

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Metalyse 8 000 vienetų (40 mg) milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Metalyse 10 000 vienetų (50 mg) milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Metalyse 8 000 vienetų (40 mg) milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Kiekviename flakone yra 8 000 vienetų (40 mg) tenekteplazės (*tenecteplasm*).
Kiekviename užpildytame švirkšte yra 8 ml tirpiklio.

Metalyse 10 000 vienetų (50 mg) milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Kiekviename flakone yra 10 000 vienetų (50 mg) tenekteplazės (*tenecteplasm*).
Kiekviename užpildytame švirkšte yra 10 ml tirpiklio.

Viename paruošto tirpalo mililitre bus 1 000 vienetų (5 mg) tenekteplazės.

Tenekteplazės aktyvumas išreikštas vienetais (V), lyginant su referenciniu standartu, kuris yra specifinis tenekteplazei, ir nelygintinas su kitų trombolizinių vaistinių preparatų vienetais.

Tenekteplazė yra fibrinui specifinis plazminogeno aktyvatorius, gaminamas rekombinantine DNR technologija kininių žiurkėnų kiaušidžių ląstelių linijoje.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Milteliai yra balti arba balkšvi.
Tirpiklis yra skaidrus ir bespalvis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Metalyse skirtas tromboliziniam gydymui suaugusiesiems, jeigu įtariama, kad pacientą ištiko miokardo infarktas, susijęs su nuolatiniu ST segmento pakilimu arba neseniai atsiradusia Hiso pluošto kairiosios kojų blokada. Vaistinio preparato būtina injekuoti praėjus ne daugiau kaip 6 val. nuo ūminio miokardo infarkto (ŪMI) simptomų atsiradimo pradžios.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Metalyse gali gydyti gydytojas, turintis trombolizinio gydymo patirties bei įrangą gydymo eigai stebėti.

Metalyse reikia pradėti gydyti kiek galima anksčiau po simptomų pasireiškimo pradžios.

Reikia kruopščiai ir atsižvelgiant į indikaciją parinkti tinkamos formos tenekteplazės vaistinį preparatą. 40 mg ir 50 mg formos yra skirtos tik ūminiam miokardo infarktui gydyti.

Metalyse dozė nustatoma atsižvelgiant į kūno svorį. Didžiausia dozė yra 10 000 vienetų (50 mg tenekteplazės). Tirpalo tūrį, atitinkantį reikiamą dozę, galima apskaičiuoti remiantis lentelėje pateikta informacija.

Paciento kūno svoris (kg)	Tenekteplazė (V)	Tenekteplazė (mg)	Dozę atitinkantis paruošto tirpalo kiekis (ml)
< 60	6 000	30	6
≥ 60, bet < 70	7 000	35	7
≥ 70, bet < 80	8 000	40	8
≥ 80, bet < 90	9 000	45	9
≥ 90	10 000	50	10

Detali informacija pateikta 6.6 skyriuje „Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti“.

Senyvi pacientai (≥ 75 metų)

Dėl didesnės kraujavimo rizikos senyvus (≥ 75 metų) pacientus Metalyse reikia gydyti atsargiai (žr. informaciją apie kraujavimą 4.4 skyriuje ir apie tyrimą STREAM 5.1 skyriuje).

Vaikų populiacija

Metalyse saugumas ir veiksmingumas vaikams (jaunesniems kaip 18 metų) neištirti. Duomenų nėra.

Papildomas gydymas

Papildomą gydymą trombocitų funkciją slopinančiais vaistiniais preparatais ir antikoaguliantais reikia taikyti, laikantis galiojančių tinkamų gydymo rekomendacijų pacientams, kuriems nustatytas ST segmento pakilimas miokardo infarkto metu.

Apie vainikinių arterijų intervenciją žr. 4.4 skyrių.

Klinikinių Metalyse tyrimų metu papildomam antitrombiniam gydymui buvo vartoti nefrakcionuotas heparinas ir enoksaparinas.

Atsiradus simptomų, reikia kiek galima greičiau pradėti gydyti acetilsalicilo rūgštimi ir gydyti ja tol, kol pacientas gyvena, išskyrus tuos atvejus, kai yra jos vartojimo kontraindikacijų.

Vartojimo metodas

Paruoštas tirpalas leidžiamas į veną, jį reikia vartoti iškart. Paruoštas tirpalas yra skaidrus ir bespalvis arba blankiai geltonas.

Reikiama dozė į veną suleidžiama vienu kartu, maždaug per 10 sekundžių.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba gentamicinui (priemaišų likutis dėl gamybos proceso). Jeigu nusprendžiama, kad tokį pacientą vis dėlto Metalyse gydyti būtina, reikia turėti nedelsiant prieinamą gaivinimo įrangą, jeigu jos prireiktų.

Be to, Metalyse draudžiama gydyti toliau išvardytų būklių atveju, kadangi trombolizinė terapija yra susijusi su didesne kraujavimo rizika.

- Yra arba per paskutinius 6 mėn. buvo pasireiškęs reikšmingas kraujavimo sutrikimas.
- Pacientui taikomas veiksmingas gydymas geriamaisiais antikoaguliantais, pvz., varfarino natrio druska (TNS > 1,3) (žr. 4.4 skyriaus poskyrį „Kraujavimas“).
- Buvo bet kokia centrinės nervų sistemos pažeida (pvz., auglys, aneurizma, atlikta vidinė kaukolės ar stuburo operacija).

- Žinoma hemoraginė diatezė.
- Yra sunki nereguliuojama hipertenzija.
- Per paskutinius 2 mėnesius buvo atlikta didelė operacija, parenchiminių organų biopsija arba įvyko reikšminga trauma (įskaitant bet kokią traumą, ištikusią dabartinio ŪMI metu).
- Neseniai įvyko galvos ar kaukolės trauma.
- Per paskutines 2 savaites buvo ilgai (> 2 min.) gaivinta širdies ir plaučių funkcija.
- Yra ūminis perikarditas arba (ir) poūmis bakterinis endokarditas.
- Yra ūminis pankreatitas.
- Yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, įskaitant nepakankamumą, cirozę, portalinę hipertenziją (stemplės venų varikozę) ir aktyvų hepatitą.
- Yra aktyvi pepsinė opa.
- Yra arterijos aneurizma ir žinomas arterijų ar venų sklaidos trūkumas.
- Yra kraujavimo riziką didinantis navikas.
- Buvo ištikęs hemoraginis smegenų insultas arba insultas, kurio priežastis nežinoma.
- Paskutiniųjų 6 mėnesių laikotarpiu buvo ištikęs išeminis smegenų insultas arba praeinantysis smegenų išemijos priepuolis.
- Demencija.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Vainikinių arterijų intervencija

Jeigu pirminė perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI) yra suplanuota pagal šiuo metu galiojančias reikšmingas gydymo gaires, tenekteplazės vartoti nereikia (žr. 5.1 skyriuje ASSENT-4 tyrimą).

Pacientai, kuriems pirminės PVAI negalima atlikti per vieną valandą, kaip rekomenduojama pagal gaires, ir kuriems tenekteplaze atliekamas pirminis vainikinių arterijų praeinamumo atstatymas, neuždelsiant turi būti perkelti į vainikinių arterijų intervenciją gebantį atlikti gydymo įstaigos skyrių angiografijai ir savalaikiai, t. y. per 6-24 valandas arba anksčiau, jeigu mediciniškai reikia, papildomai vainikinių arterijų intervencijai (žr. 5.1 skyriuje STREAM tyrimą).

Kraujavimas

Dažniausias nepageidaujamas poveikis, atsirandantis gydymo tenekteplaze metu, yra kraujavimas. Jį gali skatinti kartu vartojamas antikoaguliantas heparinas. Kadangi tenekteplazė skaldo fibriną, gali pradėti kraujuoti iš neseniai pradurtų vietų. Todėl, taikant trombolizinį gydymą, būtina atidžiai sekti tas organizmo vietas, iš kurių gali kraujuoti (įskaitant kateterio įvedimo, arterijos ar venos punktavimo, išpjaunamojo kateterizavimo ar adatos dūrio vietas). Tenekteplaze gydomam pacientui reikia vengti kietų kateterių įvedimo, injekcijų į raumenis ar atlikti kitas nebūtinai kraujavimą skatinančias procedūras.

Dažniausiai kraujuoja iš injekcijos vietos, kartais – iš šlapimo ir lyties organų bei dantenu.

Jeigu prasideda pavojingas kraujavimas, ypač į smegenis, būtina tuoj pat nutraukti kartu skiriamo heparino injekcijas. Jeigu heparino buvo leista likus ne daugiau kaip 4 valandoms iki kraujavimo pradžios, reikia injekuoti protamino. Nedaugeliui pacientų, kuriems konservatyviomis priemonėmis kraujavimo sustabdyti nepavyksta, gali prireikti atsargios kraujo preparatų infuzijos: krioprecipitato, šviežios šaldytos plazmos, trombocitų. Po kiekvienos minėtų vaistinių preparatų infuzijos būtina įvertinti sukeltą klinikinį poveikį ir atlikti laboratorinius tyrimus. Infuzavus krioprecipitato, fibrinogeno koncentracija kraujyje turėtų būti 1 g/l. Paskiausia gydymo priemonė yra antifibrinoliziniai vaistiniai preparatai. Jeigu yra kuri nors iš toliau išvardytų būklių, didėja su

tenekteplazės vartojimu susijusi rizika, vadinasi, prieš gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nustatyti rizikos ir naudos santykį.

- Sistolinis kraujospūdis > 160 mm Hg, žr. 4.3 skyrių.
- Smegenų kraujagyslių liga.
- Neseniai (per paskutines 10 parų) kraujavo iš virškinimo trakto arba šlapimo bei lyties organų.
- Didelė kairiosios širdies pusės trombo tikimybė, pvz., yra prieširdžių virpėjimas ir mitralinė stenozė.
- Neseniai (per paskutines 2 paras) į raumenis leista bet kokio vaistinio preparato injekcija.
- Senyvas amžius, t.y., vyresni nei 75 metų pacientai.
- Pacientas sveria < 60 kg.
- Pacientas vartoja geriamųjų antikoagulantų. Gydymą Metalyse galima svarstyti, jeigu dėl antikoagulantų dozavimo arba laiko po paskutinės dozės pavartojimo liekamasis veiksmingumas yra neįtikimas ir jeigu susijusio (-ių) vaistinio (-ių) preparato (-ų) tinkamas (-i) antikoaguliacinio aktyvumo tyrimas (-ai) nerodo kliniškai reikšmingo poveikio krešėjimo sistemai (pvz., vitamino K antagonistų atveju TNS yra $\leq 1,3$, kitų geriamųjų antikoagulantų atveju kitokio (-ių) reikšmingo (-ų) tyrimo (-ų) duomenys neperžengia didžiausios normos reikšmės).

Aritmija

Dėl širdies vainikinių kraujagyslių trombolizės galima su reperfuzija susijusi aritmija. Reperfuzinė aritmija gali lemti širdies sustojimą, būti pavojinga gyvybei ir ją gali reikėti gydyti įprastinėmis priemonėmis nuo aritmijos. Tenekteplazę infuzuojant, rekomenduojama turėti antiaritminio bradikardijos ir (arba) skilvelių tachiaritmijos gydymo priemonių: širdies stimuliatorių, defibriliatorių.

GPIIb/IIIa antagonistai

Kartu vartojant GPIIb/IIIa antagonistų, didėja kraujavimo rizika.

Padidėjęs jautrumas / pakartotinis gydymas

Po ilgalaikio gydymo antikūnų prieš tenekteplazės molekulę formavimosi nepastebėta. Vis dėlto pakartotinio gydymo tenekteplaze sistemingos patirties nėra. Atsargiai tenekteplaze reikia gydyti pacientus, kurie yra jautrūs (buvo kitokių nei anafilaksinių reakcijų) veikliajai medžiagai, bet kuriai pagalbinei vaistinio preparato medžiagai arba gentamicinui (priemaišų likutis dėl gamybos proceso). Jeigu pasireiškia anafilaksinė reakcija, būtina tuoj pat nutraukti vaistinio preparato injekciją ir pradėti tinkamai minėtą reakciją gydyti. Bet kuriuo atveju, neįvertinus hemostazės faktorių, pvz., fibrinogeno, plazminogeno ir alfa2 antiplazmino kiekio, kartotinai tenekteplazės leisti draudžiama.

Vaikų populiacija

Metalyse nerekomenduojama vartoti vaikams (jaunesniems kaip 18 metų), nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nepakanka.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Specialių tenekteplazės ir vaistinių preparatų, kuriais paprastai gydomas ŪMI, sąveikos tyrimų neatlikta. Išanalizavus daugiau negu 12 000 pacientų, gydytų I, II arba III fazės metu, rezultatus, tenekteplazės ir vaistinių preparatų, kuriais paprastai gydomas ūminis miokardo infarktas, klinikai reikšmingos sąveikos nepastebėta.

Kraujo krešėjimą ar trombocitų funkciją veikiantys vaistiniai preparatai

Kraujo krešėjimą ar trombocitų funkciją veikiantys vaistiniai preparatai (pvz., tiklopidinas, klopidoogrelis, mažo molekulinio svorio heparinas) gali didinti kraujavimo galimybę prieš gydymą tenekteplaze, jo metu ir po gydymo.

Kartu vartojant GPIIb/IIIa antagonistų, didėja kraujavimo rizika.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie Metalyse vartojimą nėštumo metu nepakanka.

Ikiklinikinių tenekteplazės tyrimų duomenys parodė, kad dėl žinomo veikliosios medžiagos farmakologinio poveikio veislinėms patelėms pasireiškė kraujavimas ir antrinis kritimas, nedideliam jų skaičiui – abortas ar vaisiaus rezorbcija (poveikis buvo nustatytas tik kartotinių dozių vartojimo metu). Nemanoma, kad tenekteplazei yra būdingas teratogeninis poveikis (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu ištikusio miokardo infarkto atveju būtina įvertinti gydymo naudos ir galimos rizikos santykį.

Žindymas

Nežinoma, ar tenekteplazės išsiskiria į gydomų moterų pieną.

Metalyse skirti žindyvei reikia atsargiai ir reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą pirmas 24 valandas po Metalyse injekavimo.

Vaisingumas

Tenekteplazės (Metalyse) poveikio vaisingumui klinikinių duomenų, kaip ir ikiklinikinių tyrimų, nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Labai dažnas su tenekteplazės vartojimu susijęs nepageidaujamas poveikis yra kraujavimas, daugiausiai paviršinis injekcijos vietoje. Dažnai atsiranda dėminių kraujosruvų, tačiau specialių priemonių dėl to imtis nereikia. Kai kurie pacientai, kuriuos ištiko smegenų insultas (įskaitant intrakranijinį kraujo išsiliejimą) arba kuriems pasireiškė kitoks sunkus kraujavimas, mirė arba visam laikui tapo neįgalūs.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra suklasifikuotos pagal dažnį ir organų sistemų klases. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos ir jų dažnis

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija
Imuninės sistemos sutrikimai	
Retas	Anafilaksinė reakcija (įskaitant išbėrimą, urtikariją, bronchų spazmą bei gerklų edemą)
Nervų sistemos sutrikimai	
Nedažnas	Intrakranijinė hemoragija (pvz., smegenų hemoragija, smegenų hematoma, hemoraginis smegenų insultas, insulto transformacija į hemoraginį, intrakranijinę hematoma, subarachnoidinę hemoragiją), įskaitant su ja susijusius simptomus, pvz., somnolenciją, afaziją, hemiparezę, konvulsijas
Akių sutrikimai	
Nedažnas	Akių hemoragija
Širdies sutrikimai	
Nedažnas	Reperfuzinė aritmija (pvz., asistolija, greitėjanti idioventrikulinė aritmija, aritmija, ekstrasistolija, prieširdžių virpėjimas, atrioventrikulinė blokada nuo pirmo laipsnio iki visiškos, bradikardija, tachikardija, skilvelinė aritmija, skilvelių virpėjimas, skilvelinė tachikardija), kurios ryšys laiko atžvilgiu su gydymu tenekteplaze yra artimas.
Retas	Perikardo hemoragija
Kraujagyslių sutrikimai	
Labai dažnas	Hemoragija
Retas	Embolija (trombinė embolija)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažnas	Epistaksė
Retas	Plaučių hemoragija
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažnas	Virškinimo trakto hemoragija (pvz., skrandžio hemoragija, skrandžio opos hemoragija, tiesiosios žarnos hemoragija, hematemezė, melena, burnos hemoragija)
Nedažnas	Retroperitoninė hemoragija (pvz., retroperitoninė hematoma)
Dažnis nežinomas	Pykinimas, vėmimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažnas	Ekchimozė
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Dažnas	Šlapimo ir lyties organų hemoragija (pvz., hematurija, šlapimo organų hemoragija)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažnas	Injekcijos vietos hemoragija, pradurtos vietos hemoragija
Tyrimai	
Retas	Kraujospūdžio sumažėjimas
Dažnis nežinomas	Kūno temperatūros padidėjimas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	
Dažnis nežinomas	Riebalų embolai, galintys sukelti pasekmes atitinkamuose organuose

Kaip ir gydant kitokiais trombolizininiais vaistinėmis preparatais, atsiradę reiškiniai, kurių priežastis gali būti miokardo infarktas ir (arba) trombolizė, yra:

- labai dažni: hipotenzija, širdies dažnio pokytis ir ritmo sutrikimas, krūtinės angina;
- dažni: atsinaujinanti išemija, širdies nepakankamumas, miokardo infarktas, kardiogeninis šokas, perikarditas, plaučių edema;
- nedažni: širdies sustojimas, mitralinio vožtuvo nepakankamumas, transudatas širdiplėvės ertmėje, venų trombozė, širdies tamponada, miokardo plyšimas;

– reti: plaučių embolija.

Minėti širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniai gali būti pavojingi gyvybei, net mirtini.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema*.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Vaistinio preparato perdozavus, gali padidėti kraujavimo rizika.

Gydymas

Jeigu prasideda sunkus ilgalaikis kraujavimas, reikalinga pakeičiamoji terapija (plazma, trombocitai). Daugiau informacijos pateikta 4.4 skyriuje.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antitromboziniai vaistiniai preparatai, fermentai; ATC kodas – B01A D11.

Veikimo mechanizmas

Tenekteplazė yra rekombinantinis fibrinui specifinis plazminogeno aktyvatorius, pagamintas iš natūralaus audinių plazminogeno aktyvatoriaus (angl. *t-PA*), trijose vietose pakeitus baltymo struktūrą. Vaistinis preparatas, prisijungęs prie trombo sudėtyje (kraujo krešulyje) esančio fibrino, selektyviai verčia prie trombo prisijungusį plazminogeną plazminu, kuris suardo rišamąją trombo medžiagą, t. y. fibriną. Tenekteplazės specifiskumas fibrinui ir atsparumas 1-ojo tipo endogeniniam plazminogeno aktyvatoriaus inhibitoriui (angl. *PAI-1*) yra didesnis už natūralaus *t-PA*.

Farmakodinaminis poveikis

Nustatyta, jog suleidus tenekteplazės, priklausomai nuo dozės išieikvojamas α_2 antiplazminas (skystoji plazmino inhibitoriaus fazė), todėl didėja sisteminė plazmino gamyba. Šie pokyčiai rodo, jog aktyvinamas plazminogenas. Lyginamųjų tyrimų metu tiriamųjų, gydytų didžiausia tirta tenekteplazės doze (10 000 V, atitinka 50 mg), kraujyje fibrino kiekis sumažėjo mažiau negu 15 %, plazminogeno – mažiau negu 25 %, o alteplaze gydytų ligonių kraujyje tiek fibrino, tiek plazminogeno kiekis sumažėjo maždaug 50 %. Trisdešimtą parą klinikai reikšmingo antikūnų formavimosi nepastebėta.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

I ir II fazės angiografiniai spindžio tyrimų rezultatai rodo, jog tiriamiesiems, kuriuos ištiko ŪMI, iš karto į veną sušvirkšta viena tenekteplazės dozė veiksmingai tirpina kraujo krešulį su infarktu susijusioje arterijoje. Poveikio stiprumas priklauso nuo dozės dydžio.

ASSENT-2

Plačiu mirštamumo tyrimu (ASSENT-2), kuriame dalyvavo maždaug 17 000 pacientų, nustatyta, kad tenekteplazė mirštamumą mažina tiek pat, kiek alteplazė (per 30 parų abu vaistiniai preparatai jį sumažino 6,2 %, santykinės rizikos santykio 95 % PI viršutinė riba 1,124), ir kad gydymo tenekteplaze metu neintrakranijinis kraujavimas pasireiškia reikšmingai rečiau (atitinkamai 26,4 % ir 28,9 %, $p = 0,0003$), todėl reikšmingai sumažėja kraujo perpylimo poreikis (atitinkamai 4,3 % ir 5,5 %, $p = 0,0003$), todėl reikšmingai sumažėja kraujo perpylimo poreikis (atitinkamai 4,3 % ir 5,5 %, $p = 0,0003$).

p = 0,0002). Gydant tenekteplaze, intrakranijinė hemoragija pasireiškė 0,93 % pacientų, gydant alteplaze – 0,94 %.

Širdies vainikinių kraujagyslių spindžio tyrimų rezultatai bei ligos pasekmių duomenys (jų yra nedaug) rodo, jog pacientai, kuriuos ištiko ŪMI, sėkmingai buvo gydyti ir praėjus daugiau negu 6 val. nuo simptomų atsiradimo pradžios.

ASSENT-4

Tyrimas ASSENT-4 PCI buvo suplanuotas taip, kad būtų galima nustatyti, ar 4 000 pacientų, kuriuos ištiko platus miokardo infarktas, gydymo pasekmės visa tenekteplazės doze ir kartu viena ne didesne kaip 4 000 TV nefrakcionuoto heparino doze, iš karto sušvirkšta prieš pirminę PVAI, atliekamą per 60-180 min., yra geresnės už gydymo vien pirmine PVAI pasekmes. 1 667 atsitiktinių imčių būdu atrinktiems pacientams tyrimas buvo baigtas prieš laiką, kadangi skaičiumi tenekteplaze ir lengvinamąja PVAI gydytų pacientų mirštamumas buvo didesnis. Pacientų, kurie prieš įprastinę skubią PVAI tiriamuoju būdu vartojo tenekteplazės, sudėtinės pirmosios vertinamosios baigties, t. y. arba mirties, arba kardiogeninio šoko, arba stazinio širdies nepakankamumo 90 parų laikotarpiu, dažnis buvo reikšmingai didesnis negu pacientų, gydytų vien PVAI: atitinkamai 18,6 % (151/810) ir 13,4 % (110/819), p = 0,0045. Šis reikšmingas pirminės vertinamosios baigties skirtumas tiriamųjų grupėse 90 parų, buvo stebėtas jau ir ligoninėje 30 parų.

Skaičiumi pacientų, gydytų vien PVAI, visų sudedamųjų klinikinės sudėtinės vertinamosios baigties dalių dažnis buvo mažesnis, t. y. atitinkamai mirties: 6,7 %, palyginti su 4,9 % (p = 0,14), kardiogeninio šoko: 6,3 %, palyginti su 4,8 % (p = 0,19), stazinio širdies nepakankamumo: 12 %, palyginti su 9,2 % (p = 0,06). Antraeilių vertinamųjų baigčių, t. y. pakartotinio infarkto ir pakartotinio gydomos kraujagyslės atvėrimo, dažnis tenekteplaze gydytiems pacientams buvo reikšmingai didesnis, t. y. atitinkamai pakartotinio infarkto: 6,1 %, palyginti su 3,7 % (p = 0,0279), pakartotinio gydomos kraujagyslės atvėrimo: 6,6 %, palyginti su 3,4 % (p = 0,0041).

Tenekteplaze prieš PVAI gydytiems pacientams dažnesni buvo šie nepageidaujami reiškiniai: atitinkamai intrakranijinė hemoragija: 1 %, palyginti su 0 % (p = 0,0037), smegenų insultas: 1,8 %, palyginti su 0 % (p < 0,0001), stiprus kraujavimas: 5,6 %, palyginti su 4,4 % (p = 0,3118), silpnas kraujavimas: 25,3 %, palyginti su 19 % (p = 0,0021), kraujo perpylimas: 6,2 %, palyginti su 4,2 % (p = 0,0873), staigus kraujagyslės užkimšimas: 1,9 %, palyginti su 0,1 % (p = 0,0001).

Tyrimas STREAM

Tyrimas STREAM buvo skirtas įvertinti farmakoinvazinio metodo, palyginti su įprastiniu pirminės PVAI metodu, veiksmingumą ir saugumą ūminio miokardo infarkto, susijusio su ST segmento pakilimu, ištiktiems pacientams, kuriems per 3 valandas nuo simptomų pasireiškimo pradžios pirminės PVAI neįmanoma atlikti per vieną pirmo kontakto su gydytoju valandą. Farmakoinvazinis metodas – tai ankstyvas fibrinolizinis gydymas iš karto leidžiama (angl. *bolus*) tenekteplaze ir papildomas antitrombocitinis ir antikoaguliacinis gydymas, po kurių per 6-24 valandas atliekama angiografija arba gelbstimoji vainikinių arterijų intervencija.

Tiriama populiacija – 1 892 pacientai, atsitiktinių imčių būdu atrinkti interaktyvia balso atsako sistema. Pirmosios sudėtinės vertinamosios baigties, t. y. arba mirtis, arba kardiogeninis šokas, arba stazinis širdies nepakankamumas, arba pakartotinis infarktas per pirmas 30 parų, buvo nustatyta 12,4 % (116/939) pacientų, gydytų farmakoinvaziniu metodu, palyginti su 14,3 % (135/943) pacientų, gydytų pirmine PVAI (santykinė rizika: 0,86 (0,68-1,09)).

Atskirų pirmaeilės sudėtinės vertinamosios baigties dalių dažnis farmakoinvazinio metodo, palyginti su pirmine PVAI, atveju

	Farmakoinvazinis metodas (n = 944)	Pirminė PVAI (n = 948)	p
Mirties, šoko, stazinio širdies nepakankamumo ir pakartotinio infarkto mišinys	116/939 (12,4 %)	135/943 (14,3 %)	0,21
Mirtis dėl visų priežasčių	43/939 (4,6 %)	42/946 (4,4 %)	0,88
Kardiogeninis šokas	41/939 (4,4 %)	56/944 (5,9 %)	0,13
Stazinis širdies nepakankamumas	57/939 (6,1 %)	72/943 (7,6 %)	0,18
Pakartotinis infarktas	23/938 (2,5 %)	21/944 (2,2 %)	0,74
Kardialinė mirtis	31/939 (3,3 %)	32/946 (3,4 %)	0,92

Nustatytas didelio ir silpno neintrakranijinio kraujavimo (IKK) dažnis abiejose grupėse buvo panašus.

	Farmakoinvazinis metodas (n = 944)	Pirminė PVAI (n = 948)	p
Didelis ne IKK	61/939 (6,5 %)	45/944 (4,8 %)	0,11
Silpnas ne IKK	205/939 (21,8 %)	191/944 (20,2 %)	0,4

Visų smegenų insultų ir intrakranijinės hemoragijos dažnis

	Farmakoinvazinis metodas (n = 944)	Pirminė PVAI (n = 948)	p
Visi smegenų insultai (visų rūšių)	15/939 (1,6 %)	5/946 (0,5 %)	0,03*
Intrakranijinė hemoragija	9/939 (0,96 %)	2/946 (0,21 %)	0,04**
Intrakranijinė hemoragija po protokolo pataisos dozę sumažinti perpus ≥ 75 metų pacientams	4/747 (0,5 %)	2/758 (0,3 %)	0,45

* Abiejose grupėse dažnis yra toks, koks tikėtinas miokardo infarkto, susijusio su ST segmento pakilimu, ištiktiems pacientams, gydomiems fibrinoliziniiais vaistinais preparatais arba pirmine PVAI (kaip buvo nustatyta ankstesniais tyrimais).

** Farmakoinvaziniu metodu gydomoje grupėje dažnis yra toks, koks tikėtinas fibrinolizę sukėlus tenekteplaze (kaip buvo nustatyta ankstesniais tyrimais).

Po to, kai ≥ 75 metų pacientams dozė buvo sumažinta perpus, papildomų intrakranijinės hemoragijos atvejų nebuvo (0 iš 97 pacientų) (95 % PI: 0-3,7), palyginti su 8,1 % (3 iš 37 pacientų) (95 % PI: 1,7-21,9) pacientų prieš sumažinant dozę. Prieš ir po dozės sumažinimo nustatyto dažnio pasikliautinųjų intervalų ribos persidengia.

≥ 75 metų pacientams stebėtas sudėtinis pirminio veiksmingumo vertinamosios baigties dažnis farmakoinvazinio metodo ir pirminės PVAI atvejais buvo toks: prieš sumažinant dozę 11/37 (29,7 %) (95 % PI: 15,9-47), palyginti su 10/32 (31,3 %) (95 % PI: 16,1-50), po dozės sumažinimo: 25/97 (25,8 %) (95 % PI: 17,4-35,7), palyginti su 25/88 (24,8 %) (95 % PI: 19,3-39). Abiejose grupėse prieš ir po dozės sumažinimo nustatyto dažnio pasikliautinųjų intervalų ribos persidengia.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija ir pasiskirstymas

Tenekteplazė yra į veną leidžiamas rekombinantinis baltymas, aktyvinantis plazminogeną. Ūminio miokardo infarkto ištiktiems pacientams iš karto (angl. *bolus*) į veną suleidus 30 mg tenekteplazės dozę, nuo pat pradžios nustatyta tenekteplazės koncentracija kraujo plazmoje buvo

6,45 (\pm 3,6) $\mu\text{g/ml}$ (vidurkis \pm standartinis nuokrypis). Suleidus 5-50 mg dozę, pasiskirstymo fazės metu koncentracija kraujo plazmoje būna 31 % (\pm 22 %)-69 % (\pm 15 %) (vidurkis \pm standartinis nuokrypis) bendro AUC.

Duomenys apie pasiskirstymą audiniuose buvo gauti radioaktyviaisiais izotopais žymėtos tenekteplazės tyrimų, atliktų su žiurkėmis, metu. Svarbiausias organas, kuriame tenekteplazė pasiskirstė, buvo kepenys. Ar tenekteplazė ir koks jos kiekis prisijungia prie žmogaus kraujo plazmos baltymų, nežinoma. Vidutinis buvimo laikas (VBL) organizme yra maždaug 1 valanda, vidutinis pasiskirstymo tūris tuo metu, kai susidariusi pusiausvyrinė koncentracija (V_{ss}) – 6,3 (\pm 2)-15 (\pm 7) litrai.

Biotransformacija

Iš kraujo tenekteplazė patenka į kepenis ir prisijungia prie jose esančių specifinių receptorių, po to ji skaidoma į smulkius peptidus. Vis dėlto prie kepenyse esančių receptorių jos prisijungia mažiau negu natūralus *t-PA*, todėl pusinės eliminacijos laikas yra ilgesnis.

Eliminacija

Iš karto į veną suleidus vieną tenekteplazės dozę pacientui, kurį ištiko ūminis miokardo infarktas, tenekteplazės antigeno eliminacija iš kraujo plazmos yra dvifazė. Terapinių tenekteplazės dozių klirensas nuo dozės dydžio nepriklauso. Pradinės svarbiausios pusinės eliminacijos laikas yra 24 (\pm 5,5) min. (vidurkis \pm standartinis nuokrypis). Jis yra 5 kartus ilgesnis už natūralaus *t-PA*. Galutinės pusinės eliminacijos laikas yra 129 (\pm 87) min., plazmos klirensas – 119 (\pm 49) ml/min.

Didėjant kūno svoriui, tenekteplazės klirensas vidutiniškai didėjo, o didėjant amžiui jis šiek tiek mažėjo. Moterų organizme klirensas paprastai yra mažesnis negu vyrų, tačiau tokio skirtumo priežastis gali būti mažesnis moterų kūno svoris.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Dozės farmakokinetikos tiesinio pobūdžio analizė, remiantis AUC, rodo, kad tirtų 5-50 mg tenekteplazės dozių farmakokinetika yra netiesinė.

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas

Kadangi tenekteplazė eliminuojama per kepenis, nėra tikėtina, kad inkstų funkcijos sutrikimas veiktų jos farmakokinetiką. Tai paremia ir su gyvūnais atliktų tyrimų duomenys. Vis dėlto inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimo įtaka tenekteplazės farmakokinetikai žmogaus organizme specialiai netirta. Taigi nurodymo keisti tenekteplazės dozę pacientams, sergantiems kepenų nepakankamumu ar sunkiu inkstų nepakankamumu, nėra.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Suleidus vieną tenekteplazės dozę žiurkėms, triušiams ar šunims į veną, pasireiškė tik laikinas nuo dozės dydžio priklausomas kraujo krešėjimo parametrų pokytis ir lokali hemoragija injekcijos vietoje. Manoma, jog tokio pokyčio priežastis yra farmakodinaminis tenekteplazės poveikis. Gautus rezultatus patvirtina kartotinių dozių toksiškumo tyrimai su žiurkėmis ir šunimis, tačiau jie truko tik dvi savaites, kadangi gyvūnų organizme žmogaus baltymui tenekteplazei atsirado antikūnų ir dėl to pasireiškė anafilaksija.

Farmakologinio saugumo tyrimų metu sumažėjo krabaėdžių makakų kraujospūdis, po to atsirado pokyčių EKG, tačiau toks poveikis pasireiškė tik esant daug didesnei už klinikinę ekspozicijai.

Kadangi pagal indikaciją žmogus gydomas tik viena tenekteplazės doze, todėl toksinio poveikio reprodukcijai tyrimais tirtas tik embriotoksinis poveikis triušiams, nes jie tokiam poveikiui yra jautrūs. Gyvūnų, tenekteplazės pavartojusių embriono vystymosi laikotarpio viduryje, visi embrionai nugaišo.

Vaikingsiems patelėms, tenekteplazės vartojusioms tokiu pačiu laikotarpiu arba vėlyvosios embriono vystymosi fazės metu, pirmos dozės suleidimo dieną pasireiškė kraujavimas iš makšties, o po 1-2 parų prasidėjo antrinis embrionų gaišimas. Koks poveikis galimas vaisiaus vystymosi laikotarpiu nežinoma.

Mutageninio ir kancerogeninio poveikio šios grupės rekombinantiniai baltymai neturėtų sukelti. Genotoksiškumo ir kancerogeniškumo tyrimai nebūtinai.

Paruoštą vartoti tenekteplazę suleidus į veną, arteriją ar šalia venos, lokalaus kraujagyslių dirginimo nepasireiškė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Argininas
Koncentruota fosfato rūgštis
Polisorbatas 20
Gentamicinas (likutis dėl gamybos proceso)

Tirpiklis

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Metalyse negalima maišyti su gliukozės infuziniu tirpalu, kadangi pasireiškia nesuderinamumas.

6.3 Tinkamumo laikas

Parduoti supakuoto vaistinio preparato tinkamumo laikas

3 metai

Paruoštas tirpalas

Tirpalo, laikomo 2 °C - 8 °C temperatūroje, fizinės ir cheminės savybės nekinta 24 val., laikomo 30 °C temperatūroje – 8 val.

Kad nepatektų mikroorganizmų, paruoštą tirpalą reikia leisti nedelsiant. Jeigu jis tuoj pat neleidžiamas, už laikymo sąlygas ir trukmę prieš injekciją atsako gydantis medikas, tačiau paprastai ilgiau negu 24 val. 2 °C - 8 °C temperatūroje tirpalo laikyti negalima.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Talpyklę laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Metalyse 8 000 vienetų (40 mg) milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

20 ml stiklinis (I tipo) flakonas, užkimštas dengtu (B2-42) pilkos gumos kamščiu ir uždengtas nuplėšiamuoju dangteliu. Flakone yra miltelių injekciniam tirpalui. Kiekviename flakone yra 40 mg

tenekteplazės.

10 ml plastikinis užpildytas švirkštas, kuriame yra 8 ml tirpiklio.

Sterilus flakono adapteris.

Metalyse 10 000 vienetų (50 mg) milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

20 ml stiklinis (I tipo) flakonas, užkimštas dengtu (B2-42) pilkos gumos kamščiu ir uždengtas nuplėšiamuoju dangteliu. Flakone yra miltelių injekciniam tirpalui. Kiekviename flakone yra 50 mg tenekteplazės.

10 ml plastikinis užpildytas švirkštas, kuriame yra 10 ml tirpiklio.

Sterilus flakono adapteris.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Metalyse ruošiant, į flakoną, kuriame yra milteliai injekciniam tirpalui, reikia suleisti visą užpildytame švirkšte esantį tirpiklio kiekį.

1. Būtina imti tą flakoną, kuriame esanti vaistinio preparato dozė tinka pacientui, atsižvelgiant į jo kūno svorį.

Paciento kūno svoris (kg)	Paruošto tirpalo kiekis (ml)	Tenekteplazė (V)	Tenekteplazė (mg)
< 60	6	6 000	30
≥ 60, bet < 70	7	7 000	35
≥ 70, bet < 80	8	8 000	40
≥ 80, bet < 90	9	9 000	45
≥ 90	10	10 000	50

2. Patikrinkite, ar nepažeistas flakono dangtelis.
3. Nuplėškite dangtelį nuo flakono.
4. Atidarykite flakono adapterio viršų. Numaukite apsauginį užpildyto švirkšto su tirpikliu dangtelį. Po to užpildytą švirkštą tuoj pat tvirtai užsukite ant flakono adapterio ir flakono adapterio smaigaliu perdurkite kamščio vidurį.
5. Suleiskite tirpiklį į flakoną, lėtai stumdami švirkšto stūmoklį, kad neatsirastų putų.
6. Palikite švirkštą prijungtą prie flakono adapterio ir, flakoną švelniai sukiodami, ištirpinkite miltelius.
7. Paruoštas injekcinis tirpalas yra bespalvis arba blankiai geltonas, skaidrus. Galima leisti tik skaidrų tirpalą, kuriame kietųjų dalelių nėra.
8. Prieš pat injekciją flakoną su prijungtu švirkštu apverskite, kad švirkštas būtų flakono apačioje.
9. Atsižvelgdami į paciento kūno svorį, reikiamą paruošto Metalyse tirpalo kiekį įtraukite į švirkštą.
10. Nusukite švirkštą nuo adapterio.
11. Metalyse galima leisti ir į jau esančią veninę liniją, tačiau tik tuo atveju, jeigu ja lašinamas natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalas. Kitokių vaistinių preparatų į paruoštą Metalyse injekcinį tirpalą pilti negalima.
12. Metalyse tirpalą į paciento veną reikia suleisti per 10 sekundžių. Į liniją, kurioje yra gliukozės tirpalo, leisti negalima, nes Metalyse nesuderinamas su gliukozės tirpalu.
13. Siekiant tinkamai suleisti, po Metalyse injekcijos liniją reikia praplauti.
14. Nesuvaldytą paruoštą tirpalą reikia išpilti.

Milteliams tirpinti vietoj pakuotėje esančio flakono adapterio galima naudoti adatą.

Nesuvaldytą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Metalyse 8 000 vienetų (40 mg) milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

EU/1/00/169/005

Metalyse 10 000 vienetų (50 mg) milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

EU/1/00/169/006

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2001 m. vasario 23 d.

Paskutinio perregistravimo data 2006 m. vasario 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Metalyse 5 000 vienetų (25 mg) milteliai injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Metalyse 5 000 vienetų (25 mg) milteliai injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 5 000 vienetų (25 mg) tenekteplazės (*tenecteplasum*).

Viename paruošto tirpalo mililitre bus 1 000 vienetų (5 mg) tenekteplazės.

Tenekteplazės aktyvumas išreikštas vienetais (V), lyginant su referenciniu standartu, kuris yra specifinis tenekteplazei, ir nelygintinas su kitų trombolizinių vaistinių preparatų vienetais.

Tenekteplazė yra fibrinui specifinis plazminogeno aktyvatorius, gaminamas rekombinantine DNR technologija kininių žiurkėnų kiaušidžių ląstelių linijoje.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekciniam tirpalui.

Milteliai yra balti arba balkšvi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Metalyse skirtas ūminį išeminį insultą (ŪII) patyrusių suaugusiųjų tromboliziniui gydymui, kai nuo paskutinės žinomos geros savijautos būsenos praėjo ne daugiau kaip 4,5 val., ir atmesta intrakranijinės hemoragijos galimybė.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Metalyse turi skirti gydytojas, turintis neurovaskulinės priežiūros ir trombolizinio gydymo patirties bei įrangą gydymo eigai stebėti (žr. 4.4 skyrių).

Gydyti Metalyse būtina pradėti kuo anksčiau ir ne vėliau kaip per 4,5 valandas po paskutinės žinomos geros savijautos būsenos, tinkamais vaizdinimo metodais atmetus intrakranijinės hemoragijos galimybę (žr. 4.4 skyrių). Gydymo poveikis priklauso nuo laiko, tad ankstyvesnis gydymas padidina palankios baigties tikimybę.

Reikia kruopščiai ir atsižvelgiant į indikaciją parinkti tinkamos formos tenekteplazės vaistinį preparatą. 25 mg tenekteplazės forma yra skirta tik ūminiam išeminiam insultui gydyti.

Metalyse dozė nustatoma atsižvelgiant į kūno svorį. Didžiausia vienkartinė dozė, vartojama ūminio išeminio insulto indikacijai, yra 5 000 vienetų (25 mg tenekteplazės).

Dėl duomenų trūkumo gydymo tenekteplaze naudą ir riziką reikia atidžiai įvertinti 50 kg arba mažiau sveriantiems pacientams.

Tirpalo tūrį, atitinkantį visą reikiamą dozę, galima apskaičiuoti remiantis lentelėje pateikta informacija:

Paciento kūno svoris (kg)	Tenekteplazė (V)	Tenekteplazė (mg)	Dozę atitinkantis paruošto tirpalo kiekis (ml)
< 60	3 000	15	3
≥ 60, bet < 70	3 500	17,5	3,5
≥ 70, bet < 80	4 000	20	4
≥ 80, bet < 90	4 500	22,5	4,5
≥ 90	5 000	25	5

Detali informacija pateikta 6.6 skyriuje „Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti“.

Senyvi pacientai (> 80 metų)

Dėl didesnės kraujavimo rizikos senyvus (>80 metų) pacientus Metalyse reikia gydyti atsargiai (žr. informaciją apie kraujavimą 4.4 skyriuje).

Vaikų populiacija

Metalyse saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Papildomas gydymas

Šio gydymo saugumas ir veiksmingumas vartojant kartu su heparinu arba trombocitų agregacijos inhibitoriais (pvz., acetilsalicilo rūgštimi) pirmosiomis 24 val. po gydymo Metalyse nepakankamai iširti, todėl per pirmąsias 24 val. po gydymo Metalyse reikia vengti leisti į veną heparino arba skirti trombocitų agregacijos inhibitorių (pvz., acetilsalicilo rūgšties), nes padidėja hemoragijos rizika. Jeigu heparino reikia dėl kitų indikacijų, dozė neturi būti didesnė kaip 10 000 TV per parą ir jį reikia leisti po oda.

Vartojimo metodas

Paruoštas tirpalas leidžiamas į veną, jį reikia vartoti iškart. Paruoštas tirpalas yra skaidrus ir bespalvis arba blankiai geltonas.

Reikiama dozė į veną suleidžiama kaip viena smūginė dozė (boliusas), maždaug per 5-10 sekundžių.

40 mg ir 50 mg tenekteplazės flakonai neskirti vartoti esant ūminiam išeminiam insultui. Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba gentamicinui (priemaišų likutis dėl gamybos proceso).

Be to, Metalyse draudžiama gydyti toliau išvardytų būklių atveju, kadangi trombolizinė terapija yra susijusi su didesne kraujavimo rizika.

- Esantis arba per paskutinius 6 mėn. pasireiškęs reikšmingas kraujavimo sutrikimas.
- Pacientai, kurių gydymas antikoagulantais veiksmingas (pvz., kai TNS > 1,3) (žr. 4.4 skyriaus poskyrį „Kraujavimas“).
- Žinomos anamnezėje arba įtariamos intrakranijinės hemoragijos.
- Simptomai, būdingi subarachnoidinei hemoragijai, net jeigu KT yra normali.
- Sunkus insultas, įvertintas kliniškai (pvz., > 25 balai pagal JAV Nacionalinio sveikatos instituto insulto skalę (angl. *NIHSS*)), ir / arba atitinkamais vaizdiniais tyrimo metodais.
- Ūminis išeminis insultas, nesukeliantis neurologinio deficito, arba prieš injekcijos pradžią greitai gerėjantys simptomai.
- Buvo bet kokia centrinės nervų sistemos pažeidimas (pvz., auglys, aneurizma, atlikta intrakranijinė

- ar stuburo operacija).
- Žinoma hemoraginė diatezė.
- Yra sunki nereguliuojama arterinė hipertenzija.
- Atlikta didelė operacija, parenchiminių organų biopsija arba įvykusi reikšminga trauma per paskutinius 2 mėnesius.
- Neseniai įvyko galvos ar kaukolės trauma.
- Atliktas kardiopulmoninis gaivinimas (> 2 min.) per paskutines 2 savaites.
- Yra ūminis perikarditas arba (ir) poūmis bakterinis endokarditas.
- Yra ūminis pankreatitas.
- Yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, įskaitant nepakankamumą, cirozę, portinę hipertenziją (stemplės venų varikozę) ir aktyvų hepatitą.
- Yra aktyvi peptinė opa.
- Yra arterijos aneurizma ir žinomas arterijų ar venų formavimosi yda.
- Yra kraujavimo riziką didinantis navikas.
- Smegenų išemijos priepuolio simptomai, prasidėję vėliau nei 4,5 val. laikotarpiu iki injekcijos, arba simptomai, kurių pradžios laikas nežinomas ir kurie galėjo prasidėti vėliau nei prieš 4,5 val.
- Traukulių priepuolis insulto pradžioje.
- Tromboplastino laikas viršija viršutinę laboratorinio tyrimo normos ribą, paskyrus hepariną 48 valandų laikotarpiu.
- Pacientai, kuriems anamnezėje yra buvęs insultas ir lydintis cukrinis diabetas.
- Ankstesnis insultas, ištikęs per paskutinius 3 mėnesius.
- Trombocitų skaičius mažesnis nei 100 000/mm³.
- Sistolinis kraujospūdis > 185 mmHg arba diastolinis KS > 110 mmHg, arba agresyvus gydymas (intraveninė farmakoterapija), kuris būtinas KS iki šių ribų sumažinti.
- Gliukozės koncentracija kraujyje < 50 mg/dl arba > 400 mg/dl (< 2,8 mM arba > 22,2 mM).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Trombolizinį gydymą reikia tinkamai stebėti. Metalyse galima vartoti tik dalyvaujant ir stebėjimą atliekant specialiai neurovaskulinės priežiūros ir trombolizinio gydymo principų išmokytiems bei šioje srityje patyrusiems gydytojams, kai yra įranga tokiam vartojimui stebėti. Gydymo indikacijai patvirtinti gali tikti nuotolinės diagnostikos priemonės (žr. 4.1 ir 4.2 skyrius).

Kraujavimas

Dažniausias nepageidaujamas poveikis, atsirandantis gydymo tenekteplaze metu, yra kraujavimas. Jį gali skatinti kartu vartojamos kitos veikliosios medžiagos, veikiančios kraujo krešėjimą arba trombocitų funkciją (pvz., heparinas), žr. 4.2 ir 4.3 skyrius. Kadangi tenekteplazė skaldo fibriną, gali pradėti kraujuoti iš neseniai pradurtų vietų. Todėl, taikant trombolizinį gydymą, būtina atidžiai sekti tas organizmo vietas, iš kurių gali kraujuoti (įskaitant kateterio įvedimo, arterijos ar venos punktavimo, išpjauamojo kateterizavimo ar adatos dūrio vietas). Tenekteplaze gydomam pacientui reikia vengti kietų kateterių įvedimo, injekcijų į raumenis ar atlikti kitas nebūtinai kraujavimą skatinančias procedūras.

Jeigu prasideda pavojingas kraujavimas, ypač į smegenis, būtina tuoj pat nutraukti kartu skiriamą heparino injekcijas. Jeigu heparino buvo leista likus ne daugiau kaip 4 valandoms iki kraujavimo pradžios, reikia skirti protamino. Nedaugeliui pacientų, kuriems konservatyviomis priemonėmis kraujavimo sustabdyti nepavyksta, gali prireikti atsargios kraujo preparatų infuzijos: krioprecipitato, šviežios šaldytos plazmos, trombocitų. Po kiekvienos minėtų vaistinių preparatų infuzijos būtina įvertinti sukeltą klinikinį poveikį ir atlikti laboratorinius tyrimus. Suleidžiant krioprecipitato, fibrinogeno koncentracija kraujyje turi būti 1 g/l. Paskiausia gydymo priemonė yra antifibrinoliziniai

vaistiniai preparatai.

Jeigu yra kuri nors iš toliau išvardytų būklių, didėja su tenekteplazės vartojimu susijusi rizika, vadinasi, prieš gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nustatyti rizikos ir naudos santykį.

- Neseniai į raumenis leista injekcija ar neseniai patirtos mažos traumos, stambių kraujagyslių punkcija ar širdies masažas gaivinant.
- 4.3 skyriuje nenurodyta būklė, kai padidėja kraujavimo rizika.
- Pacientas sveria < 60 kg.
- Pacientas vartoja geriamųjų antikoagulantų. Gydymą Metalyse galima svarstyti, jeigu tinkamas (-i) tyrimas (-ai) nerodo kliniškai reikšmingo poveikio krešėjimo sistemai (pvz., vitamino K antagonistų atveju TNS yra $\leq 1,3$, kitų geriamųjų antikoagulantų atveju kitokio (-ų) reikšmingo (-ų) tyrimo (-ų) duomenys neperžengia didžiausios normos reikšmės), žr. 4.3 skyrių.

Gydant ūminį išeminį insultą pagrindinė nepageidaujama reakcija yra intracerebrinis kraujavimas (iki 19 % pacientų, nesant bendrojo sergamumo arba mirštamumo padidėjimo).

Vartojant Metalyse, intrakranijinio kraujavimo rizika ūminį išeminį insultą patyrusiems pacientams gali padidėti.

Tai ypač taikoma šiais atvejais:

- visose situacijose, susijusiose su didele kraujavimo rizika, įskaitant 4.3 skyriuje išvardytas būkles;
- kai gydymas, skaičiuojant nuo paskutinės žinomos geros savijautos būsenos, pradėtas vėliau, todėl gydymo Metalyse negalima uždelsti;
- prieš tai acetilsalicilo rūgšties (ASR) vartojusiems pacientams gali kilti didesnė intracerebrinio kraujavimo rizika, ypač jei gydymas Metalyse uždelstas;
- palyginti su jaunesniais pacientais, vyresniems (daugiau kaip 80 metų amžiaus) pacientams šiek tiek prastesnė baigtis galima nepriklausomai nuo gydymo; intracerebrinio kraujavimo rizika jiems gali padidėti ir sukelti trombolizę. Iš esmės, trombolizės naudos ir rizikos santykis senyviems pacientams išlieka teigiamas. Trombolizę ŪII patyrusiems pacientams reikia įvertinti atsižvelgiant į individualų naudos ir rizikos santykį.

Negalima pradėti gydymo, kai po paskutinės žinomos geros savijautos būsenos praėjo daugiau kaip 4,5 val., dėl nepalankaus naudos ir rizikos santykio, kuriam turi įtakos šie pagrindiniai aspektai:

- teigiamas gydymo poveikis su laiku mažėja;
- didėja mirštamumo rodiklis, ypač pacientų, anksčiau gydytų ASR;
- padidėja simptominės hemoragijos rizika.

Kraujospūdžio stebėjimas

Po gydymo tenekteplaze reikia iki 24 valandų stebėti KS; jeigu sistolinis KS > 180 mmHg arba diastolinis KS > 105 mmHg, rekomenduojama į veną skirti antihipertenzinius vaistinius preparatus.

Specialiosios grupės, kurių prastesnis naudos ir rizikos santykis

Naudos ir rizikos santykis laikomas mažiau palankiu anksčiau insultą patyrusiems pacientams arba sergantiesiems nekontroliuojamu cukriniu diabetu, tačiau šis santykis jiems vis tiek išlieka teigiamas.

Insultą patyrusiems pacientams palankios baigties tikimybė tuo labiau mažėja, kuo daugiau laiko praėina nuo simptomų pasireiškimo pradžios iki trombolizinio gydymo, kuo vyresnis paciento amžius, sunkesnis insultas ir didesnė gliukozės koncentracija kraujyje priėmimo metu, o sunkios negalios ir mirties arba simptominio intrakranijinio kraujavimo tikimybė tokiais atvejais būna didesnė, nepriklausomai nuo gydymo.

Smegenų edema

Išemijos paveiktos srities reperfuzija gali sukelti smegenų edemą infarkto zonoje.

Padidėjęs jautrumas / pakartotinis gydymas

Imuninio pobūdžio padidėjusio jautrumo reakcijas, susijusias su gydymu Metalyse, gali sukelti veiklioji medžiaga tenekteplazė, gentamicinas (priemaišų likutis dėl gamybos proceso) arba bet kuri kita pagalbinė medžiaga (žr. 4.3 ir 6.1 skyrius).

Po ilgalaikio gydymo antikūnų prieš tenekteplazės molekulę formavimosi nepastebėta. Vis dėlto pakartotinio gydymo tenekteplaze sistemingos patirties nėra.

Taip pat kyla padidėjusio jautrumo reakcijų, nesusijusių su imuniniu atsaku, rizika.

Vartojant Metalyse, dažniausiai pranešta apie padidėjusio jautrumo reakciją - angioneurozinę edemą. Ši rizika gali būti didesnė vaistinių preparatų skiriant ūminio išeminio insulto indikacijai ir (arba) kartu vartojant AKF inhibitorių. Metalyse gydomus pacientus reikia stebėti, ar neatsiranda angioneurozinės edemos požymių, vartojimo metu ir iki 24 val. po to.

Jeigu pasireiškia sunki padidėjusio jautrumo reakcija (pvz., angioneurozinė edema), reikia nedelsiant pradėti tinkamą gydymą. Gydant gali reikėti ir intubacijos.

Vaikų populiacija

Metalyse saugumo ir veiksmingumo duomenų jaunesniems nei 18 metų vaikams nėra, todėl Metalyse nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Specialių Metalyse ir vaistinių preparatų, kuriais paprastai gydomas ūminis išeminis insultas, sąveikos tyrimų neatlikta.

Kraujo krešėjimą ar trombocitų funkciją veikiantys vaistiniai preparatai

Kraujo krešėjimą ar trombocitų funkciją veikiantys vaistiniai preparatai gali didinti kraujavimo galimybę prieš gydymą tenekteplaze, jo metu bei po gydymo, todėl jų reikia vengti pirmosiomis 24 valandomis po ūminio išeminio insulto gydymo (žr. 4.3 skyrių).

AKF inhibitoriai

Kartu vartojant AKF inhibitorių gali padidėti padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

Atsitiktinių imčių tyrimų, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 2 000 tenekteplaze gydytų pacientų, mokslinėse publikacijose apie kliniškai reikšmingą sąveiką su kitais vaistiniais preparatais, kurie paprastai skiriami ŪII patyrusiems pacientams, nenurodyta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie Metalyse vartojimą nėštumo metu nepakanka.

Ikiklinikinių tenekteplazės tyrimų duomenys parodė, kad dėl žinomo veikliosios medžiagos farmakologinio poveikio veislinėms patelėms pasireiškė kraujavimas ir antrinis kritimas, nedideliam jų skaičiui – abortas ar vaisiaus rezorbcija (poveikis buvo nustatytas tik kartotinių dozių vartojimo metu). Nemanoma, kad tenekteplazei yra būdingas teratogeninis poveikis (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu būtina įvertinti gydymo naudos ir galimos rizikos santykį.

Žindymas

Nežinoma, ar tenekteplazės išsiskiria į gydomų moterų pieną.

Metalyse skirti žindyvei reikia atsargiai ir reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą pirmas 24 valandas po Metalyse vartojimo.

Vaisingumas

Tenekteplazės (Metalyse) poveikio vaisingumui klinikinių duomenų, kaip ir ikiklinikinių tyrimų, nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausias su tenekteplazės vartojimu susijęs nepageidaujamas poveikis yra kraujavimas (hemoragija). Kraujavimas gali būti paviršinis iš injekcijos vietos arba vidinis į bet kurią vietą ar kūno ertmę.

Kai kurie pacientai, patyrę kraujavimo epizodų, mirė arba visam laikui tapo neįgalūs.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra suklasifikuotos pagal dažnį ir organų sistemų klases. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Išskyrus nepageidaujamas reakcijas į vaistinį preparatą (NRV) reperfuzines aritmijas, pasireiškiančias vaistinį preparatą skiriant ūminio miokardo infarkto indikacijai, ir NRV intrakranijinio kraujavimo dažnį vaistinį preparatą skiriant ūminio išeminio insulto indikacijai, nėra medicininės priežasties prielaidai, kad Metalyse saugumo duomenys, vartojant ūminio išeminio insulto indikacijai, skiriasi nuo duomenų, gautų vartojant ūminio miokardo infarkto indikacijai.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos ir jų dažnis

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija
Imuninės sistemos sutrikimai	
Retas	Anafilaksinė reakcija (įskaitant išbėrimą, dilgėlinę, bronchų spazmą bei gerklų edemą)
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	Intrakranijinis kraujavimas (pvz., kraujavimas į smegenis, smegenų hematoma, hemoraginis smegenų insultas, insulto transformacija į hemoraginį, intrakranijinę hematoma, subarachnoidinis kraujavimas), įskaitant su juo susijusius simptomus, pvz., mieguistumas, afaziją, hemiparezę, traukuliai
Akių sutrikimai	
Nedažnas	Kraujavimas į akį
Širdies sutrikimai	
Retas	Kraujavimas į perikardo ertmę
Kraujagyslių sutrikimai	
Labai dažnas	Kraujavimas (hemoragija)
Retas	Embolija (trombinė embolija)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažnas	Kraujavimas iš nosies
Retas	Kraujavimas iš plaučių
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažnas	Kraujavimas iš virškinimo trakto (pvz., kraujavimas iš skrandžio, kraujavimas iš skrandžio opos, kraujavimas iš tiesiosios žarnos, vėmimas krauju, melena, kraujavimas iš burnos)
Nedažnas	Kraujavimas į retroperitoninį tarpą (pvz., retroperitoninė hematoma)
Dažnis nežinomas	Pykinimas, vėmimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažnas	Ekchimozė
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Dažnas	Kraujavimas iš šlapimo ir lytinių takų (pvz., hematurija, kraujavimas iš šlapimo takų)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažnas	Kraujavimas iš injekcijos vietos, kraujavimas iš punkcijos vietos
Tyrimai	
Retas	Kraujospūdžio sumažėjimas
Dažnis nežinomas	Kūno temperatūros padidėjimas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	
Dažnis nežinomas	Riebalų embolija, galinti sukelti pasekmes atitinkamuose organuose
Chirurginės ir terapinės procedūros	
Dažnis nežinomas	Kraujo perpylimas

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Vaistinio preparato perdozavus, gali padidėti kraujavimo rizika.

Gydymas

Jeigu prasideda sunkus ilgalaikis kraujavimas, reikalinga pakaitinė terapija (plazma, trombocitai). Daugiau informacijos pateikta 4.4 skyriuje.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antitromboziniai vaistiniai preparatai, fermentai; ATC kodas – B01A D11.

Veikimo mechanizmas

Tenekteplazė yra rekombinantinis fibrinui specifinis plazminogeno aktyvatorius, pagamintas iš natūralaus audinių plazminogeno aktyvatoriaus (angl. *t-PA*), trijose vietose pakeitus baltymo struktūrą. Vaistinis preparatas, prisijungęs prie trombo sudėtyje (kraujo krešulyje) esančio fibrino, selektyviai verčia prie trombo prisijungusį plazminogeną plazminu, kuris suardo rišamąją trombo medžiagą, t. y. fibriną. Tenekteplazės specifiškumas fibrinui ir atsparumas 1-ojo tipo endogeniniam plazminogeno aktyvatoriaus inhibitoriui (angl. *PAI-1*) yra didesnis už natūralaus *t-PA*.

Farmakodinaminis poveikis

Nustatyta, jog suleidus tenekteplazės, priklausomai nuo dozės išsekvojamas α_2 antiplazminas (skystoji plazmino inhibitoriaus fazė), todėl didėja sisteminė plazmino gamyba. Šie pokyčiai rodo, jog aktyvinamas plazminogenas. Lyginamųjų tyrimų metu tiriamųjų, gydytų didžiausia tirta tenekteplazės doze (10 000 V, atitinka 50 mg), kraujyje fibrino kiekis sumažėjo mažiau negu 15 %, plazminogeno – mažiau negu 25 %, o alteplaze gydytų ligonių kraujyje tiek fibrino, tiek plazminogeno kiekis sumažėjo maždaug 50 %. Trisdešimtą parą klinikai reikšmingo antikūnų formavimosi nepastebėta.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Alteplazės palyginimo su tenekteplaze (AcT) tyrimas

Alteplazės palyginimo su tenekteplaze (*AcT*) tyrimas buvo suplanuotas kaip pragmatinis, registrais pagrįstas, perspektyvinis, atsitiktinių imčių, kontroliuojamas, atvirasis, koduoto vertinamosios baigties vertinimo į veną leidžiamos tenekteplazės, lyginamos su į veną leidžiama alteplaze, tyrimas, skirtas pateikti įrodymą, kad tenekteplazės poveikis ne prastesnis nei alteplazės, per 4,5 val. po paskutinės žinomos geros savijautos būsenos gydant ūminį išeminį insultą patyrusius pacientus, kuriems pagal kitus kriterijus tinka taikyti intraveninę trombolizę, atsižvelgiant į galiojančias gaires. Tyrime buvo pasiekta pirminė baigtis ir nustatytas ne prastesnis rezultatas (angl. *non inferiority*) gydant 0,25 mg/kg (maks. 25 mg) tenekteplazės, palyginti su 0,9 mg/kg (maks. 90 mg) alteplaze: 296 (36,9 %) iš 802 tenekteplazės grupės pacientų ir 266 (34,8 %) iš 765 alteplazės grupės pacientų nustatytas 0-1 modifikuotos Rankino skalės (mRS) rodiklis vertinant po 90-120 parų (nekoreguotas rizikos skirtumas: 2,1 % [95 % PI nuo -2,6 iki 6,9]). mITT ir mPP populiacijose nustatyti panašūs rezultatai.

Pagrindinės saugumo baigtys buvo simptominis intracerebrinis kraujavimas, burnos ir (arba) liežuvio angioneurozinė edema ir ekstrakranijinis kraujavimas, kuriam gydyti reikia perpilti kraują, visi pasireiškiantys per 24 val. po trombolizinio gydymo skyrimo, ir mirštamumas dėl visų priežasčių po 90 parų.

Svarbių rodiklio skirtumų, vertinant simptominių intracerebrinių kraujavimų per 24 val., nenustatyta. Vaizdinimo metodais nustatyti intrakranijinio kraujavimo rodikliai (vertinti nežinant simptomų būsenos ir gydymo vietos) skirtumų abiejose gydymo grupėse neparodė, o vaizdinimo metodais nustatytos 2 tipo parenchimos hematomos (t. y. hematomos, apimančios $\geq 30\%$ infarkto srities su akivaizdžiu masės efektu) rodikliai buvo panašūs į tyrimo gautus simptominio intracerebrinio kraujavimo rodiklius. Svarbių rodiklio skirtumų, vertinant 90 parų mirštamumą po gydymo praėjus 90 parų, nenustatyta. Burnos ir (arba) liežuvio angioneurozinė edema ir periferinis kraujavimas, dėl kurio reikėjo perpilti kraują, stebėti retai ir pasitaikė abiejose grupėse panašiu dažniu (žr. 2 lentelę).

2 lentelė. Pagrindinių saugumo baigčių dažnis tenekteplazės ir alteplazės grupėse

	Tenekteplazės grupė	Alteplazės grupė	Rizikos skirtumas (95 % PI)
Simptominis intracerebrinis kraujavimas per 24 val.	27/800 (3,4 %)	24/763 (3,2 %)	0,2 (nuo -1,5 iki 2)
Vaizdinimo metodais nustatytas intrakranijinis kraujavimas	154/800 (19,3 %)	157/763 (20,6 %)	-1,3 (nuo -5,3 iki 2,6)
Ekstrakranijinis kraujavimas, dėl kurio reikėjo perpilti kraują	6/800 (0,8 %)	6/763 (0,8 %)	0 (nuo -0,9 iki 0,8)
Mirtis per 90 parų nuo randomizacijos (n = 1 554)	122/796 (15,3 %)	117/758 (15,4 %)	-0,1 (nuo -3,7 iki 3,5)
Burnos ir (arba) liežuvio angioneurozinė edema	9/800 (1,1 %)	9/763 (1,2 %)	-0,1 (nuo -1,1 iki 1)
2 tipo parenchimos hematoma (hematoma, apimanti $\geq 30\%$ infarkto srities su akivaizdžiu masės efektu)	21/800 (2,6 %)	18/763 (2,4 %)	0,3 (nuo -1,3 iki 1,8)

Tyrimas EXTEND-IA TNK

EXTEND-IA TNK buvo suplanuotas, kad būtų galima įvertinti, ar tenekteplazė ne prastesnė nei alteplazė pasiekiant reperfuziją pradinėje angiogramoje, kai vaistinio preparato skiriama per 4,5 val. nuo išeminio insulto pradžios pacientams, kuriems buvo planuotas endovaskulinis gydymas.

Išeminį insultą patyrę pacientai, kuriems nustatyta vidinės miego arterijos, pamatinės arterijos arba vidurinės smegenų arterijos okliuzija ir kurie buvo tinkami trombektomijai taikyti, atsitiktinių imčių būdu paskirstyti vartoti 0,25 mg/kg tenekteplazės arba 0,9 mg/kg alteplazės per 4,5 val. nuo simptomų pasireiškimo pradžios. Kiekvienoje gydymo grupėje buvo po 101 pacientą. Pirminė baigtis buvo didesnė kaip 50 % išemijos pažeistos srities reperfuzija arba šalinti tinkamo krešulio nebuvimas pradinio angiografinio vertinimo metu. Tirtas ne prastesnis tenekteplazės poveikis, o paskui – pranašumas.

Pirminė baigtis nustatyta 22 % tenekteplaze gydytų pacientų, palyginti su 10 % alteplaze gydytų pacientų (dažnio skirtumas: 12 %; 95 % PI 2, 21; dažnio santykis: 2,2; 95 % CI 1,1, 4,4).

Antrinės baigtys apėmė mRS rodiklį po 90 parų.

0-1 balas pagal mRS 90 parą nustatytas 51 % tenekteplazės grupės pacientų ir 43 % alteplazės grupės pacientų (koreguotas dažnio santykis: 1,2; 95 % PI: nuo 0,9 iki 1,6).

Simptominių intracerebrinių kraujavimų (angl., *sICH*) kiekvienoje grupėje patyrė po 1 % pacientų. Tenekteplazės grupėje nustatyta 10 mirčių (10 %), o alteplazės grupėje – 18 mirčių (18 %); šis skirtumas pagal iš anksto apibūdintą logistinės regresijos analizę nebuvo reikšmingas. Dauguma mirčių buvo susijusios su masyvaus insulto progresavimu (9 tenekteplazės grupėje ir 14 alteplazės grupėje). Vartojant 0,25 mg/kg tenekteplazės nustatyti panašūs saugumo duomenys kaip ir vartojant 0,9 mg/kg alteplazės.

Keliais neintervenciniais tyrimais gydymas tenekteplaze (0,25 mg/kg) palygintas su alteplaze (0,9 mg/kg) ištikus ŪII esant arba nesant stambios kraujagyslės okliuzijai (SKO), kai gydymas

pradėtas per 4,5 val, po simptomų atsiradimo. Šiais stebėjimo tyrimais nustatyti koreguotieji (arba polinkio rodikliui priderinti) įverčiai pagal visų > 2 900 ŪII patyrusių pacientų duomenis (iš tyrimų, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 100 tenekteplazę gydytų pacientų) ir nustatytas nuoseklus panašus tenekteplazės, palyginti su alteplaze, saugumas ir veiksmingumas.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija ir pasiskirstymas

Tenekteplazė yra į veną leidžiamas rekombinantinis baltymas, aktyvinantis plazminogeną. Ūminio miokardo infarkto ištiktiems pacientams iš karto (angl. *bolus*) į veną suleidus 30 mg tenekteplazės dozę, nuo pat pradžios nustatyta tenekteplazės koncentracija kraujo plazmoje buvo 6,45 (± 3,6) µg/ml (vidurkis ± standartinis nuokrypis). Suleidus 5-50 mg dozę, pasiskirstymo fazės metu koncentracija kraujo plazmoje būna 31 % (± 22 %) - 69 % (± 15 %) (vidurkis ± standartinis nuokrypis) bendro AUC.

Duomenys apie pasiskirstymą audiniuose buvo gauti radioaktyviaisiais izotopais žymėtos tenekteplazės tyrimų, atliktų su žiurkėmis, metu. Svarbiausias organas, kuriame tenekteplazė pasiskirstė, buvo kepenys. Ar tenekteplazė ir koks jos kiekis prisijungia prie žmogaus kraujo plazmos baltymų, nežinoma. Vidutinis buvimo laikas (VBL) organizme yra maždaug 1 valanda, vidutinis pasiskirstymo tūris tuo metu, kai susidariusi pusiausvyrinė koncentracija (Vss) – 6,3 (± 2) - 15 (± 7) litrai.

Biotransformacija

Iš kraujo tenekteplazė patenka į kepenis ir prisijungia prie jose esančių specifinių receptorių, po to ji skaidoma į smulkius peptidus. Vis dėlto prie kepenyse esančių receptorių jos prisijungia mažiau negu natūralaus *t-PA*, todėl pusinės eliminacijos laikas yra ilgesnis.

Eliminacija

Iš karto į veną suleidus vieną tenekteplazės dozę pacientui, kurį ištiko ūminis miokardo infarktas, tenekteplazės antigeno eliminacija iš kraujo plazmos yra dvifazė. Terapinių tenekteplazės dozių klirensas nuo dozės dydžio nepriklauso. Pradinės svarbiausios pusinės eliminacijos laikas yra 24 (± 5,5) min. (vidurkis ± standartinis nuokrypis). Jis yra 5 kartus ilgesnis už natūralaus *t-PA*. Galutinės pusinės eliminacijos laikas yra 129 (± 87) min., plazmos klirensas – 119 (± 49) ml/min.

Didėjant kūno svoriui, tenekteplazės klirensas vidutiniškai didėjo, o didėjant amžiui jis šiek tiek mažėjo. Moterų organizme klirensas paprastai yra mažesnis negu vyrų, tačiau tokio skirtumo priežastis gali būti mažesnis moterų kūno svoris.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Dozės farmakokinetikos tiesinio pobūdžio analizė, remiantis AUC, rodo, kad tirtų 5-50 mg tenekteplazės dozių farmakokinetika yra netiesinė.

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas

Kadangi tenekteplazė eliminuojama per kepenis, nėra tikėtina, kad inkstų funkcijos sutrikimas veiktų jos farmakokinetiką. Tai patvirtina ir su gyvūnais atliktų tyrimų duomenys. Vis dėlto inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimo įtaka tenekteplazės farmakokinetikai žmogaus organizme specialiai netirta. Taigi nurodymo keisti tenekteplazės dozę pacientams, sergantiems kepenų nepakankamumu ar sunkiu inkstų nepakankamumu, nėra.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Suleidus vieną tenekteplazės dozę žiurkėms, triušiams ar šunims į veną, pasireiškė tik laikinas nuo

dozės dydžio priklausomas kraujo krešėjimo parametrų pokytis ir lokalus kraujavimas iš injekcijos vietos. Manoma, jog tokio pokyčio priežastis yra farmakodinaminis tenekteplazės poveikis. Gautus rezultatus patvirtina kartotinių dozių toksiškumo tyrimai su žiurkėmis ir šunimis, tačiau jie truko tik dvi savaites, kadangi gyvūnų organizme žmogaus baltymui tenekteplazei atsirado antikūnų ir dėl to pasireiškė anafilaksija.

Farmakologinio saugumo tyrimų metu sumažėjo krabaėdžių makakų kraujospūdis, po to atsirado pokyčių EKG, tačiau toks poveikis pasireiškė tik esant daug didesnei už klinikinę ekspozicijai.

Kadangi pagal indikaciją žmogus gydomas tik viena tenekteplazės doze, todėl toksinio poveikio reprodukcijai tyrimais tirtas tik embriotoksinis poveikis triušiams, nes jie tokiam poveikiui yra jautrūs. Gyvūnų, tenekteplazės pavartojusių embriono vystymosi laikotarpio viduryje, visi embrionai nugaišo. Vaikingoms patelėms, tenekteplazės vartojusioms tokiu pačiu laikotarpiu arba vėlyvosios embriono vystymosi fazės metu, pirmos dozės suleidimo dieną pasireiškė kraujavimas iš makšties, o po 1–2 parų prasidėjo antrinis embrionų gaišimas. Koks poveikis galimas vaisiaus vystymosi laikotarpiu nežinoma.

Mutageninio ir kancerogeninio poveikio šios grupės rekombinantiniai baltymai neturėtų sukelti. Genotoksiškumo ir kancerogeniškumo tyrimai nebūtinai.

Paruoštą vartoti tenekteplazę suleidus į veną, arteriją ar šalia venos, lokalaus kraujagyslių dirginimo nepasireiškė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Argininas
Koncentruota fosfato rūgštis
Polisorbatas 20
Gentamicinas (likutis dėl gamybos proceso)

6.2 Nesuderinamumas

Metalyse negalima maišyti su gliukozės infuziniu tirpalu, kadangi pasireiškia nesuderinamumas.

6.3 Tinkamumo laikas

Parduoti supakuoto vaistinio preparato tinkamumo laikas

3 metai

Paruoštas tirpalas

Tirpalo, laikomo 2 °C – 8 °C temperatūroje, fizinės ir cheminės savybės nekinta 24 val., laikomo 30 °C temperatūroje – 8 val.

Kad nepatektų mikroorganizmų, paruoštą tirpalą reikia leisti nedelsiant. Jeigu jis tuoj pat neleidžiamas, už laikymo sąlygas ir trukmę prieš injekciją atsako gydantis medikas, tačiau paprastai ilgiau negu 24 val. 2 °C - 8 °C temperatūroje tirpalo laikyti negalima.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Talpyklę laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Metalyse 5 000 vienetų (25 mg) milteliai injekciniam tirpalui

10 ml skaidrus stiklinis flakonas, užkimštas dengtu (B2-44) pilkos gumos kamščiu ir uždengtas užspaudžiamuoju dangteliu. Flakone yra miltelių injekciniam tirpalui. Kiekviename flakone yra 25 mg tenekteplazės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Ruošiant Metalyse į flakoną, kuriame yra milteliai injekciniam tirpalui, švirkštu su adata (pakuotėje jų nėra) reikia suleisti 5 ml sterilaus injekcinio vandens.

1. Pašalinkite užspaudžiamąjį dangtelį nuo flakono.
2. Įtraukite į švirkštą 5 ml sterilaus injekcinio vandens ir adata perdurkite flakono kamščio vidurį.
3. Suleiskite visą sterilų injekcinį vandenį į flakoną, lėtai stumdami švirkšto stūmoklį, kad neatsirastų putų.
4. Palikite švirkštą prijungtą prie flakono ir, flakoną švelniai sukiodami, ištirpinkite miltelius.
5. Paruoštas injekcinis tirpalas yra bespalvis arba blankiai geltonas, skaidrus. Galima leisti tik skaidrų tirpalą, kuriame nėra kietųjų dalelių.
6. Prieš pat tirpalo injekciją flakoną su prijungtu švirkštu apverskite, kad švirkštas būtų flakono apačioje.
7. Atsižvelgdami į paciento kūno svorį, reikiamą paruošto Metalyse tirpalo kiekį įtraukite į švirkštą.

Paciento kūno svoris (kg)	Paruošto tirpalo tūris (ml)	Tenekteplazė (V)	Tenekteplazė (mg)
< 60	3	3 000	15
nuo ≥ 60 iki < 70	3,5	3 500	17,5
nuo ≥ 70 iki < 80	4	4 000	20
nuo ≥ 80 iki < 90	4,5	4 500	22,5
≥ 90	5	5 000	25

8. Metalyse galima leisti ir į jau esančią veninę liniją, tačiau tik tuo atveju, jeigu ja lašinamas natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalas. Kitokių vaistinių preparatų į paruoštą Metalyse injekcinį tirpalą pilti negalima.
9. Metalyse tirpalą į paciento veną reikia suleisti per maždaug 5-10 sekundžių. Į liniją, kurioje yra gliukozės tirpalo, leisti negalima, nes Metalyse nesuderinamas su gliukozės tirpalu.
10. Siekiant tinkamai suleisti, po Metalyse injekcijos, liniją reikia praplauti.
11. Nesuvertotą paruoštą tirpalą reikia išpilti.

Nesuvertotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/169/007

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2001 m. vasario 23 d.

Paskutinio perregistravimo data 2006 m. vasario 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų)
GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ
SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyname Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Nereikia.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Metalyse 8 000 V (40 mg)
milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
tenecteplasm

2. VEIKLIOJI (-OS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 8 000 vienetų (40 mg) tenekteplazės.
Kiekviename užpildytame švirkšte yra 8 ml tirpiklio.
Viename paruošto tirpalo mililitre bus 1 000 vienetų (5 mg) tenekteplazės.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Milteliai: argininas, koncentruota fosfato rūgštis, polisorbatai 20.
Gamybos proceso likutis: gentamicinas.
Tirpiklis: injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

1 flakonas su milteliais injekciniam tirpalui
1 užpildytas švirkštas su tirpikliu
1 sterilus flakono adapteris

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną paruošus su 8 ml tirpiklio.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Prašom tiksliai laikytis vartojimo instrukcijos. Jos nesilaikant, įmanoma suleisti didesnę Metalyse dozę, negu reikia.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Talpyklę laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/169/005

13. SERIJOS NUMERIS

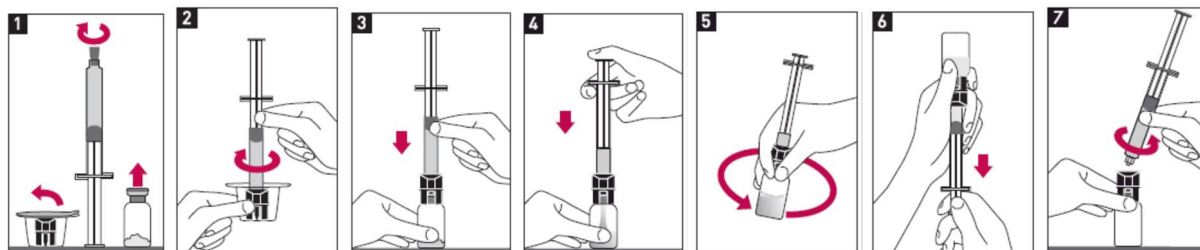
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Informacija piktogramos pavidalu ant kartoninės dėžutės vidinės dangtelio pusės

Vartojimo instrukcija



- 1 Atidaryti flakono adapterio viršų. Numauti apsauginį švirkšto dangtelį. Nuplėšti flakono dangtelį.
- 2 Tvirtai užsukti užpildytą švirkštą ant flakono adapterio.
- 3 Perdūrus per flakono kamščio vidurį, įkišti flakono adapterio smaigalį į flakoną.
- 4 Suleisti injekcinį vandenį į flakoną, lėtai stumiant švirkšto stūmoklį, kad neatsirastų putų.
- 5 Palikti švirkštą prijungtą prie flakono ir, flakoną švelniai sukiojant, ištirpinti miltelius.

- 6 Flakoną su švirkštu apversti ir, atsižvelgiant į dozavimo instrukciją, reikiamą kiekį tirpalo įsiurbti į švirkštą.
- 7 Nusukti švirkštą nuo flakono adapterio. Dabar tirpalas paruoštas leisti į veną vienu kartu.

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Metalyse 8 000 V (40 mg)
milteliai injekciniam tirpalui
tenecteplasm

2. VEIKLIOJI (-OS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 8 000 vienetų (40 mg) tenekteplazės.
Viename paruošto tirpalo mililitre bus 1 000 vienetų (5 mg) tenekteplazės.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Argininas, koncentruota fosfato rūgštis, polisorbatas 20.
Gamybos proceso likutis: gentamicinas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui

1 flakonas su milteliais injekciniam tirpalui

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti i.v. paruošus su 8 ml tirpiklio.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Talpyklę laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/169/005

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
TIRPIKLIO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Metalyse 8 000 V (40 mg) miltelių tirpiklis, skirtas paruošus leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

8 ml injekcinio vandens

6. KITA

Paruošus, vartoti pacientams, kurių kūno svoris (kg):

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Metalyse 10 000 V (50 mg)
milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
tenecteplasm

2. VEIKLIOJI (-OS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 10 000 vienetų (50 mg) tenekteplazės.
Kiekviename užpildytame švirkšte yra 10 ml tirpiklio.
Viename paruošto tirpalo mililitre bus 1 000 vienetų (5 mg) tenekteplazės.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Milteliai: argininas, koncentruota fosfato rūgštis, polisorbatai 20.
Gamybos proceso likutis: gentamicinas.
Tirpiklis: injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

1 flakonas su milteliais injekciniam tirpalui
1 užpildytas švirkštas su tirpikliu
1 sterilus flakono adapteris

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną paruošus su 10 ml tirpiklio.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Prašom tiksliai laikytis vartojimo instrukcijos. Jos nesilaikant, įmanoma suleisti didesnę Metalyse dozę, negu reikia.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Talpyklę laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/169/006

13. SERIJOS NUMERIS

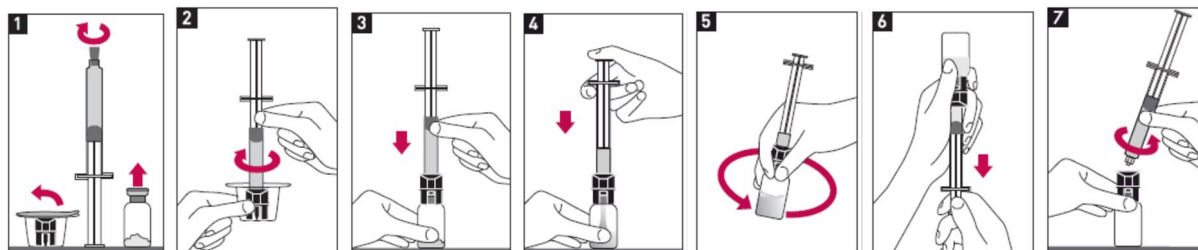
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Informacija piktogramos pavidalu ant kartoninės dėžutės vidinės dangtelio pusės

Vartojimo instrukcija



- 1 Atidaryti flakono adapterio viršų. Numauti apsauginį švirkšto dangtelį. Nuplėšti flakono dangtelį.
- 2 Tvirtai užsukti užpildytą švirkštą ant flakono adapterio.
- 3 Perdūrus per flakono kamščio vidurį, įkišti flakono adapterio smaigalį į flakoną.
- 4 Suleisti injekcinį vandenį į flakoną, lėtai stumiant švirkšto stūmoklį, kad neatsirastų putų.
- 5 Palikti švirkštą prijungtą prie flakono ir, flakoną švelniai sukiojant, ištirpinti miltelius.

- 6 Flakoną su švirkštu apversti ir, atsižvelgiant į dozavimo instrukciją, reikiamą kiekį tirpalo įsiurbti į švirkštą.
- 7 Nusukti švirkštą nuo flakono adapterio. Dabar tirpalas paruoštas leisti į veną vienu kartu.

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Metalyse 10 000 V (50 mg)
milteliai injekciniam tirpalui
tenecteplasm

2. VEIKLIOJI (-OS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 10 000 vienetų (50 mg) tenekteplazės.
Viename paruošto tirpalo mililitre bus 1 000 vienetų (5 mg) tenekteplazės.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Argininas, koncentruota fosfato rūgštis, polisorbatas 20.
Gamybos proceso likutis: gentamicinas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui

1 flakonas su milteliais injekciniam tirpalui

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti i.v. paruošus su 10 ml tirpiklio.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Talpyklę laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/169/006

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
TIRPIKLIO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Metalyse 10 000 V (50 mg) miltelių tirpiklis, skirtas paruošus leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

10 ml injekcinio vandens

6. KITA

Paruošus, vartoti pacientams, kurių kūno svoris (kg):

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Metalyse 5 000 V (25 mg)
milteliai injekciniam tirpalui
tenecteplasum

2. VEIKLIOJI (-OS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 5 000 vienetų (25 mg) tenekteplazės ir arginino, koncentruotos fosfato rūgšties, polisorbato 20.
Viename paruošto tirpalo mililitre bus 1 000 vienetų (5 mg) tenekteplazės.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Gamybos proceso likutis: gentamicinas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui

1 flakonas su milteliais injekciniam tirpalui

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti i.v. paruošus su 5 ml sterilaus injekcinio vandens

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Prašom tiksliai laikytis vartojimo instrukcijos. Jos nesilaikant, įmanoma suleisti didesnę Metalyse dozę, negu reikia.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Talpyklę laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/169/007

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Metalyse 5 000 V (25 mg)
injekciniai milteliai
tenecteplasm

2. VARTOJIMO METODAS

Leisti i.v. paruošus su 5 ml inj. vandens

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 flakonas su milteliais injekciniam tirpalui

6. KITA

Talpyklę laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Metalyse 8 000 vienetų(40 mg) milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Metalyse 10 000 vienetų (50 mg) milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
tenekteplazė (*tenecteplasm*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Metalyse ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums leidžiant Metalyse
3. Kaip vartoti Metalyse
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Metalyse
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Metalyse ir kam jis vartojamas

Metalyse yra milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Metalyse priklauso vaistų, vadinamų trombolizininiais vaistais, grupei. Šie vaistai padeda tirpinti kraujo krešulius. Tenekteplazė yra rekombinantinis fibrinui specifiškas plazminogeno aktyvatorius.

Metalyse gydomas miokardo infarktas (širdies priepuolis), praėjus ne daugiau kaip 6 val. nuo jo simptomų atsiradimo pradžios. Vaistas tirpina širdies kraujagyslėse atsiradusius kraujo krešulius. Dėl to jis padeda apsaugoti nuo širdies priepuolio sukeltą pažeidimą ir, kaip buvo įrodyta, išsaugo gyvybę.

2. Kas žinotina prieš Jums leidžiant Metalyse

Metalyse vartoti draudžiama

- jeigu anksčiau Jums buvo pasireiškusi staigi, gyvybei pavojinga alerginė reakcija (sunkus jautrumo padidėjimas) tenekteplazei, bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje) arba gentamicinui (priemaišų likutis dėl gamybos proceso). Jeigu nusprendžiama, kad gydymas Metalyse vis dėlto būtinas, reikia turėti nedelsiant prieinamą gaivinimo įrangą, jeigu jos prireiktų;
- jeigu Jūs sergate arba neseniai sirgote liga, kuri didina kraujavimo (hemoragijos) riziką, įskaitant:
 - ❖ kraujavimo sutrikimą arba polinkį į kraujavimą (hemoragiją);
 - ❖ insultą (smegenų kraujotakos pažeidimą);
 - ❖ labai didelį nereguliuojamą kraujospūdžio padidėjimą;
 - ❖ galvos sužeidimą;
 - ❖ sunkią kepenų ligą;
 - ❖ skrandžio opą (pepsinę opą);
 - ❖ stemplės venų varikozę (stemplės varikozę);
 - ❖ kraujagyslių anomaliją (pvz., aneurizmą);

- ❖ tam tikrus auglius;
 - ❖ širdį dengiančios plėvės uždegimą (perikarditą), širdies vožtuvų uždegimą arba infekcinę ligą (endokarditą);
 - ❖ demenciją;
- jeigu Jūs vartojate kraują skystinančių tablečių (kapsulių), pvz., kumarino darinių, kaip kad varfarinas (antikoagulantų);
 - jeigu Jūs sergate kasos uždegimu (pankreatitu);
 - jeigu Jums neseniai buvo atlikta didelė operacija, įskaitant galvos smegenų ar stuburo operaciją;
 - jeigu per paskutines 2 savaites ilgiau negu 2 minutes buvo gaivinta (spaudinėjant krūtinę) Jūsų širdies ir plaučių veikla.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gydydamas Metalyse, Jūsų gydytojas bus nepaprastai atsargus

- jeigu Jums buvo pasireiškusi bet kokia alerginė reakcija, tačiau kitokia negu staigi, gyvybei pavojinga alerginė reakcija (sunkus jautrumo padidėjimas) tenekteplazei, bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje) arba gentamicinui (priemaišų likutis dėl gamybos proceso);
- jeigu Jūsų kraujospūdis didelis;
- jeigu sutrikusi smegenų kraujotaka (yra smegenų kraujagyslių liga);
- jeigu per paskutines 10 parų kraujavo iš virškinimo trakto (žarnyno) arba šlapimo ir lyties organų (dėl to išmatose ar šlapime gali atsirasti kraujo);
- jeigu pažeisti Jūsų širdies vožtuvai (pvz., yra mitralinė stenozė) ir kartu sutrikęs širdies ritmas (pvz., yra prieširdžių virpėjimas);
- jeigu per paskutines 2 paras Jums buvo leista vaistų į raumenis;
- jeigu Jūs vyresnis nei 75 metų;
- jeigu Jūs sveriate mažiau nei 60 kg;
- jeigu kada nors anksčiau Jūs buvote gydytas Metalyse.

Vaikams ir paaugliams

Jaunesniems negu 18 metų vaikams ir paaugliams Metalyse vartoti nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir Metalyse

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš Jums leidžiant šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

3. Kaip vartoti Metalyse

Metalyse dozę nustatys gydytojas, atsižvelgdamas į Jūsų kūno svorį ir lentelėje pateiktą informaciją.

Kūno svoris (kg)	Mažiau nei 60	60-70	70-80	80-90	Daugiau nei 90
Metalyse (V)	6 000	7 000	8 000	9 000	10 000

Atsiradus krūtinės skausmui, gydytojas, be Metalyse, kiek galima greičiau pradės Jus gydyti kraujo krešėjimą stabdančiais vaistiniais preparatais.

Vienkartinė Metalyse dozė leidžiama į veną gydytojo, turinčio gydymo tokiais vaistais patirties.

Prasidėjus krūtinės skausmui, gydytojas nedelsdamas suleis vieną Metalyse dozę.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Toliau išvardytas šalutinis poveikis pasireiškė Metalyse gydomiems žmonėms.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Kraujavimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Injekcijos ar dūrio vietos kraujavimas.
- Kraujavimas iš nosies.
- Kraujavimas iš šlapimo arba lyties organų (šlapime gali būti kraujo).
- Mėlynės.
- Kraujavimas iš virškinimo trakto (pvz., iš skrandžio ar žarnų).

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- Nereguliarus širdies ritmas (reperfuzinė aritmija), kartais lemiantis širdies sustojimą. Širdies sustojimas gali būti mirtinas.
- Vidinis pilvo kraujavimas (kraujavimas į užpilvaplėvinį ąstelyną).
- Kraujavimas į smegenis (smegenų hemoragija). Dėl kraujavimo į smegenis ar kitokių sunkių kraujavimo sukeltų sutrikimų pacientas gali mirti arba visam laikui tapti neįgalus.
- Kraujavimas į akis (akių hemoragija).

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- Žemas kraujospūdis (hipotenzija).
- Kraujavimas į plaučius (plaučių hemoragija).
- Jautrumo padidėjimas (anafilaktoidinės reakcijos), pvz., išbėrimas, dilgėlinė (urtikarija), kvėpavimo pasunkėjimas (bronchų spazmas).
- Kraujavimas į širdiplėvės ertmę (perikardo hemoragija).
- Kraujo krešulių atsiradimas plaučiuose (plaučių embolija) ar kitų organų sistemų kraujagyslėse (tromboembolija).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- Embolija riebalų embolais (riebalų krešuliais).
- Pykinimas.
- Vėmimas.
- Kūno temperatūros padidėjimas (karščiavimas).
- Kraujo perpylimo būtinumas dėl kraujavimo.

Kaip ir gydant kitokiais trombolizininiais vaistais, atsiradę reiškiniai, kurių priežastis gali būti miokardo infarktas ir (arba) trombų tirpinimas, yra:

Labai dažni (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Žemas kraujospūdis (hipotenzija).
- Nereguliarus širdies ritmas.
- Krūtinės skausmas (krūtinės angina).

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Kitas krūtinės skausmas / angina (išemijos atsinaujinimas).
- Širdies priepuolis.
- Širdies nepakankamumas.
- Šokas dėl širdies nepakankamumo.
- Širdiplėvės uždegimas.
- Skysčio sanakaupa plaučiuose (plaučių edema).

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- Širdies sustojimas.
- Širdies vožtuvų ar širdiplėvės sutrikimas (dviburio vožtuvo nepakankamumas, širdiplėvės eksudacija).
- Kraujo krešulių atsiradimas venose (venų trombozė).
- Skysčio sankaupa tarp širdies ir širdiplėvės (širdies tamponada).
- Širdies raumens plyšimas (miokardo plyšimas).

Reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- Kraujo krešulių atsiradimas plaučiuose (plaučių embolija).

Minėti širdies ir kraujagyslių reiškiniai gali būti pavojingi gyvybei ir lemti mirtį.

Prasidėjus kraujavimui į smegenis, buvo nervų sistemos funkcijos sutrikimų, pvz.: patologinis mieguistumas (somnia), kalbos sutrikimas, kūno dalių paralyžius (hemiparezė) ir traukuliai (konvulsijos).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Metalyse

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Talpyklę laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruoštą Metalyse tirpalą 2 °C - 8 °C temperatūroje galima laikyti 24 val., 30 °C temperatūroje – 8 val. Vis dėlto paprastai dėl mikrobiologinių priežasčių gydytojas paruoštą injekcinį tirpalą suleis nedelsdamas.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Metalyse sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tenekteplazė.
 - Kiekviename flakone yra 8 000 vienetų (40 mg) tenekteplazės. Kiekviename užpildytame švirkšte yra 8 ml tirpiklio. Ištirpinus 8 ml tirpiklio, kiekviename mililitre yra 1 000 V tenekteplazės.
- arba
 - Kiekviename flakone yra 10 000 vienetų (50 mg) tenekteplazės. Kiekviename užpildytame švirkšte yra 10 ml tirpiklio. Ištirpinus 10 ml tirpiklio, kiekviename mililitre yra 1 000 V tenekteplazės.
- Pagalbinės medžiagos yra argininas, koncentruota fosfato rūgštis ir polisorbato 20.
- Tirpiklis yra injekcinis vanduo.
- Likutis dėl gamybos proceso – gentamicinas.

Metalyse išvaizda ir kiekis pakuotėje

Dėžutėje yra:

– 1 flakonas 40 mg tenekteplazės liofilizuotų miltelių, 1 paruoštas naudoti užpildytas švirkštas, kuriame yra 8 ml tirpiklio, ir 1 flakono adapteris.

arba

– 1 flakonas 50 mg tenekteplazės liofilizuotų miltelių, 1 paruoštas naudoti užpildytas švirkštas, kuriame yra 10 ml tirpiklio, ir 1 flakono adapteris.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

Борингер 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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Metalyse 5 000 vienetų (25 mg) milteliai injekciniam tirpalui tenekteplazė (*tenecteplasm*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Metalyse ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums leidžiant Metalyse
3. Kaip vartoti Metalyse
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Metalyse
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Metalyse ir kam jis vartojamas

Metalyse yra milteliai injekciniam tirpalui.

Metalyse priklauso vaistų, vadinamų trombolizininiais vaistais, grupei. Šie vaistai padeda tirpinti kraujo krešulius. Tenekteplazė yra rekombinantinis fibrinui specifiškas plazminogeno aktyvatorius.

Metalyse skirtas suaugusiesiems kraujo krešulio galvos smegenų arterijoje sukeltam insultui (ūminiam išeminiam insultui) gydyti praėjus mažiau kaip 4,5 val. nuo to laiko, kol nebuvo pasireiškę esamo insulto simptomų.

2. Kas žinotina prieš Jums leidžiant Metalyse

Metalyse vartoti draudžiama

- jeigu anksčiau Jums buvo pasireiškusi staigi, gyvybei pavojinga alerginė reakcija (sunkus jautrumo padidėjimas) tenekteplazei, bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje) arba gentamicinui (priemaišų likutis dėl gamybos proceso). Jeigu nusprendžiama, kad gydymas Metalyse vis dėlto būtinas, reikia turėti nedelsiant prieinamą gaivinimo įrangą, jeigu jos prireiktų;
- jeigu Jūs sergate arba neseniai sirgote liga, kuri didina kraujavimo (hemoragijos) riziką, įskaitant:
 - ❖ kraujavimo sutrikimą arba polinkį į kraujavimą (hemoragiją);
 - ❖ labai didelį nereguliuojamą kraujospūdžio padidėjimą;
 - ❖ galvos traumą;
 - ❖ širdį dengiančios plėvės uždegimą (perikarditą), širdies vožtuvų uždegimą arba infekcinę ligą (endokarditą);
 - ❖ sunkią kepenų ligą;
 - ❖ stemplės venų varikozę (stemplės varikozę);
 - ❖ skrandžio opą (peptinę opą);
 - ❖ kraujagyslių anomaliją (pvz., aneurizmą);
 - ❖ tam tikrą auglių;

- ❖ kraujavimą į galvos smegenis arba kaukolėje.
- jeigu Jūs vartojate kraują skystinančių tablečių arba kapsulių (antikoagulantų), nebent tinkamas tyrimas parodė, kad tokie vaistai neturi kliniškai reikšmingo poveikio;
- jeigu patyrėte labai sunkų insultą;
- jeigu insultas sukėlė tik silpnus simptomus;
- jeigu prieš Jums leidžiant Metalyse simptomai greitai gerėja;
- jeigu insulto simptomai Jums prasidėjo vėliau nei prieš 4,5 val. arba simptomai galėjo prasidėti vėliau nei prieš 4,5 val., nes nežinote, kada jie prasidėjo;
- jeigu prasidėjus insultui patyrėte traukulių (konvulsijų);
- jeigu pakitęs tromboplastino laiko (kraujo krešumą rodančio kraujo tyrimo) rodmuo. Šio tyrimo rezultatai gali būti nenormalūs, jeigu ankstesnių 48 val. laikotarpiu Jums buvo suleista heparino (vaisto, skirto kraujui skystinti);
- jeigu sergate cukriniu diabetu ir kada nors anksčiau esate patyrę insultą;
- jeigu per pastaruosius tris mėnesius esate patyrę insultą;
- jeigu kraujyje labai mažas kraujo plokštelių (trombocitų) skaičius;
- jeigu Jūsų kraujospūdis labai didelis (didesnis kaip 185/110) ir jį sumažinti pavyksta tik vaistų injekcijomis;
- jeigu cukraus (gliukozės) kiekis Jūsų kraujyje labai mažas (mažesnis kaip 50 mg/dl) arba labai didelis (didesnis kaip 400 mg/dl);
- jeigu Jums neseniai atlikta sudėtinga operacija, įskaitant galvos smegenų ar stuburo operaciją;
- jeigu Jums neseniai atlikta biopsija (procedūra, kurios metu paimamas audinio mėginys);
- jeigu per pastarąsias dvi savaites ilgiau negu 2 minutes buvo gaivinta (spaudinėjant krūtinę) Jūsų širdies ir plaučių veikla;
- jeigu Jūs sergate kasos uždegimu (pankreatitu).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gydydamas Metalyse, Jūsų gydytojas bus nepaprastai atsargus

- jeigu Jums buvo pasireiškusi bet kokia alerginė reakcija, tačiau kitokia negu staigi, gyvybei pavojinga alerginė reakcija (sunkus jautrumo padidėjimas) tenekteplazei, bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje) arba gentamicinui (priemaišų likutis dėl gamybos proceso);
- jeigu Jums yra arba neseniai buvo kita būklė, dėl kurios padidėja kraujavimo rizika, pvz.:
 - leista vaistų injekcija į raumenis,
 - patyrėte silpną sužeidimą, pvz., atliekant stambių kraujagyslių pradūrimą (punkciją) arba išorinį širdies masažą,
 - jeigu Jūs sveriate mažiau kaip 60 kg;
- jeigu Jums daugiau kaip 80 metų, gydymo rezultatas gali būti prastesnis, nepriklausomai nuo gydymo Metalyse.
Visgi bendras Metalyse naudos bei rizikos santykis vyresniems kaip 80 metų pacientams yra teigiamas ir vien tik amžius nelaikomas kliūtimi gydymui Metalyse taikyti;
- jeigu kada nors anksčiau Jūs buvote gydyti Metalyse.

Vaikams ir paaugliams

Jaunesniems negu 18 metų vaikams ir paaugliams Metalyse vartoti nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir Metalyse

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate arba neseniai vartojote:

- bet kokių vaistų, skirtų kraujui skystinti;
- tam tikrų vaistų, skirtų aukštam kraujospūdžiui gydyti (AKF inhibitorių).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš

Jums leidžiant šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

3. Kaip vartoti Metalyse

Metalyse dozę nustatys gydytojas, atsižvelgdamas į Jūsų kūno svorį ir lentelėje pateiktą informaciją.

Kūno svoris (kg)	Mažiau nei 60	60-70	70-80	80-90	Daugiau nei 90
Metalyse (V)	3 000	3 500	4 000	4 500	5 000

Vienkartinė Metalyse dozė leidžiama į veną gydytojo, turinčio gydymo tokiais vaistais patirties.

Prasidėjus insultui, gydytojas nedelsdamas suleis vieną Metalyse dozę.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Toliau išvardytas šalutinis poveikis pasireiškė Metalyse gydomiems žmonėms.

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Kraujavimas.
- Kraujavimas į smegenis (smegenų hemoragija). Dėl kraujavimo į smegenis ar kitokių sunkių kraujavimo sukeltų sutrikimų pacientas gali mirti arba visam laikui tapti neįgalus.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Kraujavimas iš injekcijos ar dūrio vietos.
- Kraujavimas iš nosies.
- Kraujavimas iš šlapimo arba lytinių organų (šlapime gali būti kraujo).
- Mėlynės.
- Kraujavimas iš virškinimo trakto (pvz., iš skrandžio ar žarnų).

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- Vidinis pilvo kraujavimas (kraujavimas į retroperitoninį tarpą).
- Kraujavimas į akis (akių hemoragija).

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- Žemas kraujospūdis (hipotenzija).
- Kraujavimas į plaučius (plaučių hemoragija).
- Padidėjęs jautrumas (anafilaktoidinės reakcijos), pvz., išbėrimas, dilgėlinė (urtikarija), kvėpavimo pasunkėjimas (bronchų spazmas).
- Kraujavimas į širdiplėvės ertmę (perikardo hemoragija).
- Kraujo krešulių atsiradimas plaučiuose (plaučių embolija) ar kitų organų sistemų kraujagyslėse (tromboembolija).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- Riebalų embolija (riebalų krešuliais).
- Pykinimas.
- Vėmimas.
- Kūno temperatūros padidėjimas (karščiavimas).
- Kraujo perpylimo būtinumas dėl kraujavimo.

Prasidėjus kraujavimui į smegenis, buvo nervų sistemos funkcijos sutrikimų, pvz.: patologinis mieguistumas (somnia), kalbos sutrikimas, kūno dalių paralyžius (hemiparezė) ir traukuliai (konvulsijos).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Metalyse

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Talpyklę laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruoštą Metalyse tirpalą 2 °C – 8 °C temperatūroje galima laikyti 24 val., 30 °C temperatūroje – 8 val. Vis dėlto paprastai dėl mikrobiologinių priežasčių gydytojas paruoštą injekcinį tirpalą suleis nedelsdamas.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Metalyse sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tenekteplazė.
 - Kiekviename flakone yra 5 000 vienetų (25 mg) tenekteplazės. Paruošus su 5 ml injekcinio vandens, kiekviename mililitre yra 1 000 V tenekteplazės.
- Pagalbinės medžiagos yra argininas, koncentruota fosfato rūgštis ir polisorbatas 20.
- Likutis dėl gamybos proceso – gentamicinas.

Metalyse išvaizda ir kiekis pakuotėje

Dėžutėje yra 1 flakonas 25 mg tenekteplazės liofilizuotų miltelių.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

Борингер 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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.