

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metalyse 8 000 jednotek prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje tenecteplasm 8 000 jednotek (40 mg).

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 8 ml rozpouštědla.

Připravený roztok obsahuje tenecteplasm 1 000 jednotek (5 mg) v 1 ml.

Účinnost tenekteplasy se vyjadřuje v jednotkách (U) za použití referenčního standardu, který je specifický pro tenekteplasu a není srovnatelný s jednotkami používanými u jiných trombolytických léků.

Tenekteplasa je fibrin-specifický aktivátor plazminogenu, vyráběný rekombinantní DNA technologií za použití ovariálních buněk čínského křečka.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek je bílý až téměř bílý.

Rozpouštědlo je čiré a bezbarvé.

Naředěný přípravek je čirý, bezbarvý až lehce nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Metalyse je indikována u dospělých pacientů k trombolytické léčbě suspektního infarktu myokardu s přetrvávající elevací ST nebo nově vzniklým blokem levého raménka v průběhu 6 hodin od začátku příznaků akutního infarktu myokardu (AMI).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Metalyse by měla být podávána pouze lékařem, který má zkušenosti s trombolytickou léčbou a s možností monitorování této léčby na pracovišti.

Léčbu přípravkem Metalyse je nutno zahájit co nejdříve od vzniku příznaků.

Metalyse má být dávkována na základě tělesné hmotnosti pacienta, přičemž maximální dávka činí 10 000 jednotek (50 mg tenekteplasy). Požadovaný objem roztoku k podání správné dávky tenekteplasy lze zjistit dle následující tabulky:

Hmotnostní kategorie pacienta (kg)	Tenekteplasa (U)	Tenekteplasa (mg)	Odpovídající objem připraveného roztoku (ml)
< 60	6 000	30	6
≥ 60 až < 70	7 000	35	7
≥ 70 až < 80	8 000	40	8
≥ 80 až < 90	9 000	45	9
≥ 90	10 000	50	10

Podrobně viz bod 6.6: Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Starší pacienti (≥ 75 let)

Přípravek Metalyse je nutno podávat s opatrností u starších pacientů (≥ 75 let) z důvodu vyššího rizika krvácení (viz informace o krvácení v bodě 4.4 a o studii STREAM v bodě 5.1).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Metalyse u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Požadovaná dávka musí být podána jako jednorázový intravenózní bolus přibližně během 10 sekund.

K podání Metalyse lze využít již zavedeného intravenózního přístupu jen tehdy, jestliže byl použit pouze k podání roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Metalyse je inkompatibilní s roztokem glukózy.

Žádné další léčivé přípravky se nesmí do připraveného injekčního roztoku přidávat.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Podpůrná léčba

Podpůrnou antitrombotickou léčbu - léčbu antikoagulační a protidestičkovou, je nutno podávat v souladu s aktuálními příslušnými terapeutickými doporučeními pro léčbu pacientů s infarktem myokardu s elevacemi ST .

Informace ke koronární intervenci viz bod 4.4.

V klinických studiích s přípravkem Metalyse byl k podpůrné antitrombotické léčbě podáván nefrakcionovaný heparin a enoxaparin.

Podávání kyseliny acetylsalicylové by mělo být zahájeno co nejdříve po vzniku příznaků a v této léčbě se má pokračovat celoživotně, pokud podávání kyseliny acetylsalicylové není kontraindikováno.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Metalyse nesmí být podáván pacientům s anamnézou anafylaktické (tj. život ohrožující) reakce na kteroukoli ze složek (tj. na tenekteplasu nebo některou z pomocných látek) nebo na gentamicin (stopový zbytek z výrobního procesu). Pokud je léčba přípravkem Metalyse přesto považována za nezbytnou, musí být okamžitě k dispozici pro případ potřeby resuscitační zařízení.

Vzhledem k tomu, že je trombolytická léčba je spojena s vyšším rizikem krvácení, je Metalyse dále kontraindikována v následujících případech:

- Významná porucha krvácivosti v současnosti nebo během posledních 6 měsíců
- Pacienti užívající perorální antikoagulační léčbu, např. warfarin sodný (INR > 1,3), jejíž účinek je klinicky významný (viz bod 4.4, odstavec „Krvácení“)
- Anamnéza postižení centrálního nervového systému (tj. neoplazma, aneurysma, intrakraniální nebo intraspinální chirurgický výkon)
- Znamá hemoragická diatéza
- Těžká neléčená hypertenze
- Velký chirurgický výkon, biopsie parenchymatózního orgánu nebo významné trauma v předešlých 2 měsících (včetně jakýchkoliv traumat v souvislosti se současným AMI)
- Trauma v oblasti hlavy nebo lebky v nedávné anamnéze
- Prolongovaná kardiopulmonální resuscitace (> 2 minuty) během předchozích 2 týdnů
- Akutní perikarditida a/nebo subakutní bakteriální endokarditida
- Akutní pankreatitida
- Těžká porucha jaterní funkce včetně jaterního selhání, cirhózy, portální hypertenze (jícnové varixy) a aktivní hepatitidy
- Aktivní peptická ulcerace
- Arteriální aneurysma a známá arterio-venózní malformace
- Neoplazma se zvýšeným rizikem krvácení
- Znamá anamnéza centrální mozkové příhody na podkladě krvácení nebo mozkové příhody, jejíž povaha je neznámá
- Znamá anamnéza ischemické cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky během předcházejících 6 měsíců
- Demence

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Koronární intervence

Tenekteplasa by neměla být podána, pokud je podle aktuálních platných léčebných postupů (viz bod 5.1 studie ASSENT-4) plánovaná primární perkutánní koronární intervence (PCI).

Pacienti, kteří nemohou podstoupit primární PCI během jedné hodiny tak, jak doporučují postupy, a je jim podávána tenekteplasa jako primární koronární rekanalizační léčba, musí být bez prodlení přeloženi na pracoviště, které je schopno provést angiografii a včasnou přídatnou koronární intervenci během 6-24 hodin nebo dříve, pokud je tento postup indikován (viz bod 5.1 studie STREAM).

Krvácení

Nejčastější komplikací během léčby tenekteplasou je krvácení. Současné podávání antikoagulantia - heparinu může ke krvácení přispívat. Protože je fibrin v průběhu léčby tenekteplasou rozkládán, může se objevit krvácení z míst nedávných injekčních vpichů. Z tohoto důvodu vyžaduje trombolytická léčba velkou pozornost zaměřenou na všechna místa možného krvácení (včetně míst zavedení katetrů, arteriálních a venózních punkcí, míst řezů a vpichů jehel). Během léčby tenekteplasou je nutno se vyhnout použití rigidních katetrů, aplikaci intramuskulárních injekcí a zbytečné manipulaci s pacientem.

Nejčastěji byla hlášena krvácení v místech po injekčním vpichu, příležitostně krvácení v urogenitální oblasti a krvácení z dásní.

V případě vzniku závažného krvácení, zejména krvácení mozkového, je nutno okamžitě ukončit současné podávání heparinu. Pokud byl heparin podán během 4 hodin před vznikem krvácení, je nutno zvážit podání protaminu. U menšiny pacientů, kteří nereagují uspokojivě na tato konzervativní opatření, může být indikováno uvážené podání transfuzních přípravků. Je nutno zvážit podání transfuze kryoprecipitátu, čerstvé mražené plazmy nebo krevních destiček společně s klinickým a

laboratorním vyšetřením po každé aplikaci. Při podání infuze kryoprecipitátu je žádoucí cílová hladina fibrinogenu 1 g/l. Poslední alternativou je podání antifibrinolytických přípravků. V následujících případech je riziko léčby tenekteplasy zvýšeno a léčba by měla být pečlivě zvážena s ohledem na poměr mezi možným rizikem krvácení a očekávaným terapeutickým přínosem:

- Systolický krevní tlak > 160 mm Hg
- Cerebrovaskulární onemocnění
- Nedávné gastrointestinální nebo urogenitální krvácení (během předchozích 10 dnů)
- Vysoká pravděpodobnost vzniku trombu v levé části srdce, např. mitrální stenóza s fibrilací síní
- Jakákoliv známá nedávná (během předchozích 2 dní) intramuskulární injekce
- Pokročilý věk, tj. nad 75 let
- Nízká tělesná hmotnost < 60 kg
- Pacienti léčení perorální antikoagulační léčbou: Použití Metalyse lze zvážit tehdy, když dávkování nebo doba od posledního podání antikoagulační léčby činí její reziduální účinnost nepravděpodobnou, což potvrdí vhodné testy antikoagulační aktivity pro daný přípravek či přípravky, kterých se to týká, které neprokáží žádný klinicky významný vliv na koagulační systém (například pro antagonisty vitamínu K je INR je $\leq 1,3$, nebo jiné odpovídající testy u dalších perorálních antikoagulačních látek jsou v příslušných horních hranicích normy).

Arytmie

Koronární trombolýza může vyvolat arytmie spojené s reperfuzí. Během podávání tenekteplasy je doporučeno mít k dispozici antiarytmickou terapii (pacemaker, defibrilátor) pro případ výskytu bradykardie a/nebo ventrikulární tachyarytmie.

Antagonisté glykoproteinu IIb/IIIa

Současné použití antagonistů GPIIb/IIIa zvyšuje riziko krvácení.

Hypersenzitivita/Opakované podání

Po léčbě nebyla pozorována žádná prolongovaná tvorba protilátek proti molekule tenekteplasy. Nicméně neexistuje žádná systematická zkušenost s opakovaným podáváním tenekteplasy. Opatrnosti je zapotřebí při podávání tenekteplasy osobám se známou přecitlivělostí (jiné než anafylaktické reakce) na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku nebo na gentamicin (stopový zbytek z výrobního procesu).

Pokud dojde k výskytu anafylaktoidních reakcí, mělo by být podávání injekce okamžitě přerušeno a zahájena vhodná léčba. V každém případě je nutno před opětovným podáním tenekteplasy provést stanovení hemostatických faktorů jako fibrinogen, plazminogen a alfa2-antiplazmin.

Pediatrická populace

Přípravek Metalyse se nedoporučuje pro použití u dětí (ve věku do 18 let) kvůli nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí mezi tenekteplasy a běžně podávanými léčivými přípravky u pacientů s AMI. Analýza údajů více než 12 000 pacientů léčených během I, II a III fáze však neukázala žádnou klinicky významnou interakci s léčebnými přípravky běžně podávanými u pacientů s AMI při současné aplikaci tenekteplasy.

Léčivé přípravky, které ovlivňují koagulaci nebo které mění funkci krevních destiček (např. tiklopidin, klopidoogrel, nízkomolekulární hepariny), mohou zvýšit riziko krvácení před, během nebo po léčbě tenekteplasy.

Současné použití antagonistů GPIIb/IIIa zvyšuje riziko krvácení.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Existuje omezené množství údajů o použití přípravku Metalyse u těhotných žen. Preklinické údaje získané u tenekteplasy prokázaly krvácení se sekundární mortalitou u samic, a to díky známé farmakologické aktivitě léčivé látky, a v několika případech došlo k potratům a resorpci plodu (účinky byly pozorovány pouze při opakovaném podávání). Tenekteplasa se nepovažuje za teratogenní (viz bod 5.3).

V případě infarktu myokardu během těhotenství musí být přínos léčby hodnocen proti potenciálním rizikům.

Kojení

Není známo, zda je tenekteplasa vylučována do mateřského mléka. Kojení by mělo být odloženo po dobu prvních 24 hodin po aplikaci přípravku.

Fertilita

Klinické údaje stejně jako preklinické studie fertility nejsou u tenekteplasy (přípravku Metalyse) k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Velmi častým nežádoucím účinkem spojeným s užíváním tenekteplasy je krvácení. Typem krvácení se převážně jedná o povrchové krvácení v místě vpichu injekce. Často jsou pozorovány ekchymózy, které ale obvykle nevyžadují žádný specifický zásah. Úmrtí a trvalá invalidita je hlášena u pacientů, kteří prodělali ischemickou cévní mozkovou příhodu (včetně intrakraniálního krvácení) a další příhody závažného krvácení.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uvedené níže jsou rozdělené podle frekvence výskytu a tříd orgánových systémů. Skupiny četnosti výskytu jsou definovány za použití následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1 uvádí frekvence výskytu nežádoucích účinků.

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	
Vzácné	Anafylaktoidní reakce (včetně vyrážky, kopřivky, bronchospasmu, otoku hrtanu)
Poruchy nervového systému	
Méně časté	Intrakraniální krvácení (jako je krvácení do mozku, hematom)

	mozku, cévní mozková příhoda na podkladě krvácení, přechod cévní mozkové příhody v krvácivou, nitrolební hematom, subarachnoidální krvácení) včetně přidružených příznaků, jako je somnolence, afázie, hemiparéza, křeče
Poruchy oka	
Méně časté	Oční krvácení
Srdeční poruchy	
Méně časté	Reperfúzní arytmie (jako je asystolie, akcelerovaný idioventrikulární rytmus, arytmie, extrasystoly, fibrilace síní, atrioventrikulární blok prvního stupně až kompletní atrioventrikulární blok, bradykardie, tachykardie, komorové arytmie, fibrilace komor, komorová tachykardie) se vyskytují v těsné časové souvislosti s podáním tenekteplasy. Reperfúzní arytmie mohou vést k srdeční zástavě, mohou být život ohrožující a mohou vyžadovat použití konvenčních antiarytmických léčebných postupů.
Vzácné	Perikardiální krvácení
Cévní poruchy	
Velmi časté	Krvácení
Vzácné	Embolie (trombotická embolizace)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté	Epistaxe
Vzácné	Plicní krvácení
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Gastrointestinální krvácení (jako je krvácení do žaludku, krvácení ze žaludečního vředu, rektální krvácení, hemateméza, meléna, krvácení z úst)
Méně časté	Retroperitoneální krvácení (jako je retroperitoneální hematom)
Není známo	Nauzea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Časté	Ekchymóza
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté	Urogenitální krvácení (jako je hematurie, krvácení z močových cest)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Krvácení z místa injekce, krvácení z místa vpichu
Vyšetření	
Vzácné	Pokles krevního tlaku
Není známo	Zvýšená tělesná teplota
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Není známo	Tuková embolie, která může vyvolat odpovídající důsledky v postižených orgánech

Stejně jako při podávání dalších trombolitik byly zaznamenány příhody, které jsou následkem infarktu myokardu a/nebo podávání trombolytika:

- velmi časté: hypotenze, poruchy srdečního rytmu a tepu, angina pectoris
- časté: opakující se ischemie, selhání srdce, infarkt myokardu, kardiogenní šok, perikarditida, plicní edém
- méně časté: zástava srdce, mitrální nedomykavost chlopně, výpotek v perikardu, žilní trombóza, srdeční tamponáda, ruptura myokardu
- vzácné: plicní embolie

Tyto kardiovaskulární příhody mohou být život ohrožující a mohou vést až k úmrtí.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

V případě předávkování může nastat zvýšené riziko krvácení. V případě těžkého dlouhotrvajícího krvácení je třeba zvážit substituční terapii (podání plazmy, krevních destiček), viz také bod 4.4.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotika, enzymy; ATC kód: B01A D11

Mechanismus účinku

Tenekteplasa je rekombinantní fibrin-specifický aktivátor plazminogenu, který je odvozen z přirozeného t-PA modifikací tří míst jeho proteinové struktury. Váže se na fibrinovou složku trombu (krevní sraženiny) a selektivně mění v trombu vázaný plazminogen na plazmin, který odbourává fibrinový základ trombu. Tenekteplasa má oproti přirozenému t-PA vyšší fibrinovou specificitu a větší odolnost vůči inaktivaci endogenním inhibítorem (PAI-1).

Farmakodynamické účinky

Po podání tenekteplasy byla pozorována na dávce závislá spotřeba α 2-antiplazminu (inhibitor plazminu tekuté fáze) s následným nárůstem tvorby systémového plazminu. Toto pozorování je ve shodě se zamýšlenou aktivací plazminogenu. Ve srovnávacích studiích u subjektů léčených maximální dávkou tenekteplasy (10 000 U, odpovídající 50 mg) byl pozorován pokles hladiny fibrinogenu menší než 15% a pokles hladiny plazminogenu menší než 25%, zatímco alteplasa vedla přibližně k 50% poklesu hladin fibrinogenu a plazminogenu. Po 30 dnech nebyla zjištěna žádná klinicky významná tvorba protilátěk.

Klinická účinnost a bezpečnost

Údaje o průchodnosti z I. a II. fáze angiografických studií naznačují, že tenekteplasa ve formě jednoho intravenózního bolu je účinná při rozpouštění krevních sraženin infarktové tepny u jedinců s AMI v závislosti na podané dávce.

ASSENT-2

Rozsáhlá studie mortality (ASSENT-2) u přibližně 17 000 pacientů ukázala, že tenekteplasa je terapeuticky rovnocenná s alteplasou při snížení mortality (6,2% u obou způsobů léčby po 30 dnech, horní limit 95% CI pro poměr relativního rizika 1,124) a že použití tenekteplasy je spojeno s významně nižším výskytem non-intrakraniálního krvácení (26,4% vs. 28,9%, $p=0,0003$). Toto se přenáší do významně nižší potřeby transfuzí (4,3% vs. 5,5%, $p=0,0002$). Intrakraniální krvácení se vyskytovalo v 0,93% u tenekteplasy oproti 0,94% u alteplasy.

Koronární průchodnost a limitované klinické údaje dokazují, že pacienti s AMI mohou být úspěšně léčeni i déle než 6 hodin po nástupu příznaků.

ASSENT-4

Studie perkutánní koronární intervence ASSENT-4 (plánována u 4 000 pacientů s rozsáhlým infarktem myokardu) byla navržena tak, aby ukázala, zda předlčení pacientů plnou dávkou tenekteplasy se současným podáním izolovaného bolusu až 4 000 IU nefrakcionovaného heparinu, podané před primární PCI, která následovala do 60 až 180 minut po předlčení, povede k lepším výsledkům, než provedení samotné primární PCI bez takového předlčení. Studie byla předčasně ukončena po randomizaci 1 667 pacientů z důvodu numericky vyšší úmrtnosti ve skupině facilitované PCI, léčené tenekteplasy. Výskyt primárního cílového parametru, který zahrnoval, úmrtí, kardiogenní šok nebo městnavé srdeční selhání do 90 dnů od zákroku, byl významně vyšší ve skupině, která dostávala tenekteplasy ve studovaném režimu s následnou rutinní okamžitou PCI: 18,6% (151/810) ve srovnání s 13,4% (110/819) ve skupině samotné PCI bez předlčení, $p=0,0045$. Tento významný rozdíl mezi uvedenými skupinami, v primárním cílovém parametru, 90 dní po zákroku, byl patrný již během hospitalizace v nemocnici a též po 30 dnech.

Všechny složky klinického složeného cílového parametru svědčily numericky ve prospěch samotné PCI: úmrtí: 6,7% oproti 4,9%, $p=0,14$; kardiogenní šok: 6,3% oproti 4,8%, $p=0,19$; městnavé srdeční selhání: 12,0% oproti 9,2%, $p=0,06$. Sekundární cílové parametry, recidiva infarktu a opakovaná revaskularizace cílové cévy, byly významně vyšší ve skupině předlčené tenekteplasy: recidiva infarktu: 6,1% oproti 3,7%, $p=0,0279$; opakovaná revaskularizace cílové cévy: 6,6% oproti 3,4%, $p=0,0041$. Následně uvedené nežádoucí účinky nastaly častěji při podání tenekteplasy před PCI: intrakraniální krvácení: 1% oproti 0%, $p=0,0037$; centrální mozková příhoda: 1,8% oproti 0%, $p<0,0001$; významné krvácení: 5,6% oproti 4,4%, $p=0,3118$; menší krvácení: 25,3% oproti 19,0%, $p=0,0021$; transfuze krve: 6,2% oproti 4,2%, $p=0,0873$; náhlý uzávěr tepny: 1,9% oproti 0,1%, $p=0,0001$.

Studie STREAM

Studie STREAM byla navržena k hodnocení účinnosti a bezpečnosti farmako-invazivní strategie oproti strategii standardní primární PCI u pacientů s akutním infarktem myokardu s elevací úseku ST během 3 hodin od vzniku příznaků, kde nebylo možno provést primární PCI v průběhu jedné hodiny od prvního kontaktu se zdravotníkem. Farmako-invazivní strategie spočívala v časně fibrinolytické léčbě bolusem tenekteplasy a přídatné protidestičkové a antikoagulační terapii následované angiografií během 6-24 hodin nebo záchrannou koronární intervencí.

Studovaná populace se skládala z 1892 pacientů randomizovaných pomocí systému interaktivního hlasového průvodce. Primární cílový parametr zahrnující úmrtí nebo kardiogenní šok nebo městnavé srdeční selhání nebo reinfarkt během 30 dnů, byl pozorován ve 12,4 % (116/939) v rameni farmako-invazivní strategie, oproti 14,3 % (135/943) v rameni primární PCI (relativní riziko 0,86 (0,68-1,09)).

Jednotlivé komponenty primárního složeného cílového parametru u farmako-invazivní strategie, respektive u primární PCI, byly pozorovány v následujících frekvencích:

	Farmako-invazivní (n=944)	Primární PCI (n=948)	p
Složený parametr: úmrtí, šok, městnavé srdeční selhání, reinfarkt	116/939 (12,4 %)	135/943 (14,3 %)	0,21
Mortalita ze všech příčin	43/939 (4,6 %)	42/946 (4,4 %)	0,88
Kardiogenní šok	41/939 (4,4 %)	56/944 (5,9 %)	0,13
Městnavé srdeční selhání	57/939 (6,1 %)	72/943 (7,6 %)	0,18
Reinfarkt	23/938 (2,5 %)	21/944 (2,2 %)	0,74

Kardiální mortalita	31/939 (3,3 %)	32/946 (3,4 %)	0,92
---------------------	----------------	----------------	------

Pozorovaný výskyt velkých a malých non-intrakraniálních krvácení byl v obou skupinách podobný:

	Farmako-invazivní (n=944)	Primární PCI (n=948)	p
Velké non-intrakraniální krvácení	61/939 (6,5 %)	45/944 (4,8 %)	0,11
Malé non-intrakraniální krvácení	205/939 (21,8 %)	191/944 (20,2 %)	0,40

Výskyt cévních mozkových příhod (CMP) a intrakraniálního krvácení celkově

	Farmako-invazivní (n=944)	Primární PCI (n=948)	p
CMP celkově (všechny typy)	15/939 (1,6 %)	5/946 (0,5 %)	0,03*
Intrakraniální krvácení	9/939 (0,96 %)	2/946 (0,21%)	0,04**
Intrakraniální krvácení po úpravě protokolu na poloviční dávku u pacientů ve věku ≥ 75 let:	4/747 (0,5 %)	2/758 (0,3 %)	0,45

* výskyty v obou skupinách jsou výskyty očekávané u pacientů se STEMI, kteří byli léčeni fibrinolytiky nebo primární PCI (jak bylo pozorováno v předchozích studiích).

** výskyt ve farmako-invazivní skupině je výskyt očekávaný u fibrinolýzy tenekteplasy (jaký byl pozorován v předchozích studiích).

Po snížení dávky tenekteplasy o polovinu u pacientů ve věku ≥ 75 let nedošlo k žádnému dalšímu intrakraniálnímu krvácení (0 z 97 pacientů) (95% CI: 0,0-3,7) oproti 8,1 % (3 z 37 pacientů) (95% CI: 1,7-21,9) před snížením dávky. Hranice intervalů spolehlivosti pro pozorovaný výskyt před a po snížení dávky se překrývají.

U pacientů ve věku ≥ 75 let byl pozorovaný výskyt primárního složeného cílového parametru u účinnosti pro farmako-invazivní strategii a primární PCI následující: před snížením dávky 11/37 (29,7 %) (95% CI: 15,9-47,0) oproti 10/32 (31,3 %) (95% CI: 16,1-50,0), po snížení dávky: 25/97 (25,8 %) (95% CI: 17,4-35,7) oproti 25/88 (28,8%) (95% CI: 19,3-39,0). V obou skupinách se hranice intervalu spolehlivosti pro pozorovaný výskyt před a po snížení dávky překrývají.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Tenekteplasa je intravenózně podávaný rekombinantní protein, který aktivuje plazminogen. Po podání intravenózního bolu 30 mg tenekteplasy u pacientů s akutním infarktem myokardu byla úvodní stanovená plazmatická koncentrace tenekteplasy $6,45 \pm 3,60 \mu\text{g/ml}$ (průměr \pm SD). Distribuční fáze představuje 31 % \pm 22 % až 69 % \pm 15 % (průměr \pm SD) celkové AUC po podání dávek v rozsahu 5 až 50 mg.

Údaje týkající se tkáňové distribuce a vylučování byly získány ve studiích s radioaktivně značenou tenekteplasy u potkanů. Hlavním orgánem, do kterého je tenekteplasa distribuována, jsou játra. Není známo, zda a v jakém rozsahu se tenekteplasa váže na proteiny plazmy u lidí. Střední pobytový čas (MRT) v těle je přibližně 1 hodina a průměrný (\pm SD) distribuční objem v ustáleném stavu (V_{ss}) se pohyboval v rozsahu $6,3 \pm 2$ litru do 15 ± 7 litru.

Biotransformace

Tenekteplasa je z oběhu odbourávána vazbou na specifické receptory v játrech a následným katabolismem na malé peptidy. Vazba na jaterní receptory je však oproti přirozenému t-PA snižena, což vede k prodloužení poločasu.

Eliminace

Po jednorázovém intravenózním bolusu ve formě injekce tenekteplasy u pacientů s akutním infarktem myokardu vykazuje antigen tenekteplasy bifazickou eliminaci z plazmy. V terapeutickém rozmezí není clearance tenekteplasy závislá na dávce. Iničiální dominantní poločas trvá $24 \pm 5,5$ min (průměr \pm SD), což je 5x déle než u přirozeného t-PA. Terminální poločas je 129 ± 87 min, a plazmatická clearance je 119 ± 49 ml/min.

Zvýšení tělesné hmotnosti vedlo k mírnému nárůstu clearance tenekteplasy, zvýšení věku vedlo k mírnému poklesu clearance. U žen je clearance obecně mírně nižší než u mužů, což lze vysvětlit obecně nižší tělesnou hmotností žen.

Linearita/nelinearita

Analýza linearity dávky na podkladě AUC naznačila, že tenekteplasa vykazuje nelineární farmakokinetiku ve zkoumaném dávkovém rozmezí, tj. 5 až 50 mg.

Porucha funkce ledvin a jater

Protože eliminace tenekteplasy probíhá cestou jater, neočekává se, že porucha funkce ledvin ovlivní farmakokinetiku tenekteplasy. To je též podpořeno údaji získanými u zvířat. Vliv poruchy funkce ledvin a jater na farmakokinetiku tenekteplasy ale nebyl u lidí specificky zkoumán. Z tohoto důvodu neexistuje žádné doporučení pro úpravu dávky tenekteplasy u pacientů s poruchou funkce jater a závažnou poruchou funkce ledvin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Intravenózní podání jedné dávky u potkanů, králíků a psů vyvolalo pouze na dávce závislé a reverzibilní změny koagulačních parametrů se vznikem lokálního krvácení v místě vpichu injekce, což bylo považováno za důsledek farmakodynamického účinku tenekteplasy. Studie toxicity po opakovaném podání u potkanů a psů potvrdily výše zmíněná pozorování, ale trvání studií bylo limitováno na dobu dvou týdnů vzhledem k tomu, že došlo k tvorbě protilátek proti proteinu tenekteplasy humánního původu, které vedly k projevům anafylaxe.

Farmakologická data bezpečnosti u opic cynomolgus ukázala pokles krevního tlaku následovaný změnami EKG, k čemuž docházelo při expozicích, které byly významně vyšší než v klinice.

S ohledem na indikaci a podávání jednorázové dávky u lidí bylo testování reprodukční toxicity omezeno na studie embryotoxicity u králíků, kteří jsou citlivým druhem. Tenekteplasa vedla k abortům během středního embryonálního období. Pokud byla tenekteplasa podávána během středního a pozdního embryonálního období, docházelo u samic následující den po podání první dávky k vaginálnímu krvácení. Sekundární mortalita byla pozorována o 1-2 dny později. Toxikologické údaje vztahující se k fetálnímu období nejsou dostupné.

Mutagenita a kancerogenita se u této třídy rekombinantních proteinů nepředpokládá a testování genotoxicity a kancerogenity nebylo nutné.

Po intravenózním, intraarteriálním nebo paravenózním podání finální formy tenekteplasy nebyla pozorována žádná lokální podráždění krevních cév.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Arginin
Koncentrovaná kyselina fosforečná
Polysorbát 20
Stopový zbytek z výrobního procesu: gentamicin

Rozpouštědlo

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Metalyse je nekompatibilní s infuzními roztoky glukózy.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti prodáváného zabaleného přípravku

2 roky

Rekonstituovaný injekční roztok

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2-8°C a 8 hodin při teplotě 30°C.

Z mikrobiologického hlediska je nutno rekonstituovaný roztok použít ihned. Pokud není podán okamžitě, jsou čas a podmínky pro uchovávání před podáním na zodpovědnosti připravující osoby a za normálních podmínek by neměly přesáhnout 24 hodin při teplotě 2-8°C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

20 ml skleněná injekční lahvička typu I s potahovanou (B2-42) šedou pryžovou zátkou a odklápěcím víčkem obsahující prášek pro injekční roztok. Jedna injekční lahvička obsahuje 40 mg tenekteplasy.

10 ml plastová předplněná injekční stříkačka obsahující 8 ml rozpouštědla.

Sterilní adaptér lahvičky.

Sterilní jehla pro jednorázové použití.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Metalyse se připravuje přidáním veškerého objemu vody na injekci z předplněné injekční stříkačky do injekční lahvičky obsahující prášek pro injekční roztok.

1. Ujistěte se, že byla vybrána lahvička přípravku Metalyse o takové síle, která odpovídá tělesné hmotnosti pacienta.

Hmotnostní kategorie pacienta (kg)	Objem připraveného roztoku (ml)	Tenekteplasa (U)	Tenekteplasa (mg)
< 60	6	6 000	30
≥ 60 až < 70	7	7 000	35
≥ 70 až < 80	8	8 000	40
≥ 80 až < 90	9	9 000	45
≥ 90	10	10 000	50

2. Zkontrolujte, zda je víčko lahvičky neporušené.
3. Odstraňte víčko injekční lahvičky.
4. Odstraňte kryt hrotu injekční stříkačky. Potom ihned zašroubujte předplněnou injekční stříkačku k adaptéru a pronikněte hrotem adaptéru skrz střed zátky injekční lahvičky.
5. Přidávejte vodu na injekci pomalým stlačením pístu injekční stříkačky tak, aby nedošlo ke zpěnění roztoku.
6. Rozpouštějte pomalým kroužením.
7. Vzniklý roztok je bezbarvý, až slabě žlutý, a čirý. Podán smí být pouze čirý roztok bez částic.
8. Těsně před aplikací roztoku převratte lahvičku se stále připojenou injekční stříkačkou tak, aby byla stříkačka pod lahvičkou.
9. Do injekční stříkačky natáhněte odpovídající objem připraveného roztoku Metalyse, určený podle tělesné hmotnosti pacienta.
10. Odpojte injekční stříkačku od adaptéru lahvičky.
11. Metalyse musí být pacientovi aplikována intravenózně přibližně do 10 sekund. Nesmí být podávána současně s roztokem glukózy.
12. Nepoužitý roztok musí být znehodnocen.

Rozpouštění může být alternativně provedeno přiloženou jehlou.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/00/169/005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. února 2001

Datum posledního prodloužení registrace: 23. února 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

10/2017

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.