλά συνήθως δεν απαιτείται καμία ιδιαίτερη αγωγή. Θάνατος και μόνιμη αναπηρία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που εμφάνισαν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (περιλαμβανομένης της ενδοκρανιακής αιμορραγίας) και άλλα σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια.

#### Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω κατατάσσονται με βάση τη συχνότητα και την κατηγορία/οργανικό σύστημα. Κατηγορίες συχνότητας καθορίζονται με βάση την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Ο πίνακας 1 παρουσιάζει τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Σπάνιες	Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις (περιλαμβανομένων εξανθήματος, κνίδωσης, βρογχόσπασμου, οιδήματος του λάρυγγα)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Όχι συχνές	Ενδοκρανιακή αιμορραγία (όπως εγκεφαλική αιμορραγία, εγκεφαλικό αιμάτωμα, αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, αιμορραγική εξέλιξη εγκεφαλικού επεισοδίου, ενδοκρανιακό αιμάτωμα, υπαραχνοειδής αιμορραγία) περιλαμβανομένων των σχετιζόμενων συμπτωμάτων όπως υπνηλία, αφασία, ημιπάρεση, σπασμοί
Οφθαλμικές διαταραχές	
Όχι συχνές	Αιμορραγία του οφθαλμού
Καρδιακές διαταραχές	
Όχι συχνές	Αρρυθμίες επαναϊμάτωσης (όπως ασυστολία, επιταχυνόμενη ιδιοκοιλιακή αρρυθμία, αρρυθμία, έκτακτες συστολές, κολπική μαρμαρυγή, κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού έως κολποκοιλιακός αποκλεισμός πλήρης, βραδυκαρδία, ταχυκαρδία, κοιλιακή αρρυθμία, κοιλιακή μαρμαρυγή, κοιλιακή ταχυκαρδία) συμβαίνουν σε κοντινή χρονική σχέση με την αγωγή με τενεκτεπλάση.
Σπάνιες	Αιμορραγία του περικαρδίου
Αγγειακές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Αιμορραγία
Σπάνιες	Εμβολή (θρομβωτικός εμβολισμός)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές	Επίσταξη
Σπάνιες	Πνευμονική αιμορραγία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Συχνές	Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (όπως γαστρορραγία, αιμορραγία γαστρικού έλκους, αιμορραγία του ορθού, αιματέμεση, μέλαινα, αιμορραγία του στόματος)
Όχι συχνές	Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία (όπως οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα)
Μη γνωστές	Ναυτία, έμετος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Εκχύμωση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές	Αιμορραγία της ουροποιογεννητικής οδού (όπως αιματουρία, αιμορραγία των ουροφόρων οδών)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Αιμορραγία του σημείου της ένεσης, αιμορραγία του σημείου παρακέντησης
Παρακλινικές εξετάσεις	
Σπάνιες	Αρτηριακή πίεση μειωμένη
Μη γνωστές	Θερμοκρασία του σώματος αυξημένη
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Μη γνωστές	Εμβολή από λίπος, η οποία ενδέχεται να οδηγήσει σε αντίστοιχες συνέπειες στα σχετιζόμενα όργανα



Όπως και με άλλους θρομβολυτικούς παράγοντες, τα ακόλουθα συμβάντα έχουν αναφερθεί ως συνέπεια του εμφράγματος του μυοκαρδίου και/ή χορήγησης θρομβολυτικών:

- πολύ συχνά: υπόταση, διαταραχές της καρδιακής συχνότητας και του καρδιακού ρυθμού, στηθάγχη
- συχνά: υποτροπή ισχαιμίας, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιογενής καταπληξία, περικαρδίτιδα, πνευμονικό οίδημα
- όχι συχνά: καρδιακή ασυστολία, ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας, περικαρδιακή συλλογή, φλεβική θρόμβωση, καρδιακός επιπωματισμός, ρήξη μυοκαρδίου
- σπάνια: πνευμονική εμβολή

Αυτά τα καρδιαγγειακά συμβάντα μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή και μπορεί να οδηγήσουν στον θάνατο.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

### Συμπτώματα

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας μπορεί να υπάρξει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας.

### Θεραπεία

Σε περίπτωση σοβαρής, παρατεταμένης αιμορραγίας μπορεί να απαιτηθεί θεραπεία υποκατάστασης (πλάσμα, αιμοπετάλια), βλ. επίσης παράγραφο 4.4.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικοί παράγοντες, ένζυμα, κωδικός ATC: B01A D11

### Μηχανισμός δράσης

Η τενεκτεπλάση είναι ανασυνδυασμένος ενεργοποιητής του πλασμινογόνου εκλεκτικός για το ινώδες που προέρχεται από το φυσικό t-PA μέσω τροποποίησης τριών σημείων της πρωτεϊνικής δομής. Συνδέεται στο ινώδες μέρος του θρόμβου (θρόμβος αίματος) και μετατρέπει επιλεκτικά το πλασμινογόνο που είναι συνδεδεμένο με τον θρόμβο σε πλασμίνη, η οποία προκαλεί αποδόμηση του ινώδους πλέγματος του θρόμβου. Συγκρινόμενη με το φυσικό t-PA, η τενεκτεπλάση έχει υψηλότερη συγγένεια με το ινώδες και μεγαλύτερη αντίσταση στην απενεργοποίησή του από τον ενδογενή αναστολέα (PAI-1).

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μετά τη χορήγηση τενεκτεπλάσης, έχει παρατηρηθεί δόσοεξαρτώμενη κατανάλωση της α2-αντιπλασμίνης (αναστολέας της πλασμίνης στην υγρή φάση), με συνέπεια την αύξηση του επιπέδου παραγωγής συστηματικής πλασμίνης. Αυτό το εύρημα είναι συμβατό της επιθυμητής δράσης ενεργοποίησης του πλασμινογόνου. Σε συγκριτικές μελέτες με ασθενείς που έλαβαν τη μέγιστη δόση τενεκτεπλάσης (10.000 U, που αντιστοιχούν σε 50 mg), έχει παρατηρηθεί λιγότερο από 15% μείωση του ινωδογόνου και λιγότερο από 25% μείωση του πλασμινογόνου, ενώ η αλτεπλάση προκάλεσε μείωση κατά 50% περίπου των επιπέδων ινωδογόνου και πλασμινογόνου. Δεν βρέθηκε

κλινικά σημαντικός σχηματισμός αντισωμάτων στις 30 ημέρες.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Δεδομένα που αφορούν στη βατότητα, από αγγειογραφικές μελέτες των φάσεων I και II, σε ασθενείς που εκδήλωσαν OEM υποδεικνύουν ότι η τενεκτεπλάση χορηγούμενη ως εφάπαξ ενδοφλέβια bolus ένεση είναι αποτελεσματική στη διάλυση θρόμβων αίματος της αποφραγμένης αρτηρίας, με δοσοεξαρτώμενο τρόπο.

#### ASSENT-2

Μία ευρείας κλίμακας μελέτη θνησιμότητας (ASSENT-2), σε περίπου 17.000 ασθενείς έδειξε ότι η τενεκτεπλάση είναι θεραπευτικά ισοδύναμη με την αλτεπλάση στη μείωση της θνησιμότητας (6,2% και για τις δύο θεραπείες, στις 30 ημέρες, άνω όριο του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης για την αναλογία σχετικού κινδύνου 1,124) και ότι η χρήση της τενεκτεπλάσης σχετίζεται με σημαντικά μειωμένη εμφάνιση μη ενδοκρανιακών αιμορραγιών (26,4% έναντι 28,9%,  $p = 0,0003$ ). Αυτό μεταφράζεται σε σημαντική μείωση της ανάγκης μεταγγίσεων (4,3% έναντι 5,5%,  $p = 0,0002$ ). Ενδοκρανιακή αιμορραγία εμφανίσθηκε σε ποσοστό 0,93% έναντι 0,94% για την τενεκτεπλάση και την αλτεπλάση, αντίστοιχα.

Η βατότητα των στεφανιαίων και περιορισμένα στοιχεία κλινικής έκβασης δείχνουν ότι ασθενείς με OEM έχουν επιτυχώς θεραπευθεί και μετέπειτα από 6 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων.

#### ASSENT-4

Η μελέτη ASSENT-4 PCI σχεδιάστηκε για να δείξει εάν σε 4.000 ασθενείς με εκτεταμένα μυοκαρδιακά εμφράγματα, η προθεραπευτική αγωγή με τενεκτεπλάση πλήρους δόσεως και ταυτόχρονη εφάπαξ χορήγηση έως 4.000 IU μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης χορηγούμενη πριν την πρωτογενή PCI, λαμβάνουσα χώρα εντός 60 έως 180 λεπτών, οδηγεί σε καλύτερα αποτελέσματα από ό,τι η PCI μεμονωμένα. Η μελέτη περατώθηκε πρόωρα με 1.667 τυχαιοποιημένους ασθενείς εξαιτίας μιας αριθμητικά υψηλότερης θνησιμότητας στην ομάδα που ελάμβανε τενεκτεπλάση επιπρόσθετα της PCI. Η συχνότητα του κύριου τελικού σημείου, συνιστώμενου από θάνατο ή καρδιογενή καταπληξία ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια εντός 90 ημερών, ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα που ελάμβανε την ερευνητική αγωγή της τενεκτεπλάσης ακολουθούμενη από άμεση PCI ρουτίνας: 18,6% (151/810) σε σύγκριση με 13,4% (110/819) στην ομάδα με μόνο PCI,  $p = 0,0045$ . Αυτή η σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων για το κύριο τελικό σημείο στις 90 ημέρες ήταν ήδη παρούσα κατά τη νοσηλεία και στις 30 ημέρες.

Αριθμητικά όλες οι συνιστώσες, του κλινικού σύνθετου τελικού σημείου ήταν υπέρ της θεραπείας με PCI μόνο: θάνατος 6,7% έναντι 4,9%  $p = 0,14$ , καρδιογενής καταπληξία: 6,3% έναντι 4,8%  $p = 0,19$ , συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια: 12,0% έναντι 9,2%  $p = 0,06$  αντίστοιχα. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία νέο έμφραγμα και επανάληψη της επαναγγείωσης των αγγείων στόχων ήταν σημαντικά αυξημένα στην ομάδα στην οποία είχε χορηγηθεί προθεραπευτικά τενεκτεπλάση: νέο έμφραγμα: 6,1% έναντι 3,7%  $p = 0,0279$ , επανάληψη της επαναγγείωσης των αγγείων στόχων: 6,6% έναντι 3,4%  $p = 0,0041$ .

Τα παρακάτω ανεπιθύμητα συμβάντα έλαβαν χώρα συχνότερα με τενεκτεπλάση προ της PCI: ενδοκρανιακή αιμορραγία: 1% έναντι 0%  $p = 0,0037$ , εγκεφαλικό επεισόδιο: 1,8% έναντι 0%  $p < 0,0001$ , μείζονες αιμορραγίες: 5,6% έναντι 4,4%  $p = 0,3118$ , ελάσσονες αιμορραγίες: 25,3% έναντι 19,0%  $p = 0,0021$ , μεταγγίσεις αίματος: 6,2% έναντι 4,2%  $p = 0,0873$ , αιφνίδια απόφραξη αγγείου: 1,9% έναντι 0,1%  $p = 0,0001$ .

## Μελέτη STREAM

Η μελέτη STREAM σχεδιάστηκε ώστε να εκτιμηθούν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια μίας φαρμακο-επεμβατικής στρατηγικής έναντι μίας καθιερωμένης στρατηγικής πρωτογενούς PCI σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, με ανάρτηση του διαστήματος ST, εντός 3 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, χωρίς δυνατότητα να υποβληθούν σε πρωτογενή PCI εντός μίας ώρας από την πρώτη ιατρική επαφή. Η φαρμακο-επεμβατική στρατηγική αποτελούνταν από πρόιμη ινοδωλυτική αγωγή με δόση εφόδου τενεκτεπλάσης και επιπρόσθετη αντιαιμοπεταλιακή και αντιπηκτική θεραπεία ακολουθούμενη από αγγειογραφία εντός 6-24 ωρών ή στεφανιαία επέμβαση διάσωσης.

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από 1.892 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν μέσω ενός διαδραστικού συστήματος φωνητικής απόκρισης. Το κύριο τελικό σημείο, το σύνθετο σημείο του θανάτου ή της καρδιογενούς καταπληξίας ή της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή της επανέμφραξης εντός 30 ημερών, παρατηρήθηκε σε 12,4% (116/939) του φαρμακο-επεμβατικού σκέλους έναντι 14,3% (135/943) του σκέλους της πρωτογενούς PCI (σχετικός κίνδυνος 0,86 (0,68-1,09)).

Οι μεμονωμένες συνιστώσες του κύριου σύνθετου τελικού σημείου για τη φαρμακο-επεμβατική στρατηγική έναντι της πρωτογενούς PCI αντίστοιχα παρατηρήθηκαν με τις ακόλουθες συχνότητες:

	<b>Φάρμακο-επέμβαση (n = 944)</b>	<b>Πρωτογενής PCI (n = 948)</b>	<b>p</b>
Σύνθετο σημείο θανάτου, καταπληξίας, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, επανέμφραξης	116/939 (12,4%)	135/943 (14,3%)	0,21
Θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας	43/939 (4,6%)	42/946 (4,4%)	0,88
Καρδιογενής καταπληξία	41/939 (4,4%)	56/944 (5,9%)	0,13
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	57/939 (6,1%)	72/943 (7,6%)	0,18
Επανέμφραξη	23/938 (2,5%)	21/944 (2,2%)	0,74
Καρδιακή θνησιμότητα	31/939 (3,3%)	32/946 (3,4%)	0,92

Οι παρατηρηθείσες επιπτώσεις των μειζόνων και ελασσόνων αιμορραγιών εκτός των ενδοκρανιακών (μη ICH) αιμορραγιών ήταν παρόμοιες και στις δύο ομάδες:

	<b>Φάρμακο-επέμβαση (n = 944)</b>	<b>Πρωτογενής PCI (n = 948)</b>	<b>p</b>
Μείζονες μη ICH αιμορραγίες	61/939 (6,5%)	45/944 (4,8%)	0,11
Ελάσσονες μη ICH αιμορραγίες	205/939 (21,8%)	191/944 (20,2%)	0,40

Επίπτωση των συνολικών εγκεφαλικών επεισοδίων και της ενδοκρανιακής αιμορραγίας

	<b>Φάρμακο-επέμβαση (n = 944)</b>	<b>Πρωτογενής PCI (n = 948)</b>	<b>p</b>
Συνολικά εγκεφαλικά επεισόδια (όλοι οι τύποι)	15/939 (1,6%)	5/946 (0,5%)	0,03*
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	9/939 (0,96%)	2/946 (0,21%)	0,04**
Ενδοκρανιακή αιμορραγία μετά από τροποποίηση πρωτοκόλλου ώστε να μειωθεί στο ήμισυ η δόση σε ασθενείς ≥ 75 ετών:	4/747 (0,5%)	2/758 (0,3%)	0,45

\* οι επιπτώσεις και στις δύο ομάδες είναι αυτές που αναμένονταν στους ασθενείς STEMI που έλαβαν αγωγή με ινοδωλυτικά ή με πρωτογενή PCI (όπως παρατηρήθηκε σε προηγούμενες μελέτες).

\*\* η επίπτωση στη φαρμακο-επεμβατική ομάδα είναι όπως αναμένεται για την ινοδωλυση με τενεκτεπλάση (όπως παρατηρήθηκε σε προηγούμενες μελέτες).

Μετά από μείωση δόσης της τενεκτεπλάσης κατά το ήμισυ σε ασθενείς ≥ 75 ετών δεν παρατηρήθηκε

περαιτέρω ενδοκρανιακή αιμορραγία (0 έως 97 ασθενείς) (95% CI: 0,0-3,7) έναντι 8,1% (3 έως 37 ασθενείς) (95% CI: 1,7-21,9) πριν τη μείωση της δόσης. Τα όρια του διαστήματος εμπιστοσύνης των παρατηρούμενων επιπτώσεων πριν και μετά τη μείωση της δόσης επικαλύπτονται.

Σε ασθενείς  $\geq 75$  ετών οι παρατηρηθείσες επιπτώσεις του κύριου σύνθετου τελικού σημείου αποτελεσματικότητας για τη φαρμακο-επεμβατική στρατηγική και την πρωτογενή PCI ήταν ως εξής: πριν τη μείωση της δόσης 11/37 (29,7%) (95% CI: 15,9-47,0) έναντι 10/32 (31,3%) (95% CI: 16,1-50,0), μετά τη μείωση της δόσης: 25/97 (25,8%) (95% CI: 17,4-35,7) έναντι 25/88 (24,8%) (95% CI: 19,3-39,0). Και στις δύο ομάδες τα όρια του διαστήματος εμπιστοσύνης των παρατηρούμενων επιπτώσεων πριν και μετά τη μείωση της δόσης επικαλύπτονται.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση και κατανομή

Η τενεκτεπλάση είναι μια ενδοφλέβια χορηγούμενη, ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη που ενεργοποιεί το πλασμινογόνο.

Μετά από ενδοφλέβια εφάπαξ χορήγηση 30 mg τενεκτεπλάσης σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, η αρχικός εκτιμώμενη συγκέντρωση πλάσματος της τενεκτεπλάσης ήταν  $6,45 \pm 3,60$   $\mu\text{g/ml}$  (μέσος  $\pm$  SD). Η φάση κατανομής αντιπροσωπεύει  $31\% \pm 22\%$  έως  $69\% \pm 15\%$  (μέσος  $\pm$  SD) της συνολικής AUC μετά από χορήγηση δόσεων που κυμαίνονται από 5 έως 50 mg.

Τα στοιχεία για την ιστική κατανομή συγκεντρώθηκαν από μελέτες με ραδιοσημασμένη τενεκτεπλάση σε επίμυες. Το ήπαρ ήταν το κύριο όργανο όπου υπήρξε κατανομή της τενεκτεπλάσης. Δεν είναι γνωστό εάν και σε ποιο βαθμό η τενεκτεπλάση δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος στους ανθρώπους. Ο μέσος χρόνος παραμονής (MRT) στο σώμα είναι περίπου 1 ώρα και ο μέσος ( $\pm$  SD) όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση ( $V_{ss}$ ) κυμαίνεται από  $6,3 \pm 2,1$  έως  $15 \pm 7$  l.

### Βιομετασχηματισμός

Η τενεκτεπλάση απομακρύνεται από την κυκλοφορία μέσω σύνδεσης σε ειδικούς υποδοχείς στο ήπαρ, όπου καταβολίζεται σε μικρότερα πεπτίδια. Εντούτοις, η σύνδεση στους ηπατικούς υποδοχείς είναι μειωμένη σε σχέση με το φυσικό t-PA οδηγώντας σε παρατεταμένο χρόνο ημιζωής.

### Αποβολή

Μετά από μια εφάπαξ ενδοφλέβια bolus ένεση της τενεκτεπλάσης σε ασθενείς με OEM, το αντιγόνο της τενεκτεπλάσης παρουσιάζει μια διφασική αποβολή από το πλάσμα. Η κάθαρση της τενεκτεπλάσης σε επίπεδα θεραπευτικών δόσεων δεν είναι δοσοεξαρτώμενη. Ο αρχικός, επικρατών χρόνος ημιζωής είναι  $24 \pm 5,5$  λεπτά (μέσος  $\pm$  SD) και είναι 5 φορές μεγαλύτερος από του φυσικού t-PA. Ο τελικός χρόνος ημιζωής είναι  $129 \pm 87$  λεπτά και η κάθαρση από το πλάσμα είναι  $119 \pm 49$  ml/λεπτό.

Η αύξηση του σωματικού βάρους είχε ως αποτέλεσμα μέτρια αύξηση της κάθαρσης της τενεκτεπλάσης, και η αύξηση της ηλικίας έδειξε μια μικρή μείωση της κάθαρσης. Οι γυναίκες παρουσιάζουν γενικά χαμηλότερη κάθαρση από τους άνδρες, αλλά αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το ότι οι γυναίκες είναι γενικώς ελαφρύτερες από τους άνδρες.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η ανάλυση γραμμικότητας της δόσης με βάση την AUC έδειξε ότι η τενεκτεπλάση εμφανίζει μη γραμμική φαρμακοκινητική στο εύρος των δόσεων που μελετήθηκαν, δηλαδή από 5 έως 50 mg.

### Νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια

Εξαιτίας του ότι η αποβολή της τενεκτεπλάσης γίνεται μέσω του ήπατος, δεν αναμένεται η νεφρική

δυσλειτουργία να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της. Αυτό υποστηρίζεται επίσης από δεδομένα σε πειραματόζωα. Ωστόσο, η επίδραση της νεφρικής και ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της τενεκτεπλάσης στους ανθρώπους δεν έχει διερευνηθεί εξειδικευμένα. Συνεπώς, δεν υπάρχει οδηγία για προσαρμογή της δόσης της τενεκτεπλάσης σε ασθενείς με ηπατική και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Η εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε επίμυες, κουνέλια και σκύλους οδήγησε μόνο σε δοσοεξαρτώμενες και αναστρέψιμες μεταβολές των πηκτικών παραμέτρων με τοπική αιμορραγία στο σημείο της ένεσης, το οποίο θεωρήθηκε συνέπεια της φαρμακοδυναμικής επίδρασης της τενεκτεπλάσης. Οι μελέτες τοξικότητας με πολλαπλή χορήγηση σε επίμυες και σκύλους επιβεβαίωσαν τις παραπάνω παρατηρήσεις, αλλά η διάρκεια των μελετών περιορίστηκε στις δύο εβδομάδες από τον σχηματισμό αντισωμάτων έναντι της ανθρώπινης πρωτεΐνης τενεκτεπλάση, που οδήγησε σε αναφυλαξία.

Στοιχεία φαρμακολογικής ασφάλειας σε κυνομόλγους πιθήκους έδειξαν πτώση της αρτηριακής πίεσης συνοδευόμενη από αλλαγές του ΗΚΓ, αλλά αυτά συνέβησαν σε δόσεις που ήταν αξιοσημείωτα υψηλότερες από την κλινική έκθεση.

Αναφορικά με την ένδειξη και την εφάπαξ χορήγηση στους ανθρώπους, ο έλεγχος αναπαραγωγικής τοξικότητας περιορίστηκε σε μια μελέτη εμβρυοτοξικότητας στα κουνέλια, ως ευαίσθητο ζωικό είδος. Η τενεκτεπλάση προκάλεσε γενικευμένη εμβρυϊκή θνησιμότητα κατά τη διάρκεια της μεσοεμβρυϊκής περιόδου. Όταν η τενεκτεπλάση δόθηκε κατά τη διάρκεια της μέσης ή ύστερης εμβρυϊκής περιόδου τα έγκυα ζώα παρουσίασαν κολπική αιμορραγία την ημέρα μετά την πρώτη δόση. Δευτερογενής θνησιμότητα παρατηρήθηκε 1-2 ημέρες αργότερα. Στοιχεία για την τελική περίοδο της κύησης δεν είναι διαθέσιμα.

Μεταλλαξιογένεση και καρκινογένεση δεν αναμένονται για αυτή την κατηγορία ανασυνδυασμένων πρωτεϊνών και δοκιμασίες για γονοτοξικότητα και καρκινογένεση δεν ήταν αναγκαίες.

Δεν παρατηρήθηκε τοπικός ερεθισμός του αιμοφόρου αγγείου μετά από ενδοφλέβια, ενδαρτηριακή ή παραφλεβική χορήγηση του τελικού παρασκευάσματος της τενεκτεπλάσης.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Κόνις

Αργινίνη  
Συμπυκνωμένο φωσφορικό οξύ  
Πολυσορβικό 20  
Ίχνος υπολείμματος προερχόμενο από τη διαδικασία παρασκευής: Γενταμυκίνη

#### Διαλύτης

Ενέσιμο ύδωρ

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Το Metalyse είναι ασύμβατο με διαλύματα έγχυσης γλυκόζης.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

Διάρκεια ζωής όπως είναι συσκευασμένο προς πώληση

3 χρόνια

Ανασυσταμένο διάλυμα

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 24 ώρες στους 2-8 °C και για 8 ώρες στους 30 °C.

Από μικροβιολογικής απόψεως, το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος φύλαξης και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και συνήθως δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2-8 °C.

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C. Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης του ανασυσταμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Metalyse 8.000 μονάδες (40 mg) κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου I των 20 ml με επικαλυμμένο (B2-42) γκρίζο πώμα εισχώρησης από καουτσούκ με αποσπώμενο πώμα γεμισμένο με κόνι για ενέσιμο διάλυμα. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 40 mg τενεκτεπλάσης.

Πλαστική προγεμισμένη σύριγγα των 10 ml με 8 ml διαλύτη.

Αποστειρωμένος προσαρμογέας φιαλιδίου.

Metalyse 10.000 μονάδες (50 mg) κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου I των 20 ml με επικαλυμμένο (B2-42) γκρίζο πώμα εισχώρησης από καουτσούκ με αποσπώμενο πώμα γεμισμένο με κόνι για ενέσιμο διάλυμα. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 mg τενεκτεπλάσης.

Πλαστική προγεμισμένη σύριγγα των 10 ml με 10 ml διαλύτη.

Αποστειρωμένος προσαρμογέας φιαλιδίου.

### 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η ανασύσταση του Metalyse πρέπει να γίνεται με την προσθήκη όλου του όγκου του διαλύτη από την προγεμισμένη σύριγγα στο φιαλίδιο που περιέχει την κόνι για ενέσιμο διάλυμα.

1. Βεβαιωθείτε ότι το κατάλληλο μέγεθος φιαλιδίου έχει επιλεγεί ανάλογα με το σωματικό βάρος του ασθενούς.

Κατηγορία σωματικού βάρους του ασθενούς (kg)	Όγκος ανασυσταμένου διαλύματος (ml)	Τενεκτεπλάση (U)	Τενεκτεπλάση (mg)
< 60	6	6.000	30
≥ 60 έως < 70	7	7.000	35
≥ 70 έως < 80	8	8.000	40
≥ 80 έως < 90	9	9.000	45
≥ 90	10	10.000	50

2. Ελέγξτε πως το πόμα του φιαλιδίου είναι ακέραιο.
3. Αφαιρέστε το αποσπώμενο πόμα από το φιαλίδιο.
4. Ανοίξτε το επάνω μέρος του προσαρμογέα φιαλιδίου. Αφαιρέστε το πόμα από το στόμιο της προγεμισμένης σύριγγας με τον διαλύτη. Ακολούθως βιδώστε αμέσως την προγεμισμένη σύριγγα στον προσαρμογέα φιαλιδίου σφικτά και τρυπήστε το πόμα εισχώρησης του φιαλιδίου στο κέντρο με τη μύτη του προσαρμογέα φιαλιδίου.
5. Προσθέστε τον διαλύτη στο φιαλίδιο πιέζοντας το έμβολο της σύριγγας αργά προς τα κάτω για αποφυγή σχηματισμού αφρού.
6. Διατηρήστε τη σύριγγα προσαρτημένη στον προσαρμογέα φιαλιδίου και κάνετε την ανασύσταση περιστρέφοντας ήρεμα το φιαλίδιο.
7. Το ανασυσταμένο ενέσιμο διάλυμα είναι ένα άχρωμο έως υποκίτρινο διαυγές διάλυμα. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διάλυμα το οποίο είναι διαυγές και χωρίς σωματίδια.
8. Ακριβώς πριν τη χορήγηση του διαλύματος, αντιστρέψτε το φιαλίδιο με τη σύριγγα που είναι ακόμη συνδεδεμένη, ώστε η σύριγγα να βρίσκεται κάτω από το φιαλίδιο.
9. Μεταφέρετε τον κατάλληλο όγκο του ανασυσταμένου διαλύματος Metalyse στη σύριγγα, ανάλογα με το βάρος του ασθενούς.
10. Ξεβιδώστε τη σύριγγα από τον προσαρμογέα φιαλιδίου.
11. Μια προϋπάρχουσα ενδοφλέβια γραμμή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη χορήγηση του Metalyse μόνο σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Δεν πρέπει να γίνεται προσθήκη άλλου φαρμακευτικού προϊόντος στο ενέσιμο διάλυμα.
12. Το Metalyse πρέπει να χορηγείται στον ασθενή ενδοφλέβια σε περίπου 10 δευτερόλεπτα. Δεν πρέπει να χορηγείται σε γραμμή που περιέχει γλυκόζη καθώς το Metalyse είναι ασύμβατο με διάλυμα γλυκόζης.
13. Η γραμμή πρέπει να εκπλυθεί μετά την ένεση του Metalyse για σωστή χορήγηση.
14. Οποιαδήποτε αχρησιμοποίητη ανασυσταμένη ποσότητα πρέπει να απορρίπτεται.

Εναλλακτικά, η ανασύσταση μπορεί να γίνει με μια βελόνα αντί του περιεχόμενου προσαρμογέα του φιαλιδίου.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Metalyse 8.000 μονάδες (40 mg) κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

EU/1/00/169/005

Metalyse 10.000 μονάδες (50 mg) κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

EU/1/00/169/006

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Φεβρουαρίου 2001

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Φεβρουαρίου 2006

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>



## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Metalyse 5.000 μονάδες (25 mg) κόνις για ενέσιμο διάλυμα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Metalyse 5.000 μονάδες (25 mg) κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 5.000 μονάδες (25 mg) τενεκτεπλάσης.

Το ανασυσταμένο διάλυμα περιέχει 1.000 μονάδες (5 mg) τενεκτεπλάσης ανά ml.

Η ισχύς της τενεκτεπλάσης εκφράζεται σε μονάδες (U) χρησιμοποιώντας ένα πρότυπο αναφοράς που είναι ειδικό για την τενεκτεπλάση και δεν είναι συγκρίσιμο με τις μονάδες που χρησιμοποιούνται για άλλους θρομβολυτικούς παράγοντες.

Η τενεκτεπλάση είναι ένας ινωδοεκλεκτικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου ο οποίος παράγεται στην κυτταρική σειρά της ωοθήκης ενός κινεζικού χάμστερ με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

Η κόνις είναι λευκή έως υπόλευκη.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Metalyse ενδείκνυται σε ενήλικες για τη θρομβολυτική θεραπεία του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (AIS) εντός 4,5 ωρών από τον τελευταίο γνωστό χρόνο χωρίς σημεία και συμπτώματα του τρέχοντος εγκεφαλικού επεισοδίου και μετά τον αποκλεισμό ενδοκρανιακής αιμορραγίας.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Το Metalyse πρέπει να χρησιμοποιείται από ιατρούς με εμπειρία στη νευροαγγειακή φροντίδα και στη χορήγηση θρομβολυτικής θεραπείας, που διαθέτουν τα κατάλληλα μηχανήματα παρακολούθησης της χορήγησης αυτής, βλ. παράγραφο 4.4.

Η θεραπεία με Metalyse πρέπει να αρχίζει όσο γίνεται νωρίτερα και το αργότερο 4,5 ώρες μετά τον τελευταίο γνωστό χρόνο χωρίς σημεία και συμπτώματα και μετά τον αποκλεισμό ενδοκρανιακής αιμορραγίας με κατάλληλες απεικονιστικές τεχνικές, βλ. παράγραφο 4.4. Η επίδραση της θεραπείας είναι χρονοεξαρτώμενη· συνεπώς, η πρόιμη θεραπεία αυξάνει την πιθανότητα ευνοϊκής έκβασης.

Η κατάλληλη περιεκτικότητα του προϊόντος τενεκτεπλάσης πρέπει να επιλέγεται προσεκτικά και σύμφωνα με την ένδειξη. Η περιεκτικότητα των 25 mg τενεκτεπλάσης προορίζεται μόνο για χρήση σε οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Το Metalyse πρέπει να χορηγείται με βάση το σωματικό βάρος μέχρι μια μέγιστη εφάπαξ δόση των 5.000 μονάδων (25 mg τενεκτεπλάσης) για την ένδειξη του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η σχέση οφέλους-κινδύνου της θεραπείας με τενεκτεπλάση πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε ασθενείς που ζυγίζουν 50 kg ή λιγότερο λόγω της περιορισμένης διαθεσιμότητας των δεδομένων. Ο απαιτούμενος όγκος για χορήγηση της σωστής συνολικής δόσης μπορεί να υπολογισθεί από το ακόλουθο σχήμα:

Κατηγορία σωματικού βάρους του ασθενούς (kg)	Τενεκτεπλάση (U)	Τενεκτεπλάση (mg)	Αντίστοιχος όγκος ανασυσταμένου διαλύματος (ml)
< 60	3.000	15,0	3,0
≥ 60 έως < 70	3.500	17,5	3,5
≥ 70 έως < 80	4.000	20,0	4,0
≥ 80 έως < 90	4.500	22,5	4,5
≥ 90	5.000	25,0	5,0

Για λεπτομέρειες, βλ. παράγραφο 6.6: Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

#### *Ηλικιωμένοι (> 80 ετών)*

Το Metalyse πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ηλικιωμένους (> 80 ετών) λόγω υψηλότερου κινδύνου αιμορραγίας (βλ. πληροφορίες για την αιμορραγία στην παράγραφο 4.4).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Metalyse σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Επικουρική αγωγή

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του σχήματος με ταυτόχρονη χορήγηση ηπαρίνης ή αναστολέων της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, όπως το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, κατά τις πρώτες 24 ώρες μετά τη θεραπεία με το Metalyse δεν έχουν διερευνηθεί επαρκώς. Ως εκ τούτου, η χορήγηση ενδοφλέβιας ηπαρίνης ή αναστολέων της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, όπως το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, πρέπει να αποφεύγεται κατά τις πρώτες 24 ώρες μετά τη θεραπεία με το Metalyse λόγω αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας.

Εάν απαιτείται ηπαρίνη για άλλες ενδείξεις, η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 10.000 IU την ημέρα, χορηγούμενη υποδόρια.

#### Τρόπος χορήγησης

Το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια και προορίζεται για άμεση χρήση. Το ανασυσταμένο διάλυμα είναι ένα διαυγές και άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα.

Η απαιτούμενη δόση πρέπει να χορηγείται ως μία εφάπαξ ενδοφλέβια bolus ένεση σε περίπου 5 έως 10 δευτερόλεπτα.

Τα φιαλίδια 40 mg και 50 mg τενεκτεπλάσης δεν προορίζονται για χρήση σε οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή στη γενταμυκίνη (ένα ίχνος υπολείμματος από τη διαδικασία παρασκευής). Επιπρόσθετα, το Metalyse αντενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις επειδή η θρομβολυτική θεραπεία σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας:

- Σημαντική διαταραχή της πήκτικότητας του αίματος επί του παρόντος ή κατά τους τελευταίους 6 μήνες
- Ασθενείς με αποτελεσματική αντιπηκτική θεραπεία (π.χ. INR > 1,3) (βλ. παράγραφο 4.4, υποπαράγραφος «Αιμορραγία»)
- Γνωστό ιστορικό ή υποψία ενδοκρανιακής αιμορραγίας
- Συμπτώματα που υποδηλώνουν υπαραχνοειδή αιμορραγία, ακόμη και αν η αξονική τομογραφία (CT) είναι φυσιολογική
- Βαρύ εγκεφαλικό επεισόδιο όπως αξιολογείται κλινικά (π.χ. NIHSS > 25) ή/και με κατάλληλες απεικονιστικές τεχνικές
- Οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο χωρίς νευρολογικό έλλειμμα που προκαλεί αναπηρία, ή συμπτώματα που βελτιώνονται γρήγορα πριν από την έναρξη της ένεσης
- Ιστορικό βλάβης του κεντρικού νευρικού συστήματος (δηλ. νεόπλασμα, ανεύρυσμα, ενδοεγκεφαλική ή νωτιαία χειρουργική επέμβαση)
- Γνωστή αιμορραγική διάθεση
- Βαρεία μη ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση
- Μεγάλη χειρουργική επέμβαση, βιοψία παρεγχυματικού οργάνου ή σημαντικό τραύμα εντός των 2 τελευταίων μηνών
- Πρόσφατη κρανιοεγκεφαλική κάκωση
- Παρατεταμένη καρδιοπνευμονική ανάνηψη (> 2 λεπτά) εντός των 2 τελευταίων εβδομάδων
- Οξεία περικαρδίτιδα και/ή υποξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα
- Οξεία παγκρεατίτιδα
- Βαρεία ηπατική δυσλειτουργία, περιλαμβανομένων της ηπατικής ανεπάρκειας, της κίρρωσης, της πυλαίας υπέρτασης (οισοφαγικοί κίρσοι) και της ενεργού ηπατίτιδας
- Ενεργό πεπτικό έλκος
- Αρτηριακά ανeurύσματα και γνωστές αρτηριακές/φλεβικές δυσπλασίες
- Σε νεόπλασμα με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας
- Συμπτώματα ισχαιμικού επεισοδίου που αρχίζουν περισσότερο από 4,5 ώρες πριν από την ένεση ή συμπτώματα για τα οποία ο χρόνος έναρξης είναι άγνωστος και θα μπορούσε ενδεχομένως να είναι περισσότερο από 4,5 ώρες πριν
- Επιληπτική κρίση κατά την έναρξη του εγκεφαλικού επεισοδίου
- Χορήγηση ηπαρίνης εντός των προηγούμενων 48 ωρών και χρόνος θρομβοπλαστίνης που υπερβαίνει το ανώτερο φυσιολογικό όριο για το εργαστήριο
- Ασθενείς με ιστορικό προηγούμενου εγκεφαλικού επεισοδίου και συνοδό διαβήτη
- Προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο εντός των τελευταίων 3 μηνών
- Αριθμός αιμοπεταλίων μικρότερος από 100.000/mm<sup>3</sup>
- Συστολική αρτηριακή πίεση > 185 mmHg ή διαστολική αρτηριακή πίεση > 110 mmHg ή επιθετική διαχείριση (ενδοφλέβια φαρμακοθεραπεία) απαραίτητη για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε αυτά τα όρια
- Γλυκόζη αίματος < 50 mg/dl ή > 400 mg/dl (< 2,8 mM ή > 22,2 mM)

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Η θρομβολυτική θεραπεία απαιτεί επαρκή παρακολούθηση. Το Metalyse πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο με τη συμμετοχή και την παρακολούθηση ιατρών με εκπαίδευση και εμπειρία στη νευροαγγειακή φροντίδα και στη χρήση θρομβολυτικών θεραπειών, που διαθέτουν τα κατάλληλα μηχανήματα παρακολούθησης της χορήγησης αυτής. Για την επαλήθευση της θεραπευτικής ένδειξης μπορούν να εξεταστούν, ανάλογα με την περίπτωση, εξ αποστάσεως διαγνωστικά μέτρα, βλ. παραγράφους 4.1 και 4.2.

### Αιμορραγία

Η πιο συχνή επιπλοκή που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με τενεκτεπλάση είναι η αιμορραγία. Η ταυτόχρονη χορήγηση άλλων δραστικών ουσιών που επηρεάζουν την πήκτικότητα ή τη λειτουργία των αιμοπεταλίων (π.χ. ηπαρίνη) μπορεί να συμβάλλει στην πρόκληση αιμορραγίας, βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3. Καθώς το ινώδες λύεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με τενεκτεπλάση, μπορεί να εμφανισθεί αιμορραγία σε σημεία πρόσφατης παρακέντησης. Ως εκ τούτου, κατά τη διάρκεια θρομβολυτικής θεραπείας όλα τα πιθανά σημεία αιμορραγίας (περιλαμβανομένων των σημείων εισόδου καθετήρων, σημείων αρτηριακών και φλεβικών παρακεντήσεων, περιοχών λύσεως συνέχειας του δέρματος καθώς και σημείων ενέσεων) θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Η χρήση άκαμπτων καθετήρων, οι ενδομυϊκές ενέσεις και οι μη απαραίτητοι χειρισμοί του ασθενούς θα πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τενεκτεπλάση.

Σε περίπτωση που συμβεί σοβαρή αιμορραγία, ιδιαίτερα εγκεφαλική αιμορραγία, η συγχωρηγούμενη ηπαρίνη πρέπει να διακοπεί αμέσως. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης πρωταμίνης εάν εντός 4 ωρών πριν την αιμορραγία έχει χορηγηθεί ηπαρίνη. Στους λίγους ασθενείς, που δεν απαντούν σε αυτά τα συντηρητικά μέτρα, μπορεί να ενδείκνυται προσεκτική χρήση προϊόντων μετάγγισης. Μετάγγιση κρυσταλλικού υγρού, φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος και αιμοπεταλίων πρέπει να εξετάζεται και να ακολουθείται από κλινική και εργαστηριακή επαναξιολόγηση μετά από κάθε χορήγηση. Τα επιθυμητά επίπεδα ινωδογόνου μετά από έγχυση κρυσταλλικού υγρού είναι 1 g/l. Αντινωδολυτικοί παράγοντες είναι διαθέσιμοι ως τελευταία εναλλακτική θεραπεία.

Στις ακόλουθες καταστάσεις, οι κίνδυνοι της θεραπείας με τενεκτεπλάση μπορεί να είναι αυξημένοι και πρέπει να σταθμίζονται έναντι των αναμενόμενων οφελών:

- Πρόσφατη ενδομυϊκή ένεση ή μικρά πρόσφατα τραύματα, παρακέντηση μεγάλων αγγείων ή καρδιακή μάλαξη για ανάνηψη
- Καταστάσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας που δεν αναφέρονται στην παράγραφο 4.3
- Χαμηλό σωματικό βάρος < 60 kg
- Ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικό: Η χρήση του Metalyse μπορεί να εξεταστεί όταν κατάλληλος(οι) έλεγχος(οι) δεν δείχνει(ουν) κλινικά σημαντική δραστηριότητα στο σύστημα πήξης (π.χ. INR ≤ 1,3 για ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ ή εάν άλλος(οι) σχετικός(οί) έλεγχος(οι) για άλλα από του στόματος αντιπηκτικά είναι εντός του αντιστοίχου ανώτερου φυσιολογικού ορίου), βλ. παράγραφο 4.3.

Η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία αποτελεί τη μείζονα ανεπιθύμητη ενέργεια στη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (έως 19% των ασθενών χωρίς αύξηση της συνολικής νοσηρότητας ή θνησιμότητας).

Ο κίνδυνος ενδοκρανιακής αιμορραγίας σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να αυξηθεί με τη χρήση του Metalyse.

Αυτό ισχύει ιδιαίτερα στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- όλες οι καταστάσεις που ενέχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που παρατίθενται στην παράγραφο 4.3
- όψιμος χρόνος θεραπείας από τον τελευταίο γνωστό χρόνο χωρίς σημεία και συμπτώματα. Ως εκ τούτου, η χορήγηση του Metalyse δεν πρέπει να καθυστερεί
- οι ασθενείς που λαμβάνουν προθεραπευτικά ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) μπορεί να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, ιδίως εάν η θεραπεία Metalyse καθυστερήσει
- Σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς, οι ασθενείς προχωρημένης ηλικίας (άνω των 80 ετών) μπορεί να έχουν κάπως δυσμενέστερη έκβαση ανεξάρτητα από τη θεραπεία και μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας όταν υποβάλλονται σε θρομβόλυση. Σε γενικές γραμμές, η σχέση οφέλους-κινδύνου της θρομβόλυσης σε ασθενείς προχωρημένης ηλικίας παραμένει θετική. Η θρομβόλυση σε ασθενείς με AIS πρέπει να αξιολογείται σε ατομική βάση οφέλους-κινδύνου.

Η θεραπεία δεν πρέπει να αρχίζει αργότερα από 4,5 ώρες μετά τον τελευταίο γνωστό χρόνο χωρίς σημεία και συμπτώματα, λόγω του δυσμενούς λόγου οφέλους/κινδύνου που βασίζεται κυρίως στα ακόλουθα:

- μείωση των θετικών επιδράσεων της θεραπείας με την πάροδο του χρόνου
- ιδιαίτερα σε ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία με ASA το ποσοστό θνησιμότητας αυξάνεται
- αυξημένος κίνδυνος συμπτωματικής αιμορραγίας.

#### Παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης

Η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης έως και 24 ώρες μετά τη θεραπεία με τενεκτεπλάση είναι απαραίτητη· συνιστάται ενδοφλέβια αντιυπερτασική θεραπεία εάν η συστολική αρτηριακή πίεση > 180 mmHg ή η διαστολική αρτηριακή πίεση > 105 mmHg.

#### Ειδικές ομάδες μειωμένου οφέλους/κινδύνου

Ο λόγος οφέλους/κινδύνου θεωρείται λιγότερο ευνοϊκός σε ασθενείς που είχαν προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή σε ασθενείς με γνωστό μη ελεγχόμενο διαβήτη, αλλά εξακολουθεί να είναι θετικός σε αυτούς τους ασθενείς.

Στους ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο, η πιθανότητα ευνοϊκής έκβασης μειώνεται με την αύξηση του χρόνου από την έναρξη των συμπτωμάτων έως τη θρομβολυτική θεραπεία, την αυξανόμενη ηλικία, την αυξανόμενη βαρύτητα του εγκεφαλικού επεισοδίου και τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης αίματος κατά την εισαγωγή, ενώ η πιθανότητα σοβαρής αναπηρίας και θανάτου ή συμπτωματικής ενδοκρανιακής αιμορραγίας αυξάνεται, ανεξάρτητα από τη θεραπεία.

#### Εγκεφαλικό οίδημα

Η επαναιμάτωση της ισχαιμικής περιοχής μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλικό οίδημα στην εμφραγματική ζώνη.

#### Υπερευαισθησία/ Επαναχορήγηση

Ανοσοδιαμεσολαβούμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας σχετιζόμενες με τη χορήγηση του Metalyse μπορεί να προκληθούν από τη δραστική ουσία τενεκτεπλάση, τη γενταμυκίνη (ένα ίχνος υπολείμματος από τη διαδικασία παρασκευής) ή οποιοδήποτε από τα έκδοχα, βλ. παραγράφους 4.3 και 6.1.

Δεν έχει παρατηρηθεί παρατεταμένος σχηματισμός αντισωμάτων έναντι του μορίου της τενεκτεπλάσης μετά τη θεραπεία. Παρόλ' αυτά, δεν υπάρχει συστηματική εμπειρία στην επαναχορήγηση της τενεκτεπλάσης.

Υπάρχει επίσης κίνδυνος αντιδράσεων υπερευαισθησίας διαμεσολαβούμενων μέσω μη ανοσολογικού μηχανισμού.

Το αγγειοοίδημα αποτελεί την πιο συχνή αντίδραση υπερευαισθησίας που αναφέρεται με το Metalyse. Ο κίνδυνος αυτός μπορεί να είναι ενισχυμένος στην ένδειξη του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή/και από την ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το Metalyse πρέπει να παρακολουθούνται για αγγειοοίδημα κατά τη διάρκεια και για έως και 24 ώρες μετά τη χορήγηση.

Εάν εμφανιστεί σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας (π.χ. αγγειοοίδημα), πρέπει να αρχίσει αμέσως η κατάλληλη θεραπεία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει διασωλήνωση.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών για το Metalyse. Συνεπώς, το Metalyse δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων με το Metalyse και άλλα προϊόντα που χορηγούνται συνήθως σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο.

#### Φάρμακα που επηρεάζουν την πήξη/λειτουργία των αιμοπεταλίων

Ο κίνδυνος αιμορραγίας πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με τενεκτεπλάση μπορεί να αυξηθεί με τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την πήξη ή αυτών που τροποποιούν τις λειτουργίες των αιμοπεταλίων και πρέπει να αποφεύγονται τις πρώτες 24 ώρες μετά τη θεραπεία για οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, βλ. παράγραφο 4.3.

#### Αναστολείς ΜΕΑ

Η σύγχρονη θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εκδήλωσης αντίδρασης υπερευαισθησίας, βλ. παράγραφο 4.4.

Οι δημοσιευμένες ακαδημαϊκές τυχαιοποιημένες δοκιμές που περιλάμβαναν περισσότερους από 2.000 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με τενεκτεπλάση δεν έδειξαν κάποιες κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, που χρησιμοποιούνται συνήθως σε ασθενείς με AIS.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Metalyse σε εγκύους. Τα μη κλινικά δεδομένα με την τενεκτεπλάση έχουν δείξει αιμορραγία με δευτερογενή θνησιμότητα για τις μητέρες των πειραματόζωων εξαιτίας της γνωστής φαρμακολογικής δραστηριότητας της δραστικής ουσίας και σε λίγες περιπτώσεις έλαβε χώρα αποβολή και παλινδρόμηση του εμβρύου (επιδράσεις που έχουν παρατηρηθεί μόνο με χορήγηση επαναλαμβανόμενης δόσης). Η τενεκτεπλάση δεν θεωρείται τερατογόνος (βλ. παράγραφο 5.3).

Το όφελος της θεραπείας πρέπει να εκτιμάται έναντι των πιθανών κινδύνων κατά τη διάρκεια της κύησης.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τενεκτεπλάση απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Απαιτείται προσοχή όταν το Metalyse χορηγείται σε θηλάζουσα γυναίκα και πρέπει να αποφασιστεί εάν ο θηλασμός θα πρέπει να διακοπεί τις πρώτες 24 ώρες μετά τη χορήγηση του Metalyse.

## Γονιμότητα

Κλινικά δεδομένα καθώς και μη κλινικές μελέτες για τη γονιμότητα δεν είναι διαθέσιμα για την τενεκτεπλάση (Metalysse).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν εφαρμόζεται.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η αιμορραγία είναι η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με τη χρήση της τενεκτεπλάσης. Το είδος της αιμορραγίας μπορεί να είναι επιφανειακό στο σημείο της ένεσης ή εσωτερικό σε οποιοδήποτε σημείο ή σωματική κοιλότητα. Θάνατος και μόνιμη αναπηρία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που εμφάνισαν αιμορραγικά επεισόδια.

#### Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω κατατάσσονται με βάση τη συχνότητα και την κατηγορία/οργανικό σύστημα. Κατηγορίες συχνότητας καθορίζονται με βάση την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εκτός από την εμφάνιση της ανεπιθύμητης ενέργειας του φαρμάκου (ADR) αρρυθμίες επαναιμάτωσης στην ένδειξη του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και τη συχνότητα της ADR ενδοκρανιακή αιμορραγία στην ένδειξη του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, δεν υπάρχει ιατρικός λόγος να υποθέσουμε ότι το προφίλ ασφαλείας του Metalysse στην ένδειξη του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου διαφέρει από το προφίλ στην ένδειξη του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Ο πίνακας 1 παρουσιάζει τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Σπάνιες	Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις (περιλαμβανομένων εξανθήματος, κνίδωσης, βρογχόσπασμου, οίδηματος του λάρυγγα)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Ενδοκρανιακή αιμορραγία (όπως εγκεφαλική αιμορραγία, εγκεφαλικό αιμάτωμα, αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, αιμορραγική εξέλιξη εγκεφαλικού επεισοδίου, ενδοκρανιακό αιμάτωμα, υπαραχνοειδής αιμορραγία) περιλαμβανομένων των σχετιζόμενων συμπτωμάτων όπως υπηγλία, αφασία, ημιπάρεση, σπασμοί
Οφθαλμικές διαταραχές	
Όχι συχνές	Αιμορραγία του οφθαλμού
Καρδιακές διαταραχές	
Σπάνιες	Αιμορραγία του περικαρδίου
Αγγειακές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Αιμορραγία
Σπάνιες	Εμβολή (θρομβωτικός εμβολισμός)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές	Επίσταξη
Σπάνιες	Πνευμονική αιμορραγία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Συχνές	Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (όπως γαστρορραγία, αιμορραγία γαστρικού έλκους, αιμορραγία του ορθού, αιματέμεση, μέλαινα, αιμορραγία του στόματος)
Όχι συχνές	Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία (όπως οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα)
Μη γνωστές	Ναυτία, έμετος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Εκχύμωση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές	Αιμορραγία της ουροποιηγεννητικής οδού (όπως αιματουρία, αιμορραγία των ουροφόρων οδών)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Αιμορραγία του σημείου της ένεσης, αιμορραγία του σημείου παρακέντησης
Παρακλινικές εξετάσεις	
Σπάνιες	Αρτηριακή πίεση μειωμένη
Μη γνωστές	Θερμοκρασία του σώματος αυξημένη
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Μη γνωστές	Εμβολή από λίπος, η οποία ενδέχεται να οδηγήσει σε αντίστοιχες συνέπειες στα σχετιζόμενα όργανα
Χειρουργικοί και άλλοι ιατρικοί χειρισμοί	
Μη γνωστές	Μετάγγιση

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).



## 4.9 Υπερδοσολογία

### Συμπτώματα

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας μπορεί να υπάρξει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας.

### Θεραπεία

Σε περίπτωση σοβαρής, παρατεταμένης αιμορραγίας μπορεί να απαιτηθεί θεραπεία υποκατάστασης (πλάσμα, αιμοπετάλια), βλ. επίσης παράγραφο 4.4.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικοί παράγοντες, ένζυμα, κωδικός ATC: B01A D11

### Μηχανισμός δράσης

Η τενεκτεπλάση είναι ανασυνδυασμένος ενεργοποιητής του πλασμινογόνου εκλεκτικός για το ινώδες που προέρχεται από το φυσικό t-PA μέσω τροποποίησης τριών σημείων της πρωτεϊνικής δομής. Συνδέεται στο ινώδες μέρος του θρόμβου (θρόμβος αίματος) και μετατρέπει επιλεκτικά το πλασμινογόνο που είναι συνδεδεμένο με τον θρόμβο σε πλασμίνη, η οποία προκαλεί αποδόμηση του ινώδους πλέγματος του θρόμβου. Συγκρινόμενη με το φυσικό t-PA, η τενεκτεπλάση έχει υψηλότερη συγγένεια με το ινώδες και μεγαλύτερη αντίσταση στην απενεργοποίησή του από τον ενδογενή αναστολέα (PAI-1).

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μετά τη χορήγηση τενεκτεπλάσης, έχει παρατηρηθεί δόσοεξαρτώμενη κατανάλωση της α2-αντιπλασμίνης (αναστολέας της πλασμίνης στην υγρή φάση), με συνέπεια την αύξηση του επιπέδου παραγωγής συστηματικής πλασμίνης. Αυτό το εύρημα είναι συμβατό της επιθυμητής δράσης ενεργοποίησης του πλασμινογόνου. Σε συγκριτικές μελέτες με ασθενείς που έλαβαν τη μέγιστη δόση τενεκτεπλάσης (10.000 U, που αντιστοιχούν σε 50 mg), έχει παρατηρηθεί λιγότερο από 15% μείωση του ινωδογόνου και λιγότερο από 25% μείωση του πλασμινογόνου, ενώ η αλτεπλάση προκάλεσε μείωση κατά 50% περίπου των επιπέδων ινωδογόνου και πλασμινογόνου. Δεν βρέθηκε κλινικά σημαντικός σχηματισμός αντισωμάτων στις 30 ημέρες.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### Μελέτη AcT

Η δοκιμή της αλτεπλάσης σε σύγκριση με την τενεκτεπλάση (AcT) σχεδιάστηκε ως μια πραγματιστική, βασισμένη σε μητρώο, προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, ανοικτής επισήμανσης δοκιμή με τυφλοποιημένη αξιολόγηση των καταληκτικών σημείων της ενδοφλέβιας τενεκτεπλάσης έναντι της ενδοφλέβιας αλτεπλάσης για την παροχή στοιχείων ότι η τενεκτεπλάση είναι μη κατώτερη της αλτεπλάσης σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο εντός 4,5 ωρών από τον τελευταίο γνωστό χρόνο χωρίς σημεία και συμπτώματα οι οποίοι κατά τα άλλα είναι επιλέξιμοι για ενδοφλέβια θρομβόλυση σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Η δοκιμή πέτυχε την πρωτεύουσα έκβασή της καταδεικνύοντας μη κατωτερότητα με την τενεκτεπλάση 0,25 mg/kg (μέγ. 25 mg) έναντι της αλτεπλάσης 0,9 mg/kg (μέγ. 90 mg): 296 (36,9%) από 802 ασθενείς στην ομάδα της τενεκτεπλάσης και 266 (34,8%) από 765 στην ομάδα της αλτεπλάσης είχαν βαθμολογία mRS 0-1 στις 90-120 ημέρες (μη προσαρμοσμένη διαφορά κινδύνου 2,1% [95% CI - 2,6 έως 6,9]). Τα αποτελέσματα στον τροποποιημένο πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (mMITT) και στον τροποποιημένο πληθυσμό σύμφωνα με το πρωτόκολλο (mPP) ήταν παρόμοια.

Οι βασικές εκβάσεις ασφάλειας ήταν συμπτωματική ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, στοματογλωσσικό αγγειοοίδημα, καθώς και εξωκρανιακή αιμορραγία που απαιτούσε μετάγγιση αίματος, όλα εμφανιζόμενα εντός 24 ωρών από τη χορήγηση του θρομβολυτικού, και θνησιμότητα 90 ημερών οποιασδήποτε αιτιολογίας.

Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στο ποσοστό συμπτωματικής ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας στις 24 ώρες. Τα ποσοστά της απεικονιστικά καθορισμένης ενδοκρανιακής αιμορραγίας (που αξιολογήθηκαν τυφλοποιημένα ως προς την κατάσταση των συμπτωμάτων και την κατανομή της θεραπείας) δεν παρουσίασαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, και τα απεικονιστικά καθορισμένα ποσοστά παρεγχυματικού αιματώματος τύπου 2 (δηλ. αιμάτωμα που καταλαμβάνει  $\geq 30\%$  του εμφράκτου με εμφανές φαινόμενο μάζας) ήταν παρόμοια με τα παρατηρούμενα ποσοστά συμπτωματικής ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας στη δοκιμή. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στο ποσοστό θνησιμότητας 90 ημερών 90 ημέρες μετά τη θεραπεία. Το στοματογλωσσικό αγγειοοίδημα και η περιφερική αιμορραγία που απαιτούσε μετάγγιση αίματος ήταν σπάνια και παρόμοια και στις δύο ομάδες (βλ. Πίνακα 2).

Πίνακας 2. Επίπτωση των βασικών εκβάσεων ασφάλειας στην ομάδα τενεκτεπλάσης και αλτεπλάσης.

	Ομάδα τενεκτεπλάσης	Ομάδα αλτεπλάσης	Διαφορά κινδύνου (95% CI)
Συμπτωματική ενδοεγκεφαλική αιμορραγία στις 24 ώρες	27/800 (3,4%)	24/763 (3,2%)	0,2 (-1,5 έως 2,0)
Απεικονιστικά καθορισμένη ενδοκρανιακή αιμορραγία	154/800 (19,3%)	157/763 (20,6%)	-1,3 (-5,3 έως 2,6)
Εξωκρανιακή αιμορραγία που απαιτεί μεταγγίσεις αίματος	6/800 (0,8%)	6/763 (0,8%)	0,0 (-0,9 έως 0,8)
Θάνατος εντός 90 ημερών από την τυχαιοποίηση (n = 1.554)	122/796 (15,3%)	117/758 (15,4%)	-0,1 (-3,7 έως 3,5)
Στοματογλωσσικό αγγειοοίδημα	9/800 (1,1%)	9/763 (1,2%)	-0,1 (-1,1 έως 1,0)
Παρεγχυματικό αιμάτωμα τύπου 2 (δηλ. αιμάτωμα που καταλαμβάνει $\geq 30\%$ του εμφράκτου με εμφανές φαινόμενο μάζας)	21/800 (2,6%)	18/763 (2,4%)	0,3 (-1,3 έως 1,8)

#### Μελέτη EXTEND-IA TNK

Η EXTEND-IA TNK σχεδιάστηκε για να αξιολογηθεί κατά πόσον η τενεκτεπλάση είναι μη κατώτερη της αλτεπλάσης όσον αφορά την επίτευξη επαναιμάτωσης στο αρχικό αγγειογράφημα, όταν χορηγείται εντός 4,5 ωρών από την έναρξη του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς που προβλέπεται να υποβληθούν σε ενδαγγειακή θεραπεία.

Ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο που είχαν απόφραξη της έσω καρωτίδας, της βασικής ή της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας και οι οποίοι ήταν επιλέξιμοι να υποβληθούν σε θρομβεκτομή, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν τενεκτεπλάση 0,25 mg/kg ή αλτεπλάση 0,9 mg/kg εντός 4,5 ωρών μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Υπήρχαν 101 ασθενείς σε κάθε ομάδα θεραπείας. Η πρωτεύουσα έκβαση ήταν η επαναιμάτωση άνω του 50% της εμπλεκόμενης ισχαιμικής περιοχής ή η απουσία ανακτήσιμου θρόμβου κατά τη στιγμή της αρχικής αγγειογραφικής αξιολόγησης. Εξετάστηκε η μη κατωτερότητα της τενεκτεπλάσης και ακολούθως η ανωτερότητα.

Η πρωτεύουσα έκβαση εμφανίστηκε στο 22% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τενεκτεπλάση έναντι 10% εκείνων που έλαβαν αλτεπλάση (διαφορά επίπτωσης, 12%· 95% CI 2, 21· λόγος επίπτωσης, 2,2· 95% CI 1,1, 4,4).

Οι δευτερεύουσες εκβάσεις περιλάμβαναν τη βαθμολογία mRS στις 90 ημέρες.

Η αναλογία mRS 0-1 στις 90 ημέρες ήταν 51% για την ομάδα της τενεκτεπλάσης και 43% για την ομάδα της αλτεπλάσης (προσαρμοσμένος λόγος επίπτωσης, 1,2· 95% CI 0,9 έως 1,6).

Η συμπτωματική ενδοκρανιακή αιμορραγία (sICH) εμφανίστηκε στο 1% των ασθενών σε κάθε ομάδα. Υπήρξαν 10 θάνατοι (10%) στην ομάδα της τενεκτεπλάσης και 18 (18%) στην ομάδα της αλτεπλάσης, το οποίο δεν ήταν σημαντικό στην προκαθορισμένη ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης. Οι περισσότεροι θάνατοι σχετίζονταν με την εξέλιξη του μείζονος εγκεφαλικού επεισοδίου (9 στην ομάδα της τενεκτεπλάσης και 14 στην ομάδα της αλτεπλάσης). Η τενεκτεπλάση 0,25 mg/kg έδειξε παρόμοιο προφίλ ασφάλειας σε σύγκριση με την αλτεπλάση 0,9 mg/kg.

Διάφορες μη παρεμβατικές μελέτες συνέκριναν την τενεκτεπλάση (0,25 mg/kg) έναντι της αλτεπλάσης (0,9 mg/kg) στο AIS με ή χωρίς απόφραξη μεγάλου αγγείου (LVO) εντός 4,5 ωρών μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Αυτές οι μελέτες παρατήρησης ανέφεραν προσαρμοσμένες (ή αντιστοιχισμένες με τη βαθμολογία τάσης) εκτιμήσεις, συμπεριέλαβαν συνολικά > 2.900 ασθενείς με AIS (από μελέτες με περισσότερους από 100 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τενεκτεπλάση) και ανέφεραν ένα σταθερά παρόμοιο προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της τενεκτεπλάσης σε σύγκριση με την αλτεπλάση.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση και κατανομή

Η τενεκτεπλάση είναι μια ενδοφλέβια χορηγούμενη, ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη που ενεργοποιεί το πλασμινογόνο.

Μετά από ενδοφλέβια εφάπαξ χορήγηση 30 mg τενεκτεπλάσης σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, η αρχικώς εκτιμώμενη συγκέντρωση πλάσματος της τενεκτεπλάσης ήταν  $6,45 \pm 3,60$  μg/ml (μέσος  $\pm$  SD). Η φάση κατανομής αντιπροσωπεύει  $31\% \pm 22\%$  έως  $69\% \pm 15\%$  (μέσος  $\pm$  SD) της συνολικής AUC μετά από χορήγηση δόσεων που κυμαίνονται από 5 έως 50 mg.

Τα στοιχεία για την ιστική κατανομή συγκεντρώθηκαν από μελέτες με ραδιοσημασμένη τενεκτεπλάση σε επίμυες. Το ήπαρ ήταν το κύριο όργανο όπου υπήρξε κατανομή της τενεκτεπλάσης. Δεν είναι γνωστό εάν και σε ποιο βαθμό η τενεκτεπλάση δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος στους ανθρώπους. Ο μέσος χρόνος παραμονής (MRT) στο σώμα είναι περίπου 1 ώρα και ο μέσος ( $\pm$  SD) όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση ( $V_{ss}$ ) κυμαίνεται από  $6,3 \pm 2,1$  έως  $15 \pm 7,1$ .

### Βιομετασχηματισμός

Η τενεκτεπλάση απομακρύνεται από την κυκλοφορία μέσω σύνδεσης σε ειδικούς υποδοχείς στο ήπαρ, όπου καταβολίζεται σε μικρότερα πεπτιδία. Εντούτοις, η σύνδεση στους ηπατικούς υποδοχείς είναι μειωμένη σε σχέση με το φυσικό t-PA οδηγώντας σε παρατεταμένο χρόνο ημιζωής.

### Αποβολή

Μετά από μια εφάπαξ ενδοφλέβια bolus ένεση της τενεκτεπλάσης σε ασθενείς με OEM, το αντιγόνο της τενεκτεπλάσης παρουσιάζει μια διφασική αποβολή από το πλάσμα. Η κάθαρση της τενεκτεπλάσης σε επίπεδα θεραπευτικών δόσεων δεν είναι δοσοεξαρτώμενη. Ο αρχικός, επικρατών χρόνος ημιζωής είναι  $24 \pm 5,5$  λεπτά (μέσος  $\pm$  SD) και είναι 5 φορές μεγαλύτερος από του φυσικού t-PA. Ο τελικός χρόνος ημιζωής είναι  $129 \pm 87$  λεπτά και η κάθαρση από το πλάσμα είναι  $119 \pm 49$  ml/λεπτό.

Η αύξηση του σωματικού βάρους είχε ως αποτέλεσμα μέτρια αύξηση της κάθαρσης της τενεκτεπλάσης, και η αύξηση της ηλικίας έδειξε μια μικρή μείωση της κάθαρσης. Οι γυναίκες παρουσιάζουν γενικά χαμηλότερη κάθαρση από τους άνδρες, αλλά αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το ότι οι γυναίκες είναι γενικώς ελαφρύτερες από τους άνδρες.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η ανάλυση γραμμικότητας της δόσης με βάση την AUC έδειξε ότι η τενεκτεπλάση εμφανίζει

μη γραμμική φαρμακοκινητική στο εύρος των δόσεων που μελετήθηκαν, δηλαδή από 5 έως 50 mg.

### Νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια

Εξαιτίας του ότι η αποβολή της τενεκτεπλάσης γίνεται μέσω του ήπατος, δεν αναμένεται η νεφρική δυσλειτουργία να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της. Αυτό υποστηρίζεται επίσης από δεδομένα σε πειραματόζωα. Ωστόσο, η επίδραση της νεφρικής και ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της τενεκτεπλάσης στους ανθρώπους δεν έχει διερευνηθεί εξειδικευμένα. Συνεπώς, δεν υπάρχει οδηγία για προσαρμογή της δόσης της τενεκτεπλάσης σε ασθενείς με ηπατική και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Η εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε επίμυες, κουνέλια και σκύλους οδήγησε μόνο σε δοσοεξαρτώμενες και αναστρέψιμες μεταβολές των πηκτικών παραμέτρων με τοπική αιμορραγία στο σημείο της ένεσης, το οποίο θεωρήθηκε συνέπεια της φαρμακοδυναμικής επίδρασης της τενεκτεπλάσης. Οι μελέτες τοξικότητας με πολλαπλή χορήγηση σε επίμυες και σκύλους επιβεβαίωσαν τις παραπάνω παρατηρήσεις, αλλά η διάρκεια των μελετών περιορίστηκε στις δύο εβδομάδες από τον σχηματισμό αντισωμάτων έναντι της ανθρώπινης πρωτεΐνης τενεκτεπλάσης, που οδήγησε σε αναφυλαξία.

Στοιχεία φαρμακολογικής ασφάλειας σε κυνομόλγους πιθήκους έδειξαν πτώση της αρτηριακής πίεσης συνοδευόμενη από αλλαγές του ΗΚΓ, αλλά αυτά συνέβησαν σε δόσεις που ήταν αξιοσημείωτα υψηλότερες από την κλινική έκθεση.

Αναφορικά με την ένδειξη και την εφάπαξ χορήγηση στους ανθρώπους, ο έλεγχος αναπαραγωγικής τοξικότητας περιορίστηκε σε μια μελέτη εμβρυοτοξικότητας στα κουνέλια, ως ευαίσθητο ζωικό είδος. Η τενεκτεπλάση προκάλεσε γενικευμένη εμβρυϊκή θνησιμότητα κατά τη διάρκεια της μεσοεμβρυϊκής περιόδου. Όταν η τενεκτεπλάση δόθηκε κατά τη διάρκεια της μέσης ή ύστερης εμβρυϊκής περιόδου τα έγκυα ζώα παρουσίασαν κολπική αιμορραγία την ημέρα μετά την πρώτη δόση. Δευτερογενής θνησιμότητα παρατηρήθηκε 1-2 ημέρες αργότερα. Στοιχεία για την τελική περίοδο της κύησης δεν είναι διαθέσιμα.

Μεταλλαξιγένεση και καρκινογένεση δεν αναμένονται για αυτή την κατηγορία ανασυνδυασμένων πρωτεϊνών και δοκιμασίες για γονοτοξικότητα και καρκινογένεση δεν ήταν αναγκαίες.

Δεν παρατηρήθηκε τοπικός ερεθισμός του αιμοφόρου αγγείου μετά από ενδοφλέβια, ενδαρτηριακή ή παραφλεβική χορήγηση του τελικού παρασκευάσματος της τενεκτεπλάσης.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Αργινίνη

Συμπυκνωμένο φωσφορικό οξύ

Πολυσορβικό 20

Ίχθος υπολείμματος προερχόμενο από τη διαδικασία παρασκευής: Γενταμυκίνη

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Το Metalyse είναι ασύμβατο με διαλύματα έγχυσης γλυκόζης.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

Διάρκεια ζωής όπως είναι συσκευασμένο προς πώληση

3 χρόνια

Ανασυσταμένο διάλυμα

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 24 ώρες στους 2-8 °C και για 8 ώρες στους 30 °C.

Από μικροβιολογικής απόψεως, το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος φύλαξης και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και συνήθως δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2-8 °C.

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C. Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης του ανασυσταμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Metalyse 5.000 μονάδες (25 mg) κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Διαφανές γυάλινο φιαλίδιο των 10 ml με ελαστικό γκρίζο πώμα με επικάλυψη (B2-44) και πρεσαριστό πώμα γεμισμένο με κόνι για ενέσιμο διάλυμα. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 25 mg τενεκτεπλάσης.

### 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η ανασύσταση του Metalyse πρέπει να γίνεται με την προσθήκη 5 ml στείρου ενέσιμου ύδατος στο φιαλίδιο που περιέχει την κόνι για ενέσιμο διάλυμα με τη χρήση βελόνας και σύριγγας (δεν παρέχονται στη συσκευασία).

1. Αφαιρέστε το πρεσαριστό πώμα από το φιαλίδιο.
2. Γεμίστε μια σύριγγα με 5 ml στείρου ενέσιμου ύδατος και τρυπήστε το πώμα εισχώρησης του φιαλιδίου στο κέντρο με τη βελόνα.
3. Προσθέστε όλο το στείρο ενέσιμο ύδωρ στο φιαλίδιο πιέζοντας το έμβολο της σύριγγας αργά προς τα κάτω για αποφυγή σχηματισμού αφρού.
4. Διατηρήστε τη σύριγγα προσαρτημένη στο φιαλίδιο και κάνετε την ανασύσταση περιστρέφοντας ήρεμα το φιαλίδιο.
5. Το ανασυσταμένο ενέσιμο διάλυμα είναι ένα άχρωμο έως υποκίτρινο διαυγές διάλυμα. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διάλυμα το οποίο είναι διαυγές και χωρίς σωματίδια.
6. Ακριβώς πριν τη χορήγηση του διαλύματος, αντιστρέψτε το φιαλίδιο με τη σύριγγα που είναι ακόμη συνδεδεμένη, ώστε η σύριγγα να βρίσκεται κάτω από το φιαλίδιο.
7. Μεταφέρετε τον κατάλληλο όγκο του ανασυσταμένου διαλύματος Metalyse στη σύριγγα, ανάλογα με το βάρος του ασθενούς.

Κατηγορία σωματικού βάρους του ασθενούς (kg)	Όγκος ανασυσταμένου διαλύματος (ml)	Τενεκτεπλάση (U)	Τενεκτεπλάση (mg)
< 60	3,0	3.000	15,0
≥ 60 έως < 70	3,5	3.500	17,5
≥ 70 έως < 80	4,0	4.000	20,0
≥ 80 έως < 90	4,5	4.500	22,5
≥ 90	5,0	5.000	25,0

8. Μια προϋπάρχουσα ενδοφλέβια γραμμή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη χορήγηση του Metalyse μόνο σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Δεν πρέπει να γίνεται προσθήκη άλλου φαρμακευτικού προϊόντος στο ενέσιμο διάλυμα.
9. Το Metalyse πρέπει να χορηγείται στον ασθενή ενδοφλέβια σε περίπου 5 έως 10 δευτερόλεπτα. Δεν πρέπει να χορηγείται σε γραμμή που περιέχει γλυκόζη καθώς το Metalyse είναι ασύμβατο με διάλυμα γλυκόζης.
10. Η γραμμή πρέπει να εκπλυθεί μετά την ένεση του Metalyse για σωστή χορήγηση.
11. Οποιαδήποτε αχρησιμοποίητη ανασυσταμένη ποσότητα πρέπει να απορρίπτεται.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/00/169/007

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Φεβρουαρίου 2001  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Φεβρουαρίου 2006

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ)  
ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ  
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

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

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των  
παρτίδων

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

**B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ  
ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Δεν εφαρμόζεται.



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Metalyse 8.000 U (40 mg)  
κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
τενεκτεπλάση

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 8.000 μονάδες (40 mg) τενεκτεπλάσης.  
Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 8 ml διαλύτη.  
Το ανασυσταμένο διάλυμα περιέχει 1.000 μονάδες (5 mg) τενεκτεπλάσης ανά ml.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Κόνις: Αργινίνη, συμπυκνωμένο φωσφορικό οξύ και πολυσορβικό 20  
Τυχόν υπολείμματος προερχόμενο από τη διαδικασία παρασκευής: Γενταμυκίνη  
Διαλύτης: ενέσιμο ύδωρ

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

1 φιαλίδιο με κόνι για ενέσιμο διάλυμα  
1 προγεμισμένη σύριγγα διαλύτη  
1 αποστειρωμένος προσαρμογέας φιαλιδίου

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Ενδοφλέβια χρήση μετά την ανασύσταση με 8 ml διαλύτη

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Παρακαλούμε να ακολουθείτε επακριβώς τις οδηγίες χρήσης. Αποτυχία να πράξετε με αυτό τον τρόπο μπορεί να οδηγήσει στη χορήγηση μεγαλύτερης, από την αναγκαία, δόσης Metalyse.

## 8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

## 9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.  
Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

## 10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

## 11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

## 12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/169/005

## 13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

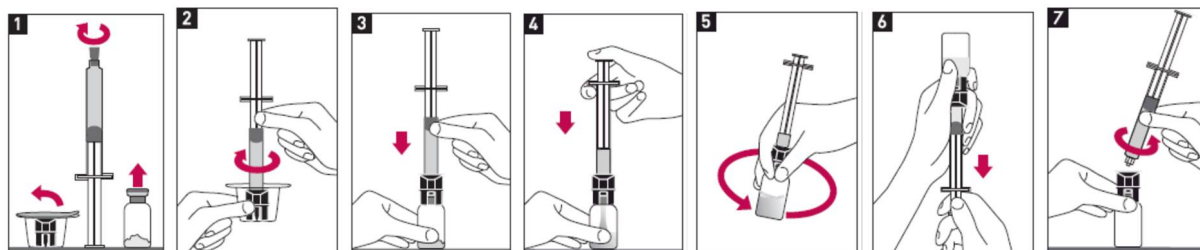
Παρτίδα

## 14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

## 15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

Ενδείξεις που πρέπει να αναγράφονται στην εσωτερική πλευρά του καπακιού του κουτιού με τη μορφή εικονογραφημένων οδηγιών

### Οδηγίες χρήσης



- 1 Ανοίξτε το επάνω μέρος του προσαρμογέα φιαλιδίου. Αφαιρέστε το πόμα από το στόμιο της σύριγγας. Αφαιρέστε το αποσπώμενο πόμα από το φιαλίδιο.
- 2 Βιδώστε την προγεμισμένη σύριγγα στον προσαρμογέα φιαλιδίου σφιχτά.

- 3 Τρυπήστε το πώμα εισχώρησης του φιαλιδίου στο κέντρο με τη μύτη του προσαρμογέα φιαλιδίου.
- 4 Προσθέστε το ενέσιμο ύδωρ πιέζοντας το έμβολο της σύριγγας αργά προς τα κάτω για αποφυγή σχηματισμού αφρού.
- 5 Διατηρήστε τη σύριγγα προσαρτημένη στο φιαλίδιο και κάνετε την ανασύσταση περιστρέφοντας ήρεμα το φιαλίδιο.
- 6 Αντιστρέψτε το φιαλίδιο/σύριγγα και μεταφέρετε τον κατάλληλο όγκο του διαλύματος στη σύριγγα σύμφωνα με τις οδηγίες δοσολογίας.
- 7 Ξεβιδώστε τη σύριγγα από τον προσαρμογέα φιαλιδίου. Τώρα το διάλυμα είναι έτοιμο για ενδοφλέβια bolus ένεση.

## 16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

### 17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

### 18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Metalyse 8.000 U (40 mg)  
κόνις για ενέσιμο διάλυμα.  
τενεκτεπλάση

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 8.000 μονάδες (40 mg) τενεκτεπλάσης.  
Το ανασυσταμένο διάλυμα περιέχει 1.000 μονάδες (5 mg) τενεκτεπλάσης ανά ml.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Αργινίνη, συμπυκνωμένο φωσφορικό οξύ και πολυσορβικό 20  
Ιχθος υπολείμματος προερχόμενο από τη διαδικασία παρασκευής: Γενταμυκίνη

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

1 φιαλίδιο με κόνι για ενέσιμο διάλυμα

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

IV μετά την ανασύσταση με 8 ml διαλύτη

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.  
Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/00/169/005

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δεν εφαρμόζεται.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

Δεν εφαρμόζεται.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΤΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΔΙΑΛΥΤΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαλύτης για το Metalyse 8.000 U (40 mg) ενδοφλέβια χρήση μετά την ανασύσταση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

8 ml ενέσιμου ύδατος

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Μετά την ανασύσταση, για ασθενείς με σωματικό βάρος (kg):



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Metalyse 10.000 U (50 mg)  
κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
τενεκτεπλάση

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 10.000 μονάδες (50 mg) τενεκτεπλάσης.  
Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 10 ml διαλύτη.  
Το ανασυσταμένο διάλυμα περιέχει 1.000 μονάδες (5 mg) τενεκτεπλάσης ανά ml.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Κόνις: Αργινίνη, συμπυκνωμένο φωσφορικό οξύ και πολυσορβικό 20  
Τυχός υπολείμματος προερχόμενο από τη διαδικασία παρασκευής: Γενταμυκίνη  
Διαλύτης: ενέσιμο ύδωρ

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

1 φιαλίδιο με κόνι για ενέσιμο διάλυμα  
1 προγεμισμένη σύριγγα διαλύτη  
1 αποστειρωμένος προσαρμογέας φιαλιδίου

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Ενδοφλέβια χρήση μετά την ανασύσταση με 10 ml διαλύτη

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Παρακαλούμε να ακολουθείτε επακριβώς τις οδηγίες χρήσης. Αποτυχία να πράξετε με αυτό τον τρόπο μπορεί να οδηγήσει στη χορήγηση μεγαλύτερης, από την αναγκαία, δόσης Metalyse.

## 8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

## 9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.  
Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

## 10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

## 11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

## 12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/169/006

## 13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

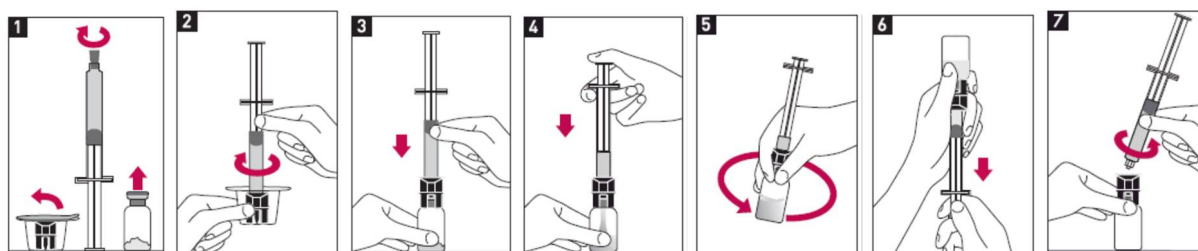
Παρτίδα

## 14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

## 15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

Ενδείξεις που πρέπει να αναγράφονται στην εσωτερική πλευρά του καπακιού του κουτιού με τη μορφή εικονογραφημένων οδηγιών

### Οδηγίες χρήσης



- 1 Ανοίξτε το επάνω μέρος του προσαρμογέα φιαλιδίου. Αφαιρέστε το πόμα από το στόμιο της σύριγγας. Αφαιρέστε το αποσπώμενο πόμα από το φιαλίδιο.
- 2 Βιδώστε την προγεμισμένη σύριγγα στον προσαρμογέα φιαλιδίου σφιχτά.

- 3 Τρυπήστε το πώμα εισχώρησης του φιαλιδίου στο κέντρο με τη μύτη του προσαρμογέα φιαλιδίου.
- 4 Προσθέστε το ενέσιμο ύδωρ πιέζοντας το έμβολο της σύριγγας αργά προς τα κάτω για αποφυγή σχηματισμού αφρού.
- 5 Διατηρήστε τη σύριγγα προσαρτημένη στο φιαλίδιο και κάνετε την ανασύσταση περιστρέφοντας ήρεμα το φιαλίδιο.
- 6 Αντιστρέψτε το φιαλίδιο/σύριγγα και μεταφέρετε τον κατάλληλο όγκο του διαλύματος στη σύριγγα σύμφωνα με τις οδηγίες δοσολογίας.
- 7 Ξεβιδώστε τη σύριγγα από τον προσαρμογέα φιαλιδίου. Τώρα το διάλυμα είναι έτοιμο για ενδοφλέβια bolus ένεση.

## 16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

### 17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

### 18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Metalyse 10.000 U (50 mg)  
κόνις για ενέσιμο διάλυμα.  
τενεκτεπλάση

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 10.000 μονάδες (50 mg) τενεκτεπλάσης.  
Το ανασυσταμένο διάλυμα περιέχει 1.000 μονάδες (5 mg) τενεκτεπλάσης ανά ml.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Αργινίνη, συμπυκνωμένο φωσφορικό οξύ και πολυσορβικό 20  
Ιχθυός υπολείμματος προερχόμενο από τη διαδικασία παρασκευής: Γενταμυκίνη

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

1 φιαλίδιο με κόνι για ενέσιμο διάλυμα

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

IV μετά την ανασύσταση με 10 ml διαλύτη

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.  
Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/00/169/006

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δεν εφαρμόζεται.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

Δεν εφαρμόζεται.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΤΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΔΙΑΛΥΤΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαλύτης για το Metalyse 10.000 U (50 mg) ενδοφλέβια χρήση μετά την ανασύσταση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

10 ml ενέσιμου ύδατος

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Μετά την ανασύσταση, για ασθενείς με σωματικό βάρος (kg):

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Metalyse 5.000 U (25 mg)  
κόνις για ενέσιμο διάλυμα  
τενεκτεπλάση

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 5.000 μονάδες (25 mg) τενεκτεπλάσης και αργινίνη, συμπυκνωμένο φωσφορικό οξύ και πολυσορβικό 20.  
Το ανασυσταμένο διάλυμα περιέχει 1.000 μονάδες (5 mg) τενεκτεπλάσης ανά ml.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Υγος υπολείμματος προερχόμενο από τη διαδικασία παρασκευής: Γενταμυκίνη

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα

1 φιαλίδιο με κόνι για ενέσιμο διάλυμα

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
IV μετά την ανασύσταση με 5 ml στείρου ενέσιμου ύδατος

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Παρακαλούμε να ακολουθείτε επακριβώς τις οδηγίες χρήσης. Αποτυχία να πράξετε με αυτό τον τρόπο μπορεί να οδηγήσει στη χορήγηση μεγαλύτερης, από την αναγκαία, δόσης Metalyse.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.  
Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/00/169/007

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κωδικός (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Metalyse 5.000 U (25 mg)  
κόνις για ενέσιμο διάλυμα  
τενεκτεπλάση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

IV μετά την ανασύσταση με 5 ml ενέσιμου ύδατος

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

1 φιαλίδιο με κόνι για ενέσιμο διάλυμα

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

**Metalyse 8.000 μονάδες (40 mg) κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα**  
**Metalyse 10.000 μονάδες (50 mg) κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα**  
τενεκτεπλάση

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν λάβετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών**

1. Τι είναι το Metalyse και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν λάβετε το Metalyse
3. Πώς χορηγείται το Metalyse
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Metalyse
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το Metalyse και ποια είναι η χρήση του**

Το Metalyse είναι κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

Το Metalyse ανήκει στην ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται θρομβολυτικοί παράγοντες. Τα φάρμακα αυτά βοηθούν στη διάλυση των θρόμβων αίματος. Η τενεκτεπλάση είναι ένας ανασυνδυνασμένος ινωδοεκλεκτικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου.

Το Metalyse ενδείκνυται για τη θεραπεία του εμφράγματος του μυοκαρδίου (καρδιακή προσβολή) εντός 6 ωρών μετά την έναρξη των συμπτωμάτων και βοηθά τη διάλυση των θρόμβων του αίματος, οι οποίοι έχουν σχηματισθεί στα αγγεία της καρδιάς. Η δράση αυτή εμποδίζει το σχηματισμό της βλάβης, η οποία προκαλείται από την καρδιακή προσβολή και έχει αποδειχθεί ότι σώζει ζωές.

### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν λάβετε το Metalyse**

**Το Metalyse δεν θα συνταγογραφείται και δεν θα δίνεται από τον γιατρό σας**

- εάν είχατε εμφανίσει στο παρελθόν μια ξαφνική απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση (σοβαρή υπερευαισθησία) στην τενεκτεπλάση, σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) ή στη γενταμυκίνη (ένα ίχνος υπολείμματος από τη διαδικασία παρασκευής). Εάν παρόλ' αυτά η θεραπεία με Metalyse κρίνεται απαραίτητη, μέσα για ανάνηψη θα πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα σε περίπτωση ανάγκης.
- αν έχετε ή είχατε προσφάτως ασθένεια η οποία αυξάνει την πιθανότητα να αιμορραγήσετε, (αιμορραγία) και:
  - ❖ διαταραχές πήκτικότητας ή αιμορραγική διάθεση
  - ❖ εγκεφαλικό (αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο)
  - ❖ πολύ υψηλή, μη ελεγχόμενη αρτηριακή πίεση
  - ❖ κranιοεγκεφαλική κάκωση
  - ❖ βαριά ηπατική νόσο
  - ❖ έλκος στομάχου (πεπτικό έλκος)

- ❖ κιρσώδεις φλέβες στον οισοφάγο (οισοφαγικοί κιρσοί)
  - ❖ δυσπλασίες των αγγείων του αίματος (π.χ. ανεύρυσμα)
  - ❖ ορισμένα νεοπλάσματα
  - ❖ φλεγμονή του στρώματος γύρω από την καρδιά (περικαρδίτιδα), φλεγμονή ή λοίμωξη των καρδιακών βαλβίδων (ενδοκαρδίτιδα)
  - ❖ άνοια
- αν παίρνετε δισκία/καψάκια για να μην πήξει το αίμα, όπως παράγωγα κουμαρίνης όπως η βαρφαρίνη (αντιπηκτικά)
  - αν έχετε φλεγμονή στο πάγκρεας (παγκρεατίτιδα)
  - αν κάνατε πρόσφατα σοβαρή εγχείρηση, συμπεριλαμβανομένων των εγκεφαλικών ή νωτιαίων χειρουργικών επεμβάσεων
  - αν σας εφαρμόστηκε καρδιοπνευμονική ανάνηψη (μαλάξεις θώρακος) με διάρκεια άνω των 2 λεπτών, εντός των δύο τελευταίων εβδομάδων.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

#### Ο γιατρός σας θα προσέξει ιδιαίτερος με το Metalyse

- αν είχατε οποιαδήποτε αλλεργική αντίδραση άλλη εκτός από μια ξαφνική απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση (σοβαρή υπερευαισθησία) στην τενεκτεπλάση, σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) ή στη γενταμυκίνη (ένα ίχνος υπολείμματος από τη διαδικασία παρασκευής)
- αν έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση
- αν έχετε προβλήματα με την κυκλοφορία του αίματος στον εγκέφαλο (αγγειοεγκεφαλική νόσο)
- αν είχατε αιμορραγία του γαστρεντερικού ή του ουροποιητικού συστήματος εντός των δέκα τελευταίων ημερών (αυτό μπορεί να προκαλέσει εμφάνιση αίματος στα κόπρανα ή στα ούρα)
- αν έχετε βαλβιδοπάθεια (π.χ. στένωση μιτροειδούς) συνοδευόμενη από αρρυθμία (π.χ. κολπική μαρμαρυγή)
- αν είχατε κάνει ενδομυκική ένεση εντός των δύο τελευταίων ημερών
- αν η ηλικία σας είναι άνω των 75 ετών
- αν το σωματικό σας βάρος είναι κάτω των 60 kg
- αν έχετε λάβει ποτέ πριν Metalyse.

#### Παιδιά και έφηβοι

Η χρήση του Metalyse σε παιδιά και εφήβους έως την ηλικία των 18 ετών δε συνιστάται.

#### Άλλα φάρμακα και Metalyse

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

#### Κόηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας χορηγήσουν αυτό το φάρμακο.

### 3. Πώς χορηγείται το Metalyse

Ο γιατρός υπολογίζει τη δόση του Metalyse ανάλογα με το σωματικό βάρος σας, βασισμένο στο ακόλουθο σχήμα:

Σωματικό βάρος (kg)	λιγότερο από 60	60 έως 70	70 έως 80	80 έως 90	πάνω από 90
Metalyse (U)	6.000	7.000	8.000	9.000	10.000

Ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει το φαρμακευτικό προϊόν ώστε να εμποδιστεί η πήξη του αίματος επιπρόσθετα του Metalyse, όσο το δυνατό γρηγορότερα μετά την έναρξη του θωρακικού πόνου.

Το Metalyse χορηγείται με μία ενδοφλέβια ένεση από γιατρό, ο οποίος είναι έμπειρος στη χρήση τέτοιου είδους φαρμακευτικών προϊόντων.

Ο γιατρός σας θα χορηγήσει το Metalyse όσο το δυνατόν γρηγορότερα μετά την έναρξη του θωρακικού πόνου, σε εφάπαξ δόση.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται παρακάτω εκδηλώθηκαν σε ανθρώπους στους οποίους χορηγήθηκε το Metalyse:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- Αιμορραγία

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Αιμορραγία στο σημείο της ένεσης ή παρακέντησης
- Ρινορραγίες
- Ουροποιογεννητική αιμορραγία (μπορεί να παρατηρήσετε αίμα στα ούρα σας)
- Εμφάνιση μωλώπων
- Γαστρεντερική αιμορραγία (αιμορραγία από το στομάχι ή το έντερο)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Ανώμαλος καρδιακός ρυθμός (αρρυθμίες από επαναιμάτωση), που μερικές φορές οδηγεί σε καρδιακή ανακοπή. Η καρδιακή ανακοπή μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.
- Εσωτερική αιμορραγία στην κοιλιακή χώρα (οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία)
- Αιμορραγία στον εγκέφαλο (εγκεφαλική αιμορραγία). Θάνατος ή μόνιμη αναπηρία μπορεί να εμφανισθεί μετά από αιμορραγία στον εγκέφαλο ή άλλα βαριά αιμορραγικά επεισόδια.
- Αιμορραγία στους οφθαλμούς

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- Χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)
- Αιμορραγία μέσα στους πνεύμονες (πνευμονική αιμορραγία)
- Υπερευαισθησία (αναφυλακτικές αντιδράσεις) π.χ. εξάνθημα, κνίδωση, δυσκολία στην αναπνοή (βρογχόσπασμος)
- Αιμορραγία στην χώρα γύρω από την καρδιά (αιμοπερικάρδιο)
- Θρόμβος αίματος στον πνεύμονα (πνευμονική εμβολή) και στα αγγεία άλλων οργανικών συστημάτων (θρομβοτικός εμβολισμός)

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Εμβολή από λίπος (θρόμβοι αποτελούμενοι από λίπος)
- Ναυτία
- Έμετος
- Αυξημένη θερμοκρασία σώματος (πυρετός)
- Μεταγγίσεις αίματος ως συνέπεια της αιμορραγίας

Όπως με άλλους θρομβολυτικούς παράγοντες, τα ακόλουθα συμβάντα έχουν αναφερθεί ως επακόλουθο του εμφράγματος του μυοκαρδίου και/ή χορήγησης θρομβολυτικών:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- Χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)
- Ανώμαλος καρδιακός ρυθμός
- Θωρακικό άλγος (στηθάγχη)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Νέο θωρακικό άλγος (στηθάγχη) (υποτροπιάζουσα ισχαιμία)
- Καρδιακή προσβολή
- Καρδιακή ανεπάρκεια
- Καταπληξία οφειλόμενη σε καρδιακή ανεπάρκεια
- Φλεγμονή τοιχώματος της καρδιάς
- Υγρό στους πνεύμονες (πνευμονικό οίδημα)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Καρδιακή ανακοπή
- Πρόβλημα με βαλβίδα της καρδιάς ή το τοίχωμα της καρδιάς (ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας, περικαρδιακή συλλογή)
- Θρόμβος αίματος στις φλέβες (φλεβική θρόμβωση)
- Υγρό μεταξύ του τοιχώματος της καρδιάς και της καρδιάς (καρδιακός επιπωματισμός)
- Ρήξη του καρδιακού μυός (ρήξη του μυοκαρδίου)

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- Θρόμβος αίματος στον πνεύμονα (πνευμονική εμβολή)

Αυτά τα καρδιαγγειακά συμβάντα μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή και μπορεί να οδηγήσουν σε θάνατο.

Σε περίπτωση αιμορραγίας στον εγκέφαλο, συμπτώματα που σχετίζονται με το νευρικό σύστημα έχουν αναφερθεί π.χ. νωθρότητα (υπνηλία), διαταραχές ομιλίας, παράλυση τμημάτων του σώματος (ημιπάρεση) και σπασμοί.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Metalyse**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά την ΛΗΞΗ/EXP.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Όταν το Metalyse έχει ανασυσταθεί μπορεί να φυλαχθεί για 24 ώρες στους 2-8 °C και για 8 ώρες στους 30 °C. Εντούτοις, λόγω μικροβιολογικών αιτιών ο γιατρός σας θα χρησιμοποιήσει το ενέσιμο διάλυμα αμέσως μετά την ανασύστασή του.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Metalyse**

- Η δραστική ουσία είναι η τενεκτεπλάση.
  - Κάθε φιαλίδιο περιέχει 8.000 μονάδες (40 mg) τενεκτεπλάσης. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 8 ml διαλύτη. Όταν ανασυσταθεί με 8 ml διαλύτη κάθε ml περιέχει 1.000 U τενεκτεπλάσης.
  - ή
  - Κάθε φιαλίδιο περιέχει 10.000 μονάδες (50 mg) τενεκτεπλάσης. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 10 ml διαλύτη. Όταν ανασυσταθεί με 10 ml διαλύτη κάθε ml περιέχει 1.000 U τενεκτεπλάσης.
- Τα άλλα συστατικά είναι αργινίνη, συμπυκνωμένο φωσφορικό οξύ και πολυσορβικό 20.
- Ο διαλύτης είναι ενέσιμο ύδωρ.
- Η γενταμικίνη περιέχεται ως ίχνος υπολείμματος από τη διαδικασία παρασκευής.

### **Εμφάνιση του Metalyse και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το κουτί περιέχει:

- ένα φιαλίδιο με λυοφιλοποιημένη κόνι με 40 mg τενεκτεπλάσης, μία προγεμισμένη σύριγγα με 8 ml διαλύτη έτοιμη προς χρήση και έναν προσαρμογέα φιαλιδίου.
- ή
- ένα φιαλίδιο με λυοφιλοποιημένη κόνι με 50 mg τενεκτεπλάσης, μία προγεμισμένη σύριγγα με 10 ml διαλύτη έτοιμη προς χρήση και έναν προσαρμογέα φιαλιδίου.

## **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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



**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Metalyse 5.000 μονάδες (25 mg) κόνις για ενέσιμο διάλυμα τενεκτεπλάση

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν λάβετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών**

1. Τι είναι το Metalyse και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν λάβετε το Metalyse
3. Πώς χορηγείται το Metalyse
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Metalyse
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Metalyse και ποια είναι η χρήση του**

Το Metalyse είναι κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

Το Metalyse ανήκει στην ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται θρομβολυτικοί παράγοντες. Τα φάρμακα αυτά βοηθούν στη διάλυση των θρόμβων αίματος. Η τενεκτεπλάση είναι ένας ανασυνδυασμένος ινωδοεκλεκτικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου.

Το Metalyse χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία εγκεφαλικού επεισοδίου που προκαλείται από θρόμβο αίματος σε αρτηρία του εγκεφάλου (οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο), όταν έχει περάσει λιγότερο από 4,5 ώρες από τον τελευταίο γνωστό χρόνο χωρίς τα συμπτώματα του τρέχοντος εγκεφαλικού επεισοδίου σας.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν λάβετε το Metalyse**

**Το Metalyse δεν θα συνταγογραφείται και δεν θα δίνεται από τον γιατρό σας**

- εάν είχατε εμφανίσει στο παρελθόν μια ξαφνική απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση (σοβαρή υπερευαισθησία) στην τενεκτεπλάση, σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) ή στη γενταμυκίνη (ένα ίχνος υπολείμματος από τη διαδικασία παρασκευής). Εάν παρόλ' αυτά η θεραπεία με Metalyse κρίνεται απαραίτητη, μέσα για ανάνηψη θα πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα σε περίπτωση ανάγκης.
- αν έχετε ή είχατε προσφάτως ασθένεια η οποία αυξάνει την πιθανότητα να αιμορραγήσετε, (αιμορραγία) και:
  - ❖ διαταραχές πήκτικότητας ή αιμορραγική διάθεση·
  - ❖ πολύ υψηλή, μη ελεγχόμενη αρτηριακή πίεση·
  - ❖ κranιοεγκεφαλική κάκωση·
  - ❖ φλεγμονή του στρώματος γύρω από την καρδιά (περικαρδίτιδα)· φλεγμονή ή λοίμωξη των καρδιακών βαλβίδων (ενδοκαρδίτιδα)·
  - ❖ βαριά ηπατική νόσο·
  - ❖ κισσώδεις φλέβες στον οισοφάγο (οισοφαγικοί κισσοί)·

- ❖ έλκος στομάχου (πεπτικό έλκος)·
  - ❖ δυσπλασίες των αγγείων του αίματος (π.χ. ανεύρυσμα)·
  - ❖ ορισμένα νεοπλάσματα·
  - ❖ αιμορραγία μέσα στον εγκέφαλο ή το κρανίο·
- αν παίρνετε δισκία/καψάκια για να μην πήξει το αίμα (αντιπηκτικά), εκτός εάν η κατάλληλη δοκιμασία επιβεβαιώσει ότι δεν υπάρχει κλινικά σχετική δραστηριότητα του εν λόγω φαρμάκου·
  - αν έχετε ένα πολύ σοβαρό εγκεφαλικό επεισόδιο·
  - αν το εγκεφαλικό σας επεισόδιο προκαλεί μόνο ήσσονος σημασίας συμπτώματα·
  - αν τα συμπτώματα του εγκεφαλικού σας επεισοδίου βελτιώνονται γρήγορα πριν από τη λήψη του Metalyse·
  - αν τα συμπτώματα του εγκεφαλικού σας επεισοδίου άρχισαν πριν από περισσότερο από 4,5 ώρες ή εάν είναι πιθανό τα συμπτώματα να άρχισαν πριν από περισσότερο από 4,5 ώρες, επειδή δεν γνωρίζετε πότε άρχισαν·
  - αν είχατε κράμπες (σπασμούς) όταν ξεκίνησε το εγκεφαλικό σας επεισόδιο·
  - αν ο χρόνος θρομβοπλαστίνης σας (μια εξέταση αίματος για να διαπιστωθεί πόσο καλά πήζει το αίμα σας) είναι μη φυσιολογικός. Αυτή η εξέταση μπορεί να είναι μη φυσιολογική εάν έχετε λάβει ηπαρίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για να μην πήξει το αίμα) εντός των προηγούμενων 48 ωρών·
  - εάν είστε διαβητικός και είχατε ποτέ στο παρελθόν εγκεφαλικό επεισόδιο·
  - εάν έχετε υποστεί εγκεφαλικό επεισόδιο εντός των τελευταίων τριών μηνών·
  - αν ο αριθμός των αιμοπεταλίων (θρομβοκυττάρων) στο αίμα σας είναι πολύ χαμηλός·
  - αν έχετε πολύ υψηλή αρτηριακή πίεση (πάνω από 185/110), η οποία μπορεί να μειωθεί μόνο με ένεση φαρμάκων·
  - αν η ποσότητα σακχάρου (γλυκόζης) στο αίμα σας είναι πολύ χαμηλή (κάτω από 50 mg/dl) ή πολύ υψηλή (πάνω από 400 mg/dl)·
  - αν κάνατε πρόσφατα σοβαρή εγχείρηση, συμπεριλαμβανομένων των εγκεφαλικών ή νωτιαίων χειρουργικών επεμβάσεων·
  - αν κάνατε πρόσφατα βιοψία (διαδικασία λήψης δείγματος ιστού)·
  - αν σας εφαρμόστηκε καρδιοπνευμονική ανάνηψη (μαλάξεις θώρακος) με διάρκεια άνω των 2 λεπτών, εντός των δύο τελευταίων εβδομάδων·
  - αν έχετε φλεγμονή στο πάγκρεας (παγκρεατίτιδα).

## Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

### Ο γιατρός σας θα προσέξει ιδιαίτερω με το Metalyse

- αν είχατε οποιαδήποτε αλλεργική αντίδραση άλλη εκτός από μια ξαφνική απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση (σοβαρή υπερευαισθησία) στην τενεκτεπλάση, σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) ή στη γενταμυκίνη (ένα ίχνος υπολείμματος από τη διαδικασία παρασκευής)·
- αν έχετε ή είχατε προσφάτως οποιοσδήποτε άλλες καταστάσεις οι οποίες αυξάνουν την πιθανότητα να αιμορραγήσετε, όπως:
  - ενδομυϊκή ένεση
  - μικρό τραυματισμό, όπως παρακέντηση μεγάλων αγγείων ή εξωτερικές καρδιακές μαλάξεις
  - αν το σωματικό σας βάρος είναι κάτω των 60 kg·
- αν η ηλικία σας είναι άνω των 80 ετών, μπορεί να έχετε χειρότερη έκβαση ανεξάρτητα από τη θεραπεία με το Metalyse.  
Ωστόσο, σε γενικές γραμμές, η σχέση οφέλους-κινδύνου του Metalyse σε ασθενείς άνω των 80 ετών είναι θετική και η ηλικία από μόνη της δεν αποτελεί εμπόδιο για τη θεραπεία με το Metalyse·
- αν έχετε λάβει ποτέ πριν Metalyse.

### Παιδιά και έφηβοι

Η χρήση του Metalyse σε παιδιά και εφήβους έως την ηλικία των 18 ετών δεν συνιστάται.

### **Άλλα φάρμακα και Metalyse**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει:

- οποιαδήποτε φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να μην πήξει το αίμα
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης (αναστολείς ΜΕΑ).

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας χορηγήσουν αυτό το φάρμακο.

## **3. Πώς χορηγείται το Metalyse**

Ο γιατρός υπολογίζει τη δόση του Metalyse ανάλογα με το σωματικό βάρος σας, βασισμένο στο ακόλουθο σχήμα:

Σωματικό βάρος (kg)	λιγότερο από 60	60 έως 70	70 έως 80	80 έως 90	πάνω από 90
Metalyse (U)	3.000	3.500	4.000	4.500	5.000

Το Metalyse χορηγείται με μία ενδοφλέβια ένεση από γιατρό, ο οποίος είναι έμπειρος στη χρήση τέτοιου είδους φαρμακευτικών προϊόντων.

Ο γιατρός σας θα χορηγήσει το Metalyse όσο το δυνατόν γρηγορότερα μετά την έναρξη του εγκεφαλικού επεισοδίου, σε εφάπαξ δόση.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται παρακάτω εκδηλώθηκαν σε ανθρώπους στους οποίους χορηγήθηκε το Metalyse:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- Αιμορραγία
- Αιμορραγία στον εγκέφαλο (εγκεφαλική αιμορραγία). Θάνατος ή μόνιμη αναπηρία μπορεί να εμφανισθεί μετά από αιμορραγία στον εγκέφαλο ή άλλα βαριά αιμορραγικά επεισόδια

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Αιμορραγία στο σημείο της ένεσης ή παρακέντησης
- Ρινορραγίες
- Ουροποιηγεννητική αιμορραγία (μπορεί να παρατηρήσετε αίμα στα ούρα σας)
- Εμφάνιση μωλώπων
- Γαστρεντερική αιμορραγία (αιμορραγία από το στομάχι ή το έντερο)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Εσωτερική αιμορραγία στην κοιλιακή χώρα (οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία)
- Αιμορραγία στους οφθαλμούς

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- Χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)
- Αιμορραγία μέσα στους πνεύμονες (πνευμονική αιμορραγία)
- Υπερευαισθησία (αναφυλακτικές αντιδράσεις) π.χ. εξάνθημα, κνίδωση, δυσκολία στην αναπνοή (βρογχόσπασμος)
- Αιμορραγία στην χώρα γύρω από την καρδιά (αιμοπερικάρδιο)
- Θρόμβος αίματος στον πνεύμονα (πνευμονική εμβολή) και στα αγγεία άλλων οργανικών συστημάτων (θρομβοτικός εμβολισμός)

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Εμβολή από λίπος (θρόμβοι αποτελούμενοι από λίπος)
- Ναυτία
- Έμετος
- Αυξημένη θερμοκρασία σώματος (πυρετός)
- Μεταγγίσεις αίματος ως συνέπεια της αιμορραγίας

Σε περίπτωση αιμορραγίας στον εγκέφαλο, συμπτώματα που σχετίζονται με το νευρικό σύστημα έχουν αναφερθεί π.χ. νωθρότητα (υπνηλία), διαταραχές ομιλίας, παράλυση τμημάτων του σώματος (ημιπάρεση) και σπασμοί.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Metalyse**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά την ΛΗΞΗ/EXP.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Όταν το Metalyse έχει ανασυσταθεί μπορεί να φυλαχθεί για 24 ώρες στους 2-8 °C και για 8 ώρες στους 30 °C. Εντούτοις, λόγω μικροβιολογικών αιτιών ο γιατρός σας θα χρησιμοποιήσει το ενέσιμο διάλυμα αμέσως μετά την ανασύστασή του.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Metalyse**

- Η δραστική ουσία είναι η τενεκτεπλάση.
  - Κάθε φιαλίδιο περιέχει 5.000 μονάδες (25 mg) τενεκτεπλάσης. Όταν ανασυσταθεί με 5 ml ενέσιμου ύδατος κάθε ml περιέχει 1.000 U τενεκτεπλάσης.
- Τα άλλα συστατικά είναι αργινίνη, συμπυκνωμένο φωσφορικό οξύ και πολυσορβικό 20.
- Η γενταμυκίνη περιέχεται ως ίχνος υπολείμματος από τη διαδικασία παρασκευής.

## **Εμφάνιση του Metalyse και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο με λυοφιλοποιημένη κόνη με 25 mg τενεκτεπλάσης.

## **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.