

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Metalyse 8 000 единици (40 mg) прах и разтворител за инжекционен разтвор
Metalyse 10 000 единици (50 mg) прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Metalyse 8 000 единици (40 mg) прах и разтворител за инжекционен разтвор
Всеки флакон съдържа 8 000 единици (40 mg) тенектеплазе (tenecteplase).
Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 8 ml разтворител.

Metalyse 10 000 единици (50 mg) прах и разтворител за инжекционен разтвор
Всеки флакон съдържа 10 000 единици (50 mg) тенектеплазе (tenecteplase).
Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 10 ml разтворител.

Реконституираният разтвор съдържа 1 000 единици (5 mg) тенектеплазе в 1 ml.

Активността на тенектеплазе се изразява в единици (U) чрез използването на референтен стандарт, който е специфичен за тенектеплазе и не е сравним с единиците, използвани за другите тромболитици.

Тенектеплазе е фибрин-специфичен плазминогенен активатор, който се получава от клетъчна линия от овариални клетки на китайски хамстер чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всеки флакон 40 mg съдържа 3,2 mg полисорбат 20 (E 432).

Всеки флакон 50 mg съдържа 4,0 mg полисорбат 20 (E 432).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прахът е бял до почти бял на цвят.
Разтворителят е бистър и безцветен.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Metalyse е показан при възрастни за тромболитично лечение на подозиран инфаркт на миокарда с персистираща ST-елевация или новопоявил се ляв бедрен блок, в рамките на 6 часа от появата на симптомите на остър инфаркт на миокарда (ОИМ).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Metalyse трябва да се предписва от лекар, който има опит в лечението с тромболитици и който разполага с апаратура за проследяване на това лечение.

Лечението с Metalyse трябва да започне възможно най-рано след появата на симптомите.

Лекарственият продукт, съдържащ теноктеплазе с подходящото количество на активното вещество, трябва да бъде избран внимателно и съобразно показанието. Лекарствените продукти по 40 mg и 50 mg са предназначени за употреба само в случай на остър инфаркт на миокарда.

Metalyse трябва да се прилага според телесното тегло, като максималната доза е 10 000 единици (50 mg теноктеплазе). Обемът, необходим за прилагане на точната доза може да се изчисли по следната схема:

Телесно тегло на пациента (kg)	Теноктеплазе (U)	Теноктеплазе (mg)	Съответен обем на реконституирания разтвор (ml)
< 60	6 000	30	6
≥ 60 до < 70	7 000	35	7
≥ 70 до < 80	8 000	40	8
≥ 80 до < 90	9 000	45	9
≥ 90	10 000	50	10

За повече информация вижте точка 6.6: Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Старческа възраст (≥ 75 години)

Metalyse трябва да се прилага с особено внимание при пациенти в старческа възраст (≥ 75 години) поради по-високия риск от кървене (вж. информацията за кървене в точка 4.4 и за проучване STREAM в точка 5.1).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Metalyse при деца (под 18 години) не са установени. Липсват данни.

Допълнително лечение

Антитромботично допълнително лечение с тромбоцитни антиагреганти и антикоагуланти трябва да се прилага според съответните настоящи препоръки за лечение на пациенти с инфаркт на миокарда с ST-елевация.

За информация относно коронарна интервенция вижте точка 4.4.

В клинични проучвания с Metalyse като допълнително антитромботично лечение са използвани нефракциониран хепарин и еноксапарин.

Ацетилсалицилова киселина трябва да се приложи възможно най-скоро след появата на симптомите и да продължи като пожизнено лечение, ако няма противопоказания.

Начин на приложение

Реконституираният разтвор трябва да се прилага интравенозно и да се използва незабавно. Реконституираният разтвор е бистър и безцветен до бледо жълт разтвор.

Необходимата доза трябва да се приложи като единична интравенозна болус инжекция за приблизително 10 секунди.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към гентамицин (остатъчни следи от производствения процес). Ако независимо от това лечението с Metalyse се счита за необходимо, съответното оборудване за реанимация трябва да бъде незабавно достъпно в случай на нужда.

Освен това тъй като лечението с тромболитици е свързано с по-висок риск от кървене, Metalyse е противопоказан в следните случаи:

- значително нарушение, свързано с кървене, както настоящо, така и в предходните 6 месеца
- пациенти, получаващи ефективно перорално лечение с антикоагуланти (например антагонисти на витамин К с INR > 1,3) (вж. точка 4.4, подточка „Кървене”)
- анамнеза за увреждане на централната нервна система (т.е. неоплазма, аневризма, интракраниална или спинална операция)
- известна хеморагична диатеза
- тежка неконтролирана хипертония (вж. точка 4.4)
- голяма операция, биопсия на паренхимен орган или значителна травма в последните 2 месеца (това включва каквато и да е травма, свързана с настоящия ОИМ)
- скорошна травма на главата или черепа
- бактериален ендокардит, перикардит
- остър панкреатит
- тежка чернодробна дисфункция, включително чернодробна недостатъчност, цироза, портална хипертония (варици на хранопровода) и активен хепатит
- активно улцерозно стомашно-чревно заболяване
- известна артериална аневризма и/или артериална/венозна малформация
- неоплазма с повишен риск от кървене
- известна анамнеза за хеморагичен инсулт или инсулт с неизвестен произход
- известна анамнеза за исхемичен инсулт или преходна исхемична атака в предходните 6 месеца
- деменция

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Коронарна интервенция

Тенектеплазе не трябва да се прилага, ако е планирана първична перкутанна коронарна интервенция (ПКИ), според съответните настоящи препоръки за лечение (вж. точка 5.1, проучване ASSENT-4).

Пациентите, които не могат да бъдат подложени на първична ПКИ в рамките на един час, съгласно препоръките за лечение, и получават тенектеплазе като първично лечение при коронарна реканализация, трябва незабавно да бъдат прехвърлени към отделение за коронарна интервенция за извършване на ангиография и навременна спомагателна коронарна интервенция в рамките на 6-24 часа или по-рано, според медицинските показания (вж. точка 5.1, проучване STREAM).

Кървене

Най-често срещаното усложнение по време на лечението с тенектеплазе е кървенето. Съпътстващата употреба на хепаринова антикоагулация може да допринесе за кървенето. Тъй

като по време на терапията с теноктеплазе фибринът се лизира, може да възникне кървене от мястото на скорошно пунктиране. По тази причина лечението с тромболитици изисква да се отдели внимание на всички възможни места на кървене (включително места на въвеждане на катетри, места на артериално и венозно пунктиране, срезни места и места на инжектиране). По време на лечението с теноктеплазе трябва да се избягва използването на твърди катетри, както и интрамускулно инжектиране и неналежащи манипулации върху пациента.

Най-често се наблюдава кръвоизлив от мястото на инжектиране и по-рядко от урогениталния тракт и венците.

В случай на сериозно кървене, особено мозъчен кръвоизлив, съпътстващото приложение на хепарин трябва незабавно да се прекрати. Ако в рамките на 4 часа преди началото на кървенето е приложен хепарин, трябва да се обмисли приложение на протамин. При малкото пациенти, които не се повлияват от тези консервативни мерки, може да е подходяща употребата на трансфузионни продукти. Може да се направи трансфузия на криопреципитат, прясно замразена плазма и тромбоцитна маса, като след всяко приложение се прави проследяване на клиничните и лабораторните показатели. При инфузия на криопреципитат се цели постигане на ниво на фибриноген 1 g/l. Като последна алтернатива могат да се приложат антифибринолитични средства. При следните състояния рискът от терапията с теноктеплазе може да се повиши и трябва да бъде съпоставен с очакваните ползи:

- систолно кръвно налягане > 160 mm Hg, вижте точка 4.3
- скорошно кървене от стомашно-чревния или генитоуринарния тракт (през последните 10 дни)
- скорошна интрамускулна инжекция или малки скорошни травми, пункция на големи съдове
- напреднала възраст, т.е. пациенти на 75 и повече години
- телесно тегло < 50 kg
- пациенти, приемащи перорални антикоагуланти: Употребата на Metalyse може да се обсъди, когато дозирането или времето от последния прием на антикоагулантната терапия правят остатъчната ефикасност малко вероятна и ако подходящия(те) тест(ове) за антикоагулантна активност на засегнатите продукти не показват клинично значима активност по отношение на коагулационната система (например $INR \leq 1,3$ за антагонисти на витамин К или друг(и) подходящ(и) тест(ове) за други перорални антикоагуланти са под горната граница на нормата)
- продължителна (> 2 минути) или травматична кардиопулмонална реанимация, или сърдечен масаж

Аритмии

Коронарната тромболиза може да доведе до аритмии, свързани с реперфузията. Реперфузионните аритмии могат да доведат до сърдечен арест, да бъдат животозастрашаващи и да изискват провеждането на конвенционално антиаритмично лечение. Препоръчително е, когато се прилага теноктеплазе, да се осигури възможност за провеждане на антиаритмична терапия (пейсмейкър, дефибрилатор), в случай че възникнат брадикардия и/или камерна тахиаритмия.

GPIIb/IIIa антагонисти

Съпътстващата употреба на GPIIb/IIIa антагонисти повишава риска от кървене.

Тромбоемболизъм

Употребата на Metalyse може да повиши риска от поява на тромбоемболични събития при пациенти със съществуващи тромби, напр. тромб в лявата половина на сърцето (митрална стеноза или предсърдно мъждене и т.н.).

Свръхчувствителност/повторно приложение

След лечение не е наблюдавано трайно образуване на антитела към молекулата на тенектеплазе. Все пак няма систематичен опит с повторното приложение на тенектеплазе. Необходимо е повишено внимание при приложение на тенектеплазе при лица с известна свръхчувствителност (различна от анафилактична реакция) към активното вещество, към някое от помощните вещества или към гентамицин (остатъчни следи от производствения процес). Ако възникне анафилactoидна реакция, инжектирането трябва да се спре незабавно и да се започне подходящо лечение. При всички случаи, тенектеплазе не трябва да се прилага повторно, преди да се направи оценка на хемостатичните фактори като фибриноген, плазминоген и алфа2-антиплазмин.

Педиатрична популация

Metalyse не се препоръчва за употреба при деца (под 18 години) поради липса на данни за безопасността и ефикасността.

Metalyse съдържа полисорбат 20

Това лекарство съдържа 3,2 mg или 4,0 mg полисорбат 20 съответно във всеки флакон 40 mg или 50 mg. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани специални проучвания за взаимодействията на тенектеплазе с лекарствени продукти, често използвани при пациенти с ОИМ. Въпреки това, анализът на данните от повече от 12 000 пациенти, лекувани по време на фаза I, II и III не показва клинично значими взаимодействия с лекарствени продукти, често използвани при пациенти с ОИМ и едновременно прилагани с тенектеплазе.

Лекарства, повлияващи коагулацията/функцията на тромбоцитите

Лекарствените продукти, които повлияват коагулацията или тези, променящи функцията на тромбоцитите (например тиклопидин, клопидогрел, LMWH), могат да повишат риска от кървене преди, по време на и след лечението с тенектеплазе.

Съпътстващата употреба на GРІІb/ІІІа антагонисти повишава риска от кървене.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на Metalyse при бременни жени.

Неклиничните данни от проучвания с тенектеплазе показват кървене с вторична смъртност на майките, дължащи се на известната фармакологична активност на активното вещество, както и няколко случая на аборт и резорбция на фетуса (ефектите са наблюдавани само при многократно прилагане).

Тенектеплазе не се счита за тератогенен (вж. точка 5.3).

По време на бременност трябва да се прецени ползата от лечението спрямо потенциалния риск.

Кърмене

Не е известно дали тенектеплазе се екскретира в кърмата.

Трябва да се внимава, когато Metalyse се прилага на кърмачка, и трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето в рамките на първите 24 часа след приложението на Metalyse.

Фертилитет

Липсват данни както от клинични, така и от неклинични проучвания на фертилитета с тенектеплазе (Metalyse).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Кръвоизливът е много честа нежелана реакция, свързана с употребата на тенектеплазе. Видът на кръвоизлива е предимно повърхностен, обикновено на мястото на инжектиране. Екхимози са наблюдавани често, но обикновено не изискват специфична терапия. Съобщават се случаи на смърт и трайно инвалидизиране при пациенти, които са претърпели мозъчен инсулт (включително интракраниално кървене) и други сериозни епизоди на кървене.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Изброените по-долу нежелани реакции са класифицирани по честота и системо-органен клас. Групирането по честота е определено съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1 показва честотата на нежеланите реакции.

Системо-органен клас	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	
Редки	Анафилактоидна реакция (включително обрив, уртикария, бронхоспазм, ларингеален оток)
Нарушения на нервната система	
Нечести	Интракраниален кръвоизлив (като мозъчен кръвоизлив, мозъчен хематом, хеморагичен инсулт, инсулт с хеморагична трансформация, интракраниален хематом, субарахноидален кръвоизлив), включително свързани симптоми като сомнолентност, афазия, хемипареза, конвулсии
Нарушения на очите	
Нечести	Очен кръвоизлив
Сърдечни нарушения	
Нечести	Реперфузионни аритмии (като асистолия, акцелерирана идиовентрикуларна аритмия, аритмия, екстрасистоли, предсърдно мъждене, атриовентрикуларен блок от първа степен до пълен, брадикардия, тахикардия, камерна аритмия, камерно мъждене, камерна тахикардия), които са в тясна времева връзка с лечението с тенектеплазе.
Редки	Перикарден кръвоизлив
Съдови нарушения	
Много чести	Кръвоизлив
Редки	Емболия (тромботична емболизация)

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	Епистаксис
Редки	Белодробен кръвоизлив
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Стомашно-чревен кръвоизлив (като стомашен кръвоизлив, кръвоизлив от язва на стомаха, ректален кръвоизлив, хематемеза, мелена, кръвоизлив от устата)
Нечести	Ретроперитонеален кръвоизлив (като ретроперитонеален хематом)
С неизвестна честота	Гадене, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Екхимоза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	Урогенитален кръвоизлив (като хематурия, кръвоизлив в уринарния тракт)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Кръвоизлив на мястото на инжектиране, кръвоизлив на мястото на пунктиране
Изследвания	
Редки	Понижено кръвно налягане
С неизвестна честота	Повишена телесна температура
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
С неизвестна честота	Масна емболия, която може да доведе до съответни последици в засегнатите органи

Както при други тромболитични средства, следните събития се съобщават като последствие от инфаркт на миокарда и/или прилагането на тромболитик:

- много чести: хипотония, нарушения в сърдечния ритъм и честота, стенокардия
- чести: рекурентна исхемия, сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда, кардиогенен шок, перикардит, белодробен оток
- нечести: сърдечен арест, недостатъчност на митралната клапа, перикарден излив, венозна тромбоза, сърдечна тампонада, руптура на миокарда
- редки: белодробна емболия

Тези сърдечносъдови събития могат да бъдат животозастрашаващи и да доведат до смърт.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Симптоми

В случай на предозиране може да има повишен риск от кървене.

Терапия

В случай на тежко и продължително кървене може да се обсъди заместителна терапия (плазма, тромбоцити), вижте също точка 4.4.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, ензими; АТС код: B01AD11

Механизъм на действие

Тенектеплазе е рекомбинантен фибрин-специфичен активатор на плазминогена, който е получен от естествен t-PA чрез модификации на протеиновата структура на три места. Той се свързва с фибриновия компонент на тромба (кръвен съсирек) и селективно конвертира свързания с тромба плазминоген до плазмин, който разгражда фибриновия матрикс на тромба. Тенектеплазе има по-висока специфичност към фибрин и по-голяма резистентност към инактивиране от ендогенния му инхибитор (PAI-1) в сравнение с естествения t-PA.

Фармакодинамични ефекти

След приложение на тенектеплазе се наблюдава дозозависима консумация на α 2-антиплазмин (инхибитор на плазмина в течната фаза) с последващо повишаване на нивото на системното образуване на плазмин. Това отговаря на очаквания ефект от активирането на плазминогена. В сравнителните проучвания при пациенти, лекувани с максимална доза тенектеплазе (10 000 U, съответстващи на 50 mg), се наблюдава по-малко от 15% намаление на фибриногена и по-малко от 25% намаление на плазминогена, докато алтеплазе води до приблизително 50% намаление на нивата на фибриноген и плазминоген. В рамките на 30 дни не се установява клинично значимо образуване на антитела.

Клинична ефикасност и безопасност

Данните за проходимостта от ангиографските проучвания във фаза I и II предполагат, че тенектеплазе, приложен като единична интравенозна болус инжекция, е ефективен за разтварянето на кръвните съсиреци в свързаната с инфаркта артерия на пациенти с ОИМ, като ефектът зависи от дозата.

ASSENT-2

Едно мащабно проучване на смъртността (ASSENT-2) при приблизително 17 000 пациенти показва, че тенектеплазе е терапевтично еквивалентен на алтеплазе за редуциране на смъртността (6,2% за двете лечения, след 30 дни, горна граница на 95%-ния CI за коефициента на относителен риск 1,124) и че употребата на тенектеплазе е свързана със статистически значимо по-ниска честота на извънчерепно кръвене (26,4% спрямо 28,9%, $p = 0,0003$). Това означава статистически значимо по-ниска необходимост от трансфузии (4,3% спрямо 5,5%, $p = 0,0002$). Интракраниален кръвоизлив възниква с честота 0,93% спрямо 0,94% съответно при тенектеплазе и алтеплазе.

Коронарната проходимост и ограничените данни за клиничния изход показват, че пациентите с ОИМ са лекувани успешно в периода след 6-ия час от появата на симптомите.

ASSENT-4

Проучването ASSENT-4 PCI е предназначено да покаже дали при 4 000 пациенти с обширен инфаркт на миокарда предхождащо лечение с пълна доза тенектеплазе и съпътстваща единична болус инжекция с до 4 000 IU нефракциониран хепарин, приложени преди извършването на първична ПКИ в рамките на 60 до 180 минути, води до по-добри крайни резултати в сравнение със самостоятелното провеждане на първична ПКИ. Проучването е преждевременно прекратено при достигане на 1 667 рандомизирани пациенти поради значимо по-високата смъртност при групата с улеснена ПКИ, приемаща тенектеплазе. Честотата на възникване на първичната крайна точка, съставена от смърт или кардиогенен шок, или застойна сърдечна недостатъчност в рамките на 90 дни, е значимо по-висока при групата, подложена на проучвания режим с тенектеплазе, последван от рутинна незабавна ПКИ: 18,6% (151/810) в

сравнение с 13,4% (110/819) в групата само с ПКИ, $p = 0,0045$. Тази значима разлика между групите по отношение на първичната крайна точка на 90-ия ден вече е била налична вътреболнично и на 30-ия ден.

Числено всички от компонентите на клиничната съставна крайна точка са в полза на режима само с ПКИ: съответно смърт: 6,7% спрямо 4,9% $p = 0,14$; кардиогенен шок: 6,3% спрямо 4,8% $p = 0,19$; застойна сърдечна недостатъчност: 12,0% спрямо 9,2% $p = 0,06$. Вторичните крайни точки повторен инфаркт и повторна реваскуларизация на таргетния съд са значително по-високи при групата с предхождащо лечение с теноктеплазе: повторен инфаркт: 6,1% спрямо 3,7% $p = 0,0279$; повторна реваскуларизация на таргетния съд: 6,6% спрямо 3,4% $p = 0,0041$. Следните нежелани събития са възникнали по-често при приложение на теноктеплазе преди ПКИ: интракраниален кръвоизлив: 1% спрямо 0% $p = 0,0037$; инсулт: 1,8% спрямо 0% $p < 0,0001$; големи кръвоизливи: 5,6% спрямо 4,4% $p = 0,3118$; малки кръвоизливи: 25,3% спрямо 19,0% $p = 0,0021$; необходимост от провеждането на кръвна трансфузия: 6,2% спрямо 4,2% $p = 0,0873$; внезапно запушване на кръвоносен съд: 1,9% спрямо 0,1% $p = 0,0001$.

Проучване STREAM

Проучването STREAM е предназначено да оцени ефикасността и безопасността на фармакоинвазивния подход спрямо подхода, включващ стандартна първична ПКИ при пациенти, претърпели остър инфаркт на миокарда с ST-елевация в рамките на 3 часа от началото на симптомите, при които не е било възможно да бъде направена първична ПКИ в рамките на един час от първия медицински контакт. Фармакоинвазивният подход се състои в ранно фибринолитично лечение с болус инжекция с теноктеплазе и допълнително антитромботично и антикоагулантно лечение, последвано от ангиография в рамките на 6-24 часа или спасителна коронарна интервенция.

Изследваната популация се състои от 1 892 пациенти, рандомизирани чрез интерактивна система за гласов отговор. Първичната крайна точка, съставена от смърт или кардиогенен шок, или застойна сърдечна недостатъчност, или повторен инфаркт в рамките на 30 дни, е наблюдавана при 12,4% (116/939) от групата на фармакоинвазивно лечение спрямо 14,3% (135/943) от групата с първична ПКИ (относителен риск 0,86 (0,68-1,09)).

Отделните компоненти на първичната съставна крайна точка, съответно при фармакоинвазивния подход спрямо първична ПКИ, са наблюдавани със следните честоти:

	Фармакоинвазивен подход (n = 944)	Първична ПКИ (n = 948)	p
Съставна крайна точка – смърт, шок, застойна сърдечна недостатъчност, повторен инфаркт	116/939 (12,4%)	135/943 (14,3%)	0,21
Смърт поради всякаква причина	43/939 (4,6%)	42/946 (4,4%)	0,88
Кардиогенен шок	41/939 (4,4%)	56/944 (5,9%)	0,13
Застойна сърдечна недостатъчност	57/939 (6,1%)	72/943 (7,6%)	0,18
Повторен инфаркт	23/938 (2,5%)	21/944 (2,2%)	0,74
Сърдечна смърт	31/939 (3,3%)	32/946 (3,4%)	0,92

Наблюдаваните честоти на големи и малки неинтракраниални кръвоизливи са сходни в двете групи:

	Фармакоинвазивен подход (n = 944)	Първична ПКИ (n = 948)	p
Голям неинтракраниален кръвоизлив	61/939 (6,5%)	45/944 (4,8%)	0,11
Малък неинтракраниален кръвоизлив	205/939 (21,8%)	191/944 (20,2%)	0,40

Честота общо на мозъчни инсулти и на интракраниален кръвоизлив

	Фармакоинвазивен подход (n = 944)	Първична ПКИ (n = 948)	p
Общо мозъчни инсулти (всички типове)	15/939 (1,6%)	5/946 (0,5%)	0,03*
Интракраниален кръвоизлив	9/939 (0,96%)	2/946 (0,21%)	0,04**
Интракраниален кръвоизлив след протоколирана промяна на дозата наполовина при пациенти ≥ 75 години:	4/747 (0,5%)	2/758 (0,3%)	0,45

* честотата в двете групи е очакваната при пациентите в проучването STEMI, лекувани с фибринолитичи или първична ПКИ (както е наблюдавано в предишни проучвания).

** честотата при фармакоинвазивната група е очакваната при фибринолиза с тенектеплазе (както е наблюдавано в предишни проучвания).

След намаляване на дозата на тенектеплазе наполовина при пациентите на възраст ≥ 75 години не са наблюдавани други случаи на интракраниален кръвоизлив (0 от 97 пациенти) (95% CI: 0,0-3,7) спрямо 8,1% (3 от 37 пациенти) (95% CI: 1,7-21,9) преди понижаването на дозата. Границите на доверителния интервал на честотите на събитията, наблюдавани преди и след понижаване на дозата, се припокриват.

При пациенти ≥ 75 години, наблюдаваната честота на първичната съставна крайна точка за ефикасност при фармакоинвазивния подход и първичната ПКИ са, както следва: преди понижаване на дозата 11/37 (29,7%) (95% CI: 15,9-47,0) спрямо 10/32 (31,3%) (95% CI: 16,1-50,0), след намаляване на дозата: 25/97 (25,8%) (95% CI: 17,4-35,7) спрямо 25/88 (28,8%) (95% CI: 19,3-39,0). В двете групи границите на доверителния интервал на честотите на събитията, наблюдавани преди и след понижаване на дозите, се припокриват.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

Тенектеплазе е рекомбинантен протеин за интравенозно приложение, който активира плазминогена.

След интравенозно приложение на болус доза 30 mg тенектеплазе при пациенти с остър инфаркт на миокарда първоначално изчислената плазмена концентрация на тенектеплазе е $6,45 \pm 3,60 \mu\text{g/ml}$ (средно $\pm$ SD). Фазата на разпределение е $31\% \pm 22\%$ до $69\% \pm 15\%$ (средно $\pm$ SD) от общата площ под кривата (AUC) след приложение на дози от 5 до 50 mg.

Данните за разпределението в тъканите са получени от проучвания с радиоактивно маркиран тенектеплазе при плъхове. Основният орган, до който се разпределя тенектеплазе, е черния дроб. Не е ясно дали и до каква степен тенектеплазе се свързва с плазмените протеини при хора. Средното остатъчно време (mean residence time, MRT) в тялото е приблизително 1 h, а средният ($\pm$ SD) обем на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}) варира от $6,3 \pm 2$ l до 15 ± 7 l.

Биотрансформация

Тенектеплазе се извежда от циркулацията чрез свързване със специфични рецептори в черния дроб, което е последвано от разграждането му до малки пептиди. Свързването с чернодробните рецептори обаче е по-слабо в сравнение с това на естествения t-PA, което води до удължен полуживот.

Елиминиране

След единична интравенозна болус инжекция с тенектеплазе при пациенти с остър инфаркт на миокарда тенектеплазе антигенът има двуфазно елиминиране от плазмата. Клирънсът на

тенектеплазе в терапевтичния дозов диапазон не зависи от дозата. Началният доминантен полуживот е $24 \pm 5,5$ (средна стойност $\pm$ SD) min, който е 5 пъти по-дълъг от този на естествения t-РА. Терминалният полуживот е 129 ± 87 min, а плазменият клирънс е 119 ± 49 ml/min.

Повишеното телесно тегло води до умерено повишаване на клирънса на тenekтеплазе, а увеличаването на възрастта – до леко намаляване. Жените като цяло имат по-нисък клирънс от мъжете, но това може да се обясни с обикновено по-ниското им телесно тегло.

Линейност/нелинейност

Анализът на линейността в зависимост от дозата въз основа на AUC предполага, че тenekтеплазе има нелинейна фармакокинетика в изследвания дозов диапазон, т.е. от 5 до 50 mg.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Тъй като тenekтеплазе се елиминира през черния дроб, не се очаква бъбречната дисфункция да окаже влияние на фармакокинетиката на тenekтеплазе. Това се подкрепя и от данните от проучванията при животни. Въпреки това ефектът на бъбречната и чернодробната дисфункция върху фармакокинетиката на тenekтеплазе при хора не е специално изследван. Следователно не могат да бъдат дадени препоръки за коригиране дозата на тenekтеплазе при пациенти с чернодробна и тежка бъбречна недостатъчност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Интравенозното приложение на единична доза при плъхове, зайци и кучета води само до дозозависими и обратими промени в параметрите на коагулацията с локален кръвоизлив на мястото на инжектиране, който се счита за следствие от фармакодинамичния ефект на тenekтеплазе. Проучванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове и кучета потвърждават гореспоменатите наблюдения, но продължителността на проучванията е ограничена до две седмици поради образуване на антитела към човешкия протеин тenekтеплазе, което води до анафилаксия.

Фармакологичните данни за безопасност при дългоопашати макаци разкриват редукция на кръвното налягане, последвана от промени в ЕКГ, но тези ефекти възникват при експозиции, значително по-високи от клиничната експозиция.

Проучванията за репродуктивна токсичност, с оглед на показанието и приложението на единична доза при хора, са ограничени до едно проучване за ембриотоксичност при зайци, които са чувствителен вид. Тenekтеплазе предизвиква смърт на цялото котило в средата на ембрионалния период. Когато тenekтеплазе се прилага при бременни животни в средата или в края на ембрионалния период е наблюдавано вагинално кървене на следващия ден след първата доза. Вторична смъртност е наблюдавана 1-2 дни по-късно. Липсват данни за приложение през феталния период.

За този клас рекомбинантни протеини не се очаква да са мутагенни или канцерогенни и не е необходимо провеждането на проучвания за генотоксичност и канцерогенност.

След интравенозно, интраартериално или паравенозно приложение на крайния състав на тenekтеплазе не е наблюдавано локално възпаление на кръвоносния съд.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Аргинин

Концентрирана фосфорна киселина (Е 338)

Полисорбат 20 (Е 432)

Остатъчни следи от производствения процес: гентамицин

Разтворител

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Metalyse е несъвместим с инфузионни разтвори на глюкоза.

6.3 Срок на годност

Срок на годност, както е опакован за продажба

3 години

Реконституиран разтвор

Химичната и физичната стабилност в периода на използване е доказана за 24 часа при температура 2-8 °С и за 8 часа при температура 30 °С.

От микробиологична гледна точка реконституираният разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето на съхранение в периода на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при температура 2-8 °С.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30 °С. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на реконституирания лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Metalyse 8 000 единици (40 mg) прах и разтворител за инжекционен разтвор

Флакон 20 ml от стъкло тип I със сива гумена запушалка със силиконово покритие и сваляща се капачка, напълнен с прах за инжекционен разтвор. Всеки флакон съдържа 40 mg тенектеплазе. Пластмасова предварително напълнена спринцовка 10 ml с 8 ml разтворител. Стерилен адаптор за флакон.

Metalyse 10 000 единици (50 mg) прах и разтворител за инжекционен разтвор

Флакон 20 ml от стъкло тип I със сива гумена запушалка със силиконово покритие и сваляща се капачка, напълнен с прах за инжекционен разтвор. Всеки флакон съдържа 50 mg тенектеплазе. Пластмасова предварително напълнена спринцовка 10 ml с 10 ml разтворител. Стерилен адаптор за флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Metalyse се реконституира чрез добавяне на цялото количество разтворител от предварително напълнената спринцовка във флакона, съдържащ праха за инжекционен разтвор.

1. Убедете се, че сте избрали флакон с подходящия обем според телесното тегло на пациента.

Телесно тегло на пациента (kg)	Обем на реконституирания разтвор (ml)	Тенектеплазе (U)	Тенектеплазе (mg)
< 60	6	6 000	30
≥ 60 до < 70	7	7 000	35
≥ 70 до < 80	8	8 000	40
≥ 80 до < 90	9	9 000	45
≥ 90	10	10 000	50

2. Проверете дали не е нарушена целостта на капачката на флакона.
3. Отстранете свалящата се капачка от флакона.
4. Отворете горната част на адаптора за флакон. Отстранете капачката от върха на предварително напълнената спринцовка с разтворителя. Незабавно завийте плътно предварително напълнената спринцовка върху адаптора за флакон и пробийте запушалката на флакона в средата с шипа на адаптора.
5. Добавете разтворителя във флакона, като натиснете бавно буталото на спринцовката надолу, за да се избегне образуване на пяна.
6. Дръжте спринцовката закрепена към адаптора за флакон и реконституирайте чрез внимателно завъртане.
7. Реконституираният инжекционен разтвор е безцветен до бледожълт, прозрачен разтвор. Трябва да се използва само бистър разтвор без наличие на частици.
8. Непосредствено преди приложението на разтвора обърнете флакона с все още прикачената спринцовка така, че спринцовката да е под него.
9. Изтеглете в спринцовката подходящото количество Metalyse реконституирания разтвор в зависимост от теглото на пациента.
10. Развийте спринцовката от адаптора за флакон
11. Metalyse може да се приложи и през вече съществуващ интравенозен път, който е бил използван само за приложение на разтвор на натриев хлорид 0,9%. В инжекционния разтвор не трябва да се добавя никакъв друг лекарствен продукт.
12. Metalyse трябва да се приложи на пациента интравенозно за около 10 секунди. Не трябва да се прилага в система, чрез която се вливат разтвори, съдържащи глюкоза, тъй като Metalyse е несъвместим с разтвор на глюкоза.
13. Системата трябва да се промие след инжектирането на Metalyse, за да се осъществява правилно доставяне.
14. Неизползваният реконституиран разтвор трябва да се изхвърли.

Като друга възможност реконституирането може да се извърши с игла вместо с включения в комплекта адаптор за флакона.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Metalyse 8 000 единици (40 mg) прах и разтворител за инжекционен разтвор

EU/1/00/169/005

Metalyse 10 000 единици (50 mg) прах и разтворител за инжекционен разтвор

EU/1/00/169/006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23 февруари 2001 г.

Дата на последно подновяване: 23 февруари 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Metalyse 5 000 единици (25 mg) прах за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 5 000 единици (25 mg) тенектеплазе (tenecteplase).

Реконституираният разтвор съдържа 1 000 единици (5 mg) тенектеплазе в 1 ml.

Активността на тенектеплазе се изразява в единици (U) чрез използването на референтен стандарт, който е специфичен за тенектеплазе и не е сравним с единиците, използвани за другите тромболитици.

Тенектеплазе е фибрин-специфичен плазминогенен активатор, който се получава от клетъчна линия от овариални клетки на китайски хамстер чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всеки флакон 25 mg съдържа 2,0 mg полисорбат 20 (E 432).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор

Прахът е бял до почти бял на цвят.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Metalyse е показан при възрастни за тромболитично лечение на остър исхемичен инсулт (ОИИ) в рамките на 4,5 часа след началото на симптомите и след изключване на вероятността за интракраниален кръвоизлив.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Metalyse трябва да се предписва от лекар с опит в невровакуларната грижа и лечението с тромболитици, който разполага с апаратура за проследяване на това лечение.

Лечението с Metalyse трябва да започне възможно най-рано и не по-късно от 4,5 часа след началото на симптомите и след изключване на вероятността за интракраниален кръвоизлив чрез съответната апаратура за образна диагностика. Ефектът от лечението зависи от фактора време, следователно колкото по-рано започне лечението, толкова по-голяма е вероятността за благоприятен изход.

Лекарственият продукт, съдържащ теноктеплазе с подходящото количество на активното вещество, трябва да бъде избран внимателно и съобразно показанието. Лекарственият продукт теноктеплазе от 25 mg е предназначен за употреба само в случай на остър исхемичен инсулт.

Metalyse трябва да се прилага според телесното тегло, като максималната единична доза е 5 000 единици (25 mg теноктеплазе) за показанието остър исхемичен инсулт.

Съотношението полза/риск от лечението с теноктеплазе трябва внимателно да се оцени при пациенти с телесно тегло 50 kg или по-малко поради наличието на ограничен обем данни.

Обемът, необходим за прилагане на точната обща доза може да се изчисли по следната схема:

Телесно тегло на пациента (kg)	Теноктеплазе (U)	Теноктеплазе (mg)	Съответен обем на реконституирания разтвор (ml)
< 60	3 000	15,0	3,0
≥ 60 до < 70	3 500	17,5	3,5
≥ 70 до < 80	4 000	20,0	4,0
≥ 80 до < 90	4 500	22,5	4,5
≥ 90	5 000	25,0	5,0

За повече информация вижте точка 6.6: Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Старческа възраст (> 80 години)

Metalyse трябва да се прилага с особено внимание при пациенти в старческа възраст (> 80 години) поради по-високия риск от кървене (вж. информацията за кървене в точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Metalyse при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Допълнително лечение

Лекарства, повлияващи коагулацията/функцията на тромбоцитите

Безопасността и ефикасността на тази схема със съпътстващо приложение на хепарин или инхибитори на тромбоцитната агрегация, като ацетилсалицилова киселина, през първите 24 часа след лечението с Metalyse не са проучени в достатъчна степен. Следователно през първите 24 часа след лечението с Metalyse трябва да се избягва приложението на интравенозен хепарин или инхибитори на тромбоцитната агрегация, като ацетилсалицилова киселина, поради повишен риск от кръвоизлив.

Ако приемът на хепарин е необходим за други показания, дозата не трябва да превишава 10 000 IU на ден, прилагани подкожно.

Начин на приложение

Реконституираният разтвор трябва да се прилага интравенозно и да се използва незабавно. Реконституираният разтвор е бистър и безцветен до бледо жълт разтвор.

Необходимата доза трябва да се приложи като единична интравенозна болус инжекция за приблизително 5 до 10 секунди.

Флаконите теноктеплазе 40 mg и 50 mg не са предназначени за употреба при остър исхемичен инсулт. За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към гентамицин (остатъчни следи от производствения процес).

Освен това, тъй като лечението с тромболитици е свързано с по-висок риск от кървене, Metalyse е противопоказан в следните случаи:

- значително нарушение, свързано с кървене, както настоящо, така и в предходните 6 месеца
- пациенти, получаващи ефективна антикоагулация (например антагонисти на витамин К с $INR > 1,7$) (вж. точка 4.4, подточка „Кървене”)
- известна анамнеза или съмнение за интракраниален кръвоизлив
- симптоми, предполагащи субарахноидален кръвоизлив, дори при нормални данни от КТ изследване
- тежък инсулт според клинична оценка (напр. $NIHSS > 25$) и/или оценка с подходящи техники за образна диагностика
- остър исхемичен инсулт без инвалидизиращ неврологичен дефицит или симптоми на бързо подобрене преди пристъпване към инжектиране
- анамнеза за увреждане на централната нервна система (т.е. неоплазма, аневризма, интракраниална или спинална операция)
- известна хеморагична диатеза
- тежка неконтролирана артериална хипертония (вж. точка 4.4)
- голяма операция, биопсия на паренхимен орган или значима травма през последните 2 месеца
- скорошна травма на главата или черепа
- бактериален ендокардит, перикардит
- остър панкреатит
- тежка чернодробна дисфункция, включително чернодробна недостатъчност, цироза, портална хипертония (вариси на хранопровода) и активен хепатит
- активно улцерозно стомашно-чревно заболяване
- известна артериална аневризма и/или артериална/венозна малформация
- неоплазма с повишен риск от кървене
- приложение на хепарин през предишните 48 часа и тромбопластиново време от лабораторните изследвания, превишаващо горната граница на нормата
- пациенти с анамнеза за предишен инсулт и съпътстващ диабет
- предишен инсулт през последните 3 месеца
- брой тромбоцити под $100\,000/\text{mm}^3$
- систолно кръвно налягане (КН) $> 185\text{ mmHg}$ или диастолно КН $> 110\text{ mmHg}$, или когато КН не може да се понижи под тези граници след подходящо лечение
- кръвна захар $< 50\text{ mg/dl}$ (вж. точка 4.4) или $> 400\text{ mg/dl}$ ($< 2,8\text{ mM}$ или $> 22,2\text{ mM}$)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тромболитичното лечение изисква подходящо наблюдение. Лечението трябва да се проведе под ръководството и при проследяване от обучени лекари с опит в сферата на невровакуларната помощ и приложението на тромболитични лечения, с апаратурата за наблюдение на това приложение. За проверка на показанието може да се обмисли прилагането на дистанционни диагностични мерки, според случая, вижте точки 4.1 и 4.2.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Кървене

Най-често срещаното усложнение по време на лечението с теноктеплазе е кървенето. Съпътстващата употреба на други активни вещества, повлияващи коагулацията или функцията на тромбоцитите (например хепарин) може да допринесе за кървенето, вижте точки 4.2 и 4.3. Тъй като по време на терапията с теноктеплазе фибринът се лизира, може да възникне кървене от мястото на скорошно пунктиране. По тази причина лечението с тромболитици изисква да се отдели внимание на всички възможни места на кървене (включително места на въвеждане на катетри, места на артериално и венозно пунктиране, срезни места и места на инжектиране). По време на лечението с теноктеплазе трябва да се избягва използването на твърди катетри, както и интрамускулно инжектиране и неналежащи манипулации върху пациента.

В случай на сериозно кървене, особено мозъчен кръвоизлив, съпътстващото приложение на хепарин трябва незабавно да се прекрати. Ако в рамките на 4 часа преди началото на кървенето е приложен хепарин, трябва да се обмисли приложение на протамин. При малкото пациенти, които не се повлияват от тези консервативни мерки, може да е подходяща употребата на трансфузионни продукти. Може да се направи трансфузия на криопреципитат, прясно замразена плазма и тромбоцитна маса, като след всяко приложение се прави проследяване на клиничните и лабораторните показатели. При инфузия на криопреципитат се цели постигане на ниво на фибриноген 1 g/l. Като последна алтернатива могат да се приложат антифибринолитични средства.

При следните състояния рискът от терапията с теноктеплазе може да се повиши и трябва да бъде съпоставен с очакваните ползи:

- скорошна интрамускулна инжекция или малки скорошни травми, пункция на големи съдове
- пациенти, приемащи перорални антикоагуланти: Употребата на Metalyse може да се обсъди, когато подходящият(те) тест(ове) не показват клинично значима активност по отношение на коагулационната система (например $INR \leq 1,7$ за антагонисти на витамин К или друг(и) подходящ(и) тест(ове) за други перорални антикоагуланти са под горната граница на нормата), вижте точка 4.3
- продължителна (> 2 минути) или травматична кардиопулмонална реанимация, или сърдечен масаж

Интрацеребралният кръвоизлив е сериозна нежелана реакция при лечението на остър исхемичен инсулт (при до 19% от пациентите, без увеличение на общата заболяемост или смъртност).

С употребата на Metalyse може да се повиши рискът от интракраниален кръвоизлив при пациенти с остър исхемичен инсулт.

Това важи по-специално в следните случаи:

- установено закъснение във времето от началото на симптомите. Следователно приложението на Metalyse не трябва да се забавя;
- пациентите, лекувани преди това с ацетилсалицилова киселина (АСК), може да са изложени на по-висок риск от интрацеребрален кръвоизлив и/или смъртност, особено когато лечението с Metalyse се забави;
- в сравнение с по-младите пациенти при пациентите в напреднала възраст (над 80 години) до известна степен изходът може да е по-лош независимо от лечението и те може да са изложени на повишен риск от интрацеребрален кръвоизлив, когато са подложени на тромболиза. В общия случай съотношението полза/риск от тромболизата при пациенти в напреднала възраст остава положително. Тромболизата при пациенти с ОИИ трябва да се оцени въз основа на индивидуалното съотношение полза/риск.

Тромбоемболизъм

Употребата на Metalyse може да повиши риска от възникване на тромбоемболични събития при пациенти със съществуващи тромби, напр. тромб в лявата половина на сърцето (митрална стеноза или предсърдно мъждене и т.н.).

Наблюдение на кръвното налягане

Необходим е мониторинг на КН по време на първите 24 часа след лечението с тенектеплазе. Препоръчва се интравенозна антихипертензивна терапия, ако систолното КН е > 180 mmHg или диастолното КН е > 105 mmHg.

Специални групи с намалено съотношение полза/риск

Съотношението полза/риск при тромболитичната терапия се счита за по-малко благоприятно при пациенти, които са имали предходен инсулт или при пациенти с неконтролиран диабет, но все още е положително при тези пациенти (вж. също точка 4.3).

Съотношението полза/риск от приложението на Metalyse трябва внимателно да се обмисли при пациенти с ОИИ и следните състояния:

- гърч в началото на инсулта (тромболитично лечение при тези пациенти трябва да се обмисли само когато няма съмнение за състояние, имитиращо инсулт, или значима травма на главата.);
- При пациенти, които първоначално са имали кръвна захар < 50 mg/dl, може да се обмисли тромболиза след коригиране на стойностите на кръвната захар до нормалните, ако диагнозата ОИИ остава (вж. точка 4.3).

При пациенти с инсулт вероятността да настъпи благоприятен изход намалява с удължаване на времето от появата на симптомите до тромболитичното лечение, с увеличаване на възрастта, с повишаване на тежестта на инсулта и при повишени нива на кръвната захар при постъпване, докато вероятността за тежка инвалидизация и настъпване на смърт или симптоматично интракраниално кървене се повишава, независимо от лечението.

Церебрален оток

Реперфузията на исхемичната зона може да предизвика церебрален оток в зоната на инфаркта.

Свръхчувствителност/повторно приложение

Имуномедираните реакции на свръхчувствителност, свързани с приложението на Metalyse, може да са причинени от активното вещество тенектеплазе, гентамицин (остатъчни следи от производствения процес) или някое от помощните вещества, вижте точки 4.3 и 6.1.

След лечение не е наблюдавано трайно образуване на антитела към молекулата на тенектеплазе. Все пак няма систематичен опит с повторното приложение на тенектеплазе. Съществува също така риск от поява на реакции на свръхчувствителност, медиирани чрез неимунологичен механизъм.

Ангиедемът е най-често срещаната реакция на свръхчувствителност, съобщавана за Metalyse. Този риск може да е повишен при показанието остър исхемичен инсулт и/или от съпътстващо лечение с АСЕ инхибитори. Пациенти, лекувани с Metalyse, трябва да се наблюдават за ангиедем по време на и в продължение на до 24 часа след приложението.

Ако възникне тежка реакция на свръхчувствителност (напр. ангиедем), трябва веднага да се започне подходящо лечение. То може да включва интубиране.

Педиатрична популация

Липсват данни за безопасността и ефикасността на Metalyse при деца на възраст под 18 години. Следователно Metalyse не се препоръчва за употреба при деца под 18 години.

Metalyse съдържа полисорбат 20

Това лекарство съдържа 2,0 mg полисорбат 20 във всеки флакон 25 mg. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани специални проучвания за взаимодействията на Metalyse с лекарствени продукти, често използвани при пациенти с остър исхемичен инсулт.

Лекарства, повлияващи коагулацията/функцията на тромбоцитите

Лекарствените продукти, които повлияват коагулацията, или тези, променящи функцията на тромбоцитите, могат да повишат риска от кървене (когато се прилагат преди, по време на или след лечението с тенектеплазе). Тези продукти трябва да се избягват през първите 24 часа след лечението на остър исхемичен инсулт с Metalyse. По отношение на предварителното лечение с тези вещества вижте точки 4.2, 4.3 и 4.4.

АСЕ инхибитори

Съпътстващото лечение с АСЕ инхибитори може да повиши риска от получаване на реакция на свръхчувствителност, вижте точка 4.4.

Публикуваните академични рандомизирани изпитвания, включващи повече от 2 000 пациенти, лекувани с тенектеплазе, не показват клинично значими взаимодействия с други лекарствени продукти, използвани често при пациенти с ОИИ.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на Metalyse при бременни жени.

Неклиничните данни от проучвания с тенектеплазе показват кървене с вторична смъртност на майките, дължащи се на известната фармакологична активност на активното вещество, както и няколко случая на аборт и резорбция на фетуса (ефектите са наблюдавани само при многократно прилагане).

Тенектеплазе не се счита за тератогенен (вж. точка 5.3).

По време на бременност трябва да се прецени ползата от лечението спрямо потенциалния риск.

Кърмене

Не е известно дали тенектеплазе се екскретира в кърмата.

Трябва да се внимава, когато Metalyse се прилага на кърмачка, и трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето в рамките на първите 24 часа след приложението на Metalyse.

Фертилитет

Липсват данни както от клинични, така и от неклинични проучвания на фертилитета с теноктеплазе (Metalyse).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Кръвоизливът е най-честата нежелана реакция, свързана с употребата на теноктеплазе. Видът кръвоизлив може да е повърхностен на мястото на инжектиране или вътрешен на всяко място или телесна кухина.

Съобщават се случаи на смърт и трайно инвалидизиране при пациенти, които са претърпели епизоди на кървене.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Изброените по-долу нежелани реакции са класифицирани по честота и системо-органен клас. Групирането по честота е определено съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

С изключение на появата на реперфузионни аритмии като нежелана лекарствена реакция (НЛР) при показанието остър инфаркт на миокарда и честотата на интракраниален кръвоизлив като НЛР при показанието остър исхемичен инсулт, няма медицинско основание да се допусне, че профилът на безопасност на Metalyse при показанието остър исхемичен инсулт е различен от този при показанието остър инфаркт на миокарда.

Таблица 1 показва честотата на нежеланите реакции.

Системо-органен клас	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	
Редки	Анафилактоидна реакция (включително обрив, уртикария, бронхоспазм, ларингеален оток)
Нарушения на нервната система	
Много чести	Интракраниален кръвоизлив (като мозъчен кръвоизлив, мозъчен хематом, хеморагичен инсулт, инсулт с хеморагична трансформация, интракраниален хематом, субарахноидален кръвоизлив), включително свързани симптоми като сомнолентност, афазия, хемипареза, конвулсии
Нарушения на очите	
Нечести	Очен кръвоизлив
Сърдечни нарушения	
Редки	Перикарден кръвоизлив
Съдови нарушения	
Много чести	Кръвоизлив
Редки	Емболия (тромботична емболизация)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	Епистаксис
Редки	Белодробен кръвоизлив
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Стомашно-чревен кръвоизлив (като стомашен кръвоизлив, кръвоизлив от язва на стомаха, ректален кръвоизлив, хематемеза, мелена, кръвоизлив от устата)
Нечести	Ретроперитонеален кръвоизлив (като ретроперитонеален хематом)
С неизвестна честота	Гадене, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Екхимоза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	Урогенитален кръвоизлив (като хематурия, кръвоизлив в уринарния тракт)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Кръвоизлив на мястото на инжектиране, кръвоизлив на мястото на пунктиране
Изследвания	
Редки	Понижено кръвно налягане
С неизвестна честота	Повишена телесна температура
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
С неизвестна честота	Масна емболия, която може да доведе до съответни последици в засегнатите органи
Хирургически и медицински интервенции	
С неизвестна честота	Трансфузия

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Симптоми

В случай на предозиране може да има повишен риск от кървене.

Терапия

В случай на тежко и продължително кървене може да се обсъди заместителна терапия (плазма, тромбоцити), вижте също точка 4.4.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, ензими; АТС код: B01AD11

Механизъм на действие

Тенектеплазе е рекомбинантен фибрин-специфичен активатор на плазминогена, който е получен от естествен t-РА чрез модификации на протеиновата структура на три места. Той се свързва с фибриновия компонент на тромба (кръвен съсирек) и селективно конвертира свързания с тромба плазминоген до плазмин, който разгражда фибриновия матрикс на тромба. Тенектеплазе има по-висока специфичност към фибрин и по-голяма резистентност към инактивиране от ендогенния му инхибитор (PAI-1) в сравнение с естествения t-РА.

Фармакодинамични ефекти

След приложение на тенектеплазе се наблюдава дозозависима консумация на α 2-антиплазмин (инхибитор на плазмина в течната фаза) с последващо повишаване на нивото на системното образуване на плазмин. Това отговаря на очаквания ефект от активирането на плазминогена. В сравнителните проучвания при пациенти, лекувани с максимална доза тенектеплазе (10 000 U, съответстващи на 50 mg), се наблюдава по-малко от 15% намаление на фибриногена и по-малко от 25% намаление на плазминогена, докато алтеплазе води до приблизително 50% намаление на нивата на фибриноген и плазминоген. В рамките на 30 дни не се установява клинично значимо образуване на антитела.

Клинична ефикасност и безопасност

Проучване АсТ

Изпитването за сравнение на алтеплазе с тенектеплазе (Alteplase Compared to Tenecteplase, АсТ) е проектирано като прагматично, основаващо се на регистър, проспективно, рандомизирано, контролирано, открито (със заслепена оценка на крайните точки) изпитване на тенектеплазе спрямо алтеплазе, прилагани интравенозно, за доказване, че тенектеплазе е с не по-малка ефикасност от алтеплазе при пациенти с остър исхемичен инсулт в рамките на 4,5 часа след началото на симптомите, иначе отговарящ на изискванията за интравенозна тромболиза съгласно настоящите насоки. Изпитването постига първичния си резултат, като демонстрира не по-малка ефикасност при приложение на тенектеплазе 0,25 mg/kg (макс. 25 mg) спрямо алтеплазе 0,9 mg/kg (макс. 90 mg): 296 (36,9%) от 802 пациенти в групата на тенектеплазе и 266 (34,8%) от 765 пациенти в групата на алтеплазе имат скор по модифицираната скала на Rankin (modified Rankin scale, mRS) 0-1 на дни 90-120 (некоригирана разлика в степента на риска 2,1% [95% CI -2,6 до 6,9]. Резултатите при модифицираната ITT популация (mITT) и модифицираната популация по протокол (mPP) са сходни.

Ключовите резултати, свързани с безопасността, са симптоматичен интрацеребрален

кръвоизлив, оролингвален ангиоедем и екстракраниално кървене, налагащо кръвопреливане, всички настъпващи в рамките на 24 h след приложението на тромболитик, и смъртност поради всякаква причина в рамките на 90 дни.

Няма значими разлики в честотата на симптоматичен интрацеребрален кръвоизлив, настъпил в рамките на 24 h. Честотите на определен чрез образна диагностика интракраниален кръвоизлив (оценен като заслепен за статуса по отношение на симптомите и назначеното лечение) не показват разлика между двете групи, а определените чрез образна диагностика честоти на тип 2 паренхимен хематом (т.е. хематом, обхващащ $\geq 30\%$ от инфаркта с явен ефект на масата) са сходни с наблюдаваните честоти на симптоматичен интрацеребрален кръвоизлив в изпитването. Деветдесет дни след лечението не се наблюдават значими разлики в честотата на смъртността в рамките на 90 дни. Случаите на оролингвален ангиоедем и периферно кървене, налагащо кръвопреливане, са редки и сходни и в двете групи (вж. Таблица 2).

Таблица 2. Честота на ключовите резултати, свързани с безопасността, в групите на теноктеплазе и алтеплазе.

	Група на теноктеплазе	Група на алтеплазе	Разлика в риска (95% CI)
Симптоматичен интрацеребрален кръвоизлив в рамките на 24 h	27/800 (3,4%)	24/763 (3,2%)	0,2 (-1,5 до 2,0)
Определен с образна диагностика интракраниален кръвоизлив	154/800 (19,3%)	157/763 (20,6%)	-1,3 (-5,3 до 2,6)
Екстракраниално кървене, налагащо кръвопреливания	6/800 (0,8%)	6/763 (0,8%)	0,0 (-0,9 до 0,8)
Смърт в рамките на 90 дни след рандомизация (n = 1 554)	122/796 (15,3%)	117/758 (15,4%)	-0,1 (-3,7 до 3,5)
Оролингвален ангиоедем	9/800 (1,1%)	9/763 (1,2%)	-0,1 (-1,1 до 1,0)
Паренхимен хематом тип 2 (хематом, обхващащ $\geq 30\%$ от инфаркта с явен ефект на масата)	21/800 (2,6%)	18/763 (2,4%)	0,3 (-1,3 до 1,8)

Проучване EXTEND-IA TNK

EXTEND-IA TNK е предназначено за оценка на не по-малката ефикасност на теноктеплазе спрямо алтеплазе по отношение на постигането на реперфузия при първоначална ангиограма при приложение в рамките на 4,5 h от началото на исхемичния инсулт при пациенти, за които се планира да бъдат подложени на ендоваскуларна терапия.

Пациенти с исхемичен инсулт с оклузия на вътрешната каротидна, базилярната или средната мозъчна артерия и които са подходящи да бъдат подложени на тромбектомия са рандомизирани да получат теноктеплазе 0,25 mg/kg или алтеплазе 0,9 mg/kg в рамките на 4,5 h след началото на симптомите. Във всяка група на лечение има 101 пациенти. Първичният резултат е реперфузия на повече от 50% от ангажираната исхемична зона или липса на тромб, който да бъде извлечен, към момента на първоначалната ангиографска оценка. Изследвана е не по-малката ефикасност на теноктеплазе, последвано от оценка на превъзходството.

Първичният резултат се постига при 22% от пациентите, лекувани с теноктеплазе спрямо 10% от лекуваните с алтеплазе (разлика в честотата, 12%; 95% CI 2, 21; съотношение на честотите, 2,2; 95% CI 1,1; 4,4).

Вторичните резултати включват скор по mRS на 90-тия ден. Делът на пациентите със скор по mRS 0-1 на 90-тия ден е 51% при групата на теноктеплазе и 43% при групата на алтеплазе (коригирано съотношение на честотите 1,2; 95% CI 0,9 до 1,6).

Симптоматичен интракраниален кръвоизлив възниква при 1% от пациентите във всяка група. Има 10 смъртни случая (10%) в групата на теноктеплазе и 18 (18%) в групата на алтеплазе, което не се явява значима разлика в предварително определения логистично-регресионен

анализ. Повечето смъртни случаи са свързани с прогресия на тежък инсулт (9% в групата на тенектеплазе и 14 в групата на алтеплазе). Тенектеплазе 0,25 mg/kg показва сходен профил на безопасност в сравнение с алтеплазе 0,9 mg/kg.

Няколко неинтервенционални проучвания сравняват тенектеплазе (0,25 mg/kg) спрямо алтеплазе (0,9 mg/kg) при ОИИ със или без оклузия на голям съд в рамките на 4,5 часа след началото на симптомите. В тези наблюдателни проучвания се съобщава за коригирани (или псевдорандомизирани) прогнозни стойности, включени са общо > 2 900 пациенти с ОИИ (от проучвания с над 100 пациенти, лекувани с тенектеплазе) и се съобщава за последователен сходен профил на безопасност и ефикасност на тенектеплазе в сравнение с алтеплазе.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

Тенектеплазе е рекомбинантен протеин за интравенозно приложение, който активира плазминогена.

След интравенозно приложение на болус доза 30 mg тенектеплазе при пациенти с остър инфаркт на миокарда първоначално изчислената плазмена концентрация на тенектеплазе е $6,45 \pm 3,60 \mu\text{g/ml}$ (средно $\pm$ SD). Фазата на разпределение е $31\% \pm 22\%$ до $69\% \pm 15\%$ (средно $\pm$ SD) от общата площ под кривата (AUC) след приложение на дози от 5 до 50 mg.

Данните за разпределението в тъканите са получени от проучвания с радиоактивно маркиран тенектеплазе при плъхове. Основният орган, до който се разпределя тенектеплазе, е черния дроб. Не е ясно дали и до каква степен тенектеплазе се свързва с плазмените протеини при хора. Средното остатъчно време (mean residence time, MRT) в тялото е приблизително 1 h, а средният ($\pm$ SD) обем на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}) варира от $6,3 \pm 2$ l до 15 ± 7 l.

Биотрансформация

Тенектеплазе се извежда от циркулацията чрез свързване със специфични рецептори в черния дроб, което е последвано от разграждането му до малки пептиди. Свързването с чернодробните рецептори обаче е по-слабо в сравнение с това на естествения t-PA, което води до удължен полуживот.

Елиминиране

След единична интравенозна болус инжекция с тенектеплазе при пациенти с остър инфаркт на миокарда тенектеплазе антигенът има двуфазно елиминиране от плазмата. Клирънсът на тенектеплазе в терапевтичния дозов диапазон не зависи от дозата. Началният доминантен полуживот е $24 \pm 5,5$ (средна стойност $\pm$ SD) min, който е 5 пъти по-дълъг от този на естествения t-PA. Терминалният полуживот е 129 ± 87 min, а плазменият клирънс е 119 ± 49 ml/min.

Повишеното телесно тегло води до умерено повишаване на клирънса на тенектеплазе, а увеличаването на възрастта – до леко намаляване. Жените като цяло имат по-нисък клирънс от мъжете, но това може да се обясни с обикновено по-ниското им телесно тегло.

Линейност/нелинейност

Анализът на линейността в зависимост от дозата въз основа на AUC предполага, че тенектеплазе има нелинейна фармакокинетика в изследвания дозов диапазон, т.е. от 5 до 50 mg.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Тъй като тенектеплазе се елиминира през черния дроб, не се очаква бъбречната дисфункция да

окаже влияние на фармакокинетиката на теноктеплазе. Това се подкрепя и от данните от проучванията при животни. Въпреки това ефектът на бъбречната и чернодробната дисфункция върху фармакокинетиката на теноктеплазе при хора не е специално изследван. Следователно не могат да бъдат дадени препоръки за коригиране дозата на теноктеплазе при пациенти с чернодробна и тежка бъбречна недостатъчност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Интравенозното приложение на единична доза при плъхове, зайци и кучета води само до дозозависими и обратими промени в параметрите на коагулацията с локален кръвоизлив на мястото на инжектиране, който се счита за последствие от фармакодинамичния ефект на теноктеплазе. Проучванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове и кучета потвърждават гореспоменатите наблюдения, но продължителността на проучванията е ограничена до две седмици поради образуване на антитела към човешкия протеин теноктеплазе, което води до анафилаксия.

Фармакологичните данни за безопасност при дългоопашати макаци разкриват редукция на кръвното налягане, последвана от промени в ЕКГ, но тези ефекти възникват при експозиции, значително по-високи от клиничната експозиция.

Проучванията за репродуктивна токсичност, с оглед на показанието и приложението на единична доза при хора, са ограничени до едно проучване за ембриотоксичност при зайци, които са чувствителен вид. Теноктеплазе предизвиква смърт на цялото котило в средата на ембрионалния период. Когато теноктеплазе се прилага при бременни животни в средата или в края на ембрионалния период, е наблюдавано вагинално кървене на следващия ден след първата доза. Вторична смъртност е наблюдавана 1-2 дни по-късно. Липсват данни за приложение през феталния период.

За този клас рекомбинантни протеини не се очаква да са мутагенни или канцерогенни и не е необходимо провеждането на проучвания за генотоксичност и канцерогенност.

След интравенозно, интраартериално или паравенозно приложение на крайния състав на теноктеплазе не е наблюдавано локално възпаление на кръвоносния съд.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Аргинин
Концентрирана фосфорна киселина (Е 338)
Полисорбат 20 (Е 432)
Остатъчни следи от производствения процес: гентамицин

6.2 Несъвместимости

Metalyse е несъвместим с инфузионни разтвори на глюкоза.

6.3 Срок на годност

Срок на годност, както е опакован за продажба

3 години

Реконституиран разтвор

Химична и физична стабилност в периода на използване е доказана за 24 часа при температура

2-8 °C и за 8 часа при температура 30 °C.

От микробиологична гледна точка реконституираният разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето на съхранение в периода на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при температура 2-8 °C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30 °C. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на реконституирания лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон 10 ml от прозрачно стъкло със сива гумена запушалка с покритие (B2-44) и обкатка, напълнен с прах за инжекционен разтвор. Всеки флакон съдържа 25 mg тенектеплазе.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Metalyse се реконституира чрез добавяне на 5 ml стерилна вода за инжекции във флакона, съдържащ прах за инжекционен разтвор, с помощта на игла и спринцовка (не са предоставени в опаковката).

1. Отстранете обкатката от флакона.
2. Напълнете спринцовка с 5 ml стерилна вода за инжекции и пробийте запушалката на флакона в средата с иглата.
3. Добавете цялото количество стерилна вода за инжекции във флакона, като натиснете бавно буталото на спринцовката надолу, за да се избегне образуване на пяна.
4. Дръжте спринцовката закрепена към флакона и реконституирайте чрез внимателно завъртане.
5. Реконституираният инжекционен разтвор е безцветен до бледожълт, прозрачен разтвор. Трябва да се използва само бистър разтвор без наличие на частици.
6. Непосредствено преди приложението на разтвора обърнете флакона с все още прикачената спринцовка така, че спринцовката да е под него.
7. Изтеглете в спринцовката подходящото количество Metalyse реконституиран разтвор в зависимост от теглото на пациента.

Телесно тегло на пациента (kg)	Обем на реконституирания разтвор (ml)	Тенектеплазе (U)	Тенектеплазе (mg)
< 60	3,0	3 000	15,0
≥ 60 до < 70	3,5	3 500	17,5
≥ 70 до < 80	4,0	4 000	20,0
≥ 80 до < 90	4,5	4 500	22,5
≥ 90	5,0	5 000	25,0

8. Metalyse може да се приложи и през вече съществуващ интравенозен път, който е бил използван само за приложение на разтвор на натриев хлорид 0,9%. В инжекционния разтвор не трябва да се добавя никакъв друг лекарствен продукт.
9. Metalyse трябва да се приложи на пациента интравенозно за около 5 до 10 секунди. Не трябва да се прилага в система, чрез която се вливат разтвори, съдържащи глюкоза, тъй като Metalyse е несъвместим с разтвор на глюкоза.
10. Системата трябва да се промие след инжектирането на Metalyse, за да се достави цялото количество.
11. Неизползваният реконституиран разтвор трябва да се изхвърли.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/169/007

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23 февруари 2001 г.
Дата на последно подновяване: 23 февруари 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

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

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EUDR списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Неприложимо

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Metalyse 8 000 U (40 mg)
прах и разтворител за инжекционен разтвор
тенектеплазе

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 8 000 единици (40 mg) тенектеплазе.
Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 8 ml разтворител.
Приготвеният разтвор съдържа 1 000 единици (5 mg) тенектеплазе в 1 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Прах: аргинин, концентрирана фосфорна киселина, полисорбат 20
Остатъчни следи от производствения процес: гентамицин
Разтворител: вода за инъекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

1 флакон прах за инжекционен разтвор
1 предварително напълнена спринцовка с разтворител
1 стерилен адаптор за флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение след разтваряне с 8 ml разтворител.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Следвайте точно указанията за употреба. Неспазването им може да доведе до приложение на по-голяма от необходимата доза Metalyse.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30 °C.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/169/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

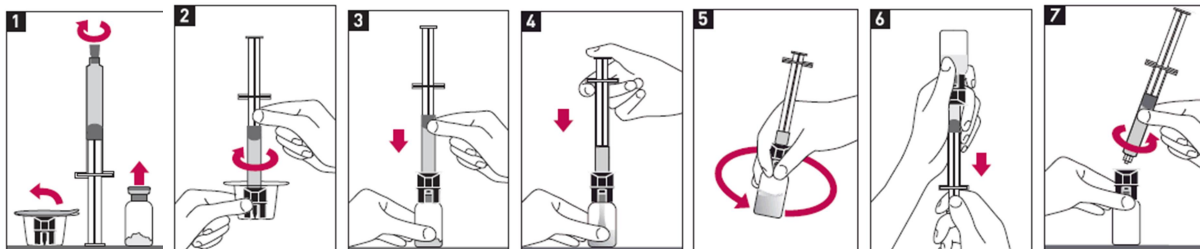
Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Данни, които трябва да съдържа вътрешната страна на капака на картонената опаковка под формата на пиктограма

Указания за употреба



- 1 Отворете опаковката на адаптора за флакон. Отстранете капачката от върха на спринцовката. Отстранете свалящата се капачка от флакона.
- 2 Плътнo завийте предварително напълнената спринцовка в адаптора за флакон.
- 3 Пробийте запушалката на флакона в средата с шипа на адаптора за флакон.
- 4 Добавете водата за инжекции, като натиснете бавно буталото на спринцовката надолу, за да се избегне образуване на пяна.
- 5 Дръжте спринцовката закрепена към флакона и разтворете чрез внимателно завъртане.
- 6 Обърнете флакона/спринцовката и изтеглете в спринцовката подходящия обем от разтвора според указанията за дозиране.
- 7 Развийте спринцовката от адаптора за флакон. Сега разтворът е готов за интравенозна болус инжекция.

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Metalyse 8 000 U (40 mg)
прах за инжекционен разтвор
тенектеплазе

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 8 000 единици (40 mg) тенектеплазе.
Приготвеният разтвор съдържа 1 000 единици (5 mg) тенектеплазе в 1 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Аргинин, концентрирана фосфорна киселина, полисорбат 20
Остатъчни следи от производствения процес: гентамицин

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инжекционен разтвор

1 флакон прах за инжекционен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

i.v. след разтваряне с 8 ml разтворител

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30 °C.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/169/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА ЗА РАЗТВОРИТЕЛ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за Metalyse 8 000 U (40 mg) интравенозно приложение след приготвяне

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

8 ml вода за инжекции

6. ДРУГО

След приготвяне, за пациенти с телесно тегло (kg):

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Metalyse 10 000 U (50 mg)
прах и разтворител за инжекционен разтвор
тенектеплазе

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 10 000 единици (50 mg) тенектеплазе.
Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 10 ml разтворител.
Приготвеният разтвор съдържа 1 000 единици (5 mg) тенектеплазе в 1 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Прах: аргинин, концентрирана фосфорна киселина, полисорбат 20
Остатъчни следи от производствения процес: гентамицин
Разтворител: вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

1 флакон прах за инжекционен разтвор
1 предварително напълнена спринцовка с разтворител
1 стерилен адаптор за флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение след разтваряне с 10 ml разтворител.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Следвайте точно указанията за употреба. Неспазването им може да доведе до приложение на по-голяма от необходимата доза Metalyse.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30 °C.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/169/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

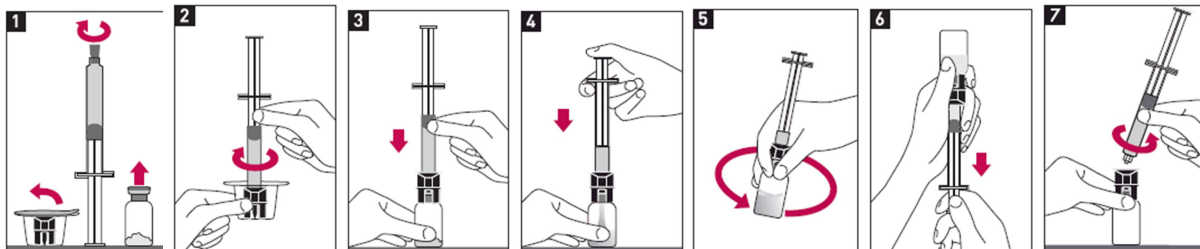
Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Данни, които трябва да съдържа вътрешната страна на капака на картонената опаковка под формата на пиктограма

Указания за употреба



- 1 Отворете опаковката на адаптора за флакон. Отстранете капачката от върха на спринцовката. Отстранете свалящата се капачка от флакона.
- 2 Плътнo завийте предварително напълнената спринцовка в адаптора за флакон.
- 3 Пробийте запушалката на флакона в средата с шипа на адаптора за флакон.
- 4 Добавете водата за инжекции, като натиснете бавно буталото на спринцовката надолу, за да се избегне образуване на пяна.
- 5 Дръжте спринцовката закрепена към флакона и разтворете чрез внимателно завъртане.
- 6 Обърнете флакона/спринцовката и изтеглете в спринцовката подходящия обем от разтвора според указанията за дозиране.
- 7 Развийте спринцовката от адаптора за флакон. Сега разтворът е готов за интравенозна болус инжекция.

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Metalyse 10 000 U (50 mg)
прах за инжекционен разтвор
тенектеплазе

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 10 000 единици (50 mg) тенектеплазе.
Приготвеният разтвор съдържа 1 000 единици (5 mg) тенектеплазе в 1 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Аргинин, концентрирана фосфорна киселина, полисорбат 20
Остатъчни следи от производствения процес: гентамицин

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

1 флакон прах за инжекционен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

i.v. след разтваряне с 10 ml разтворител

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30 °C.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/169/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА ЗА РАЗТВОРИТЕЛ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за Metalyse 10 000 U (50 mg) интравенозно приложение след приготвяне

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 ml вода за инжекции

6. ДРУГО

След приготвяне, за пациенти с телесно тегло (kg):

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Metalyse 5 000 U (25 mg)
прах за инжекционен разтвор
тенектеплазе

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 5 000 единици (25 mg) тенектеплазе и аргинин, концентрирана фосфорна киселина, полисорбат 20.

Приготвеният разтвор съдържа 1 000 единици (5 mg) тенектеплазе в 1 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Остатъчни следи от производствения процес: гентамицин

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инжекционен разтвор

1 флакон прах за инжекционен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
i.v. след разтваряне с 5 ml стерилна вода за инжекции

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Следвайте точно указанията за употреба. Неспазването им може да доведе до приложение на по-голяма от необходимата доза Metalyse.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30 °С.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/169/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Metalyse 5 000 U (25 mg)
прах за инжекционен разтвор
тенектеплазе

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

i.v. след разтваряне с 5 ml вода за инж.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 флакон прах за инжекционен разтвор

6. ДРУГО

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Metalyse 8 000 единици (40 mg) прах и разтворител за инжекционен разтвор
Metalyse 10 000 единици (50 mg) прах и разтворител за инжекционен разтвор
тенектеплазе (tenecteplase)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Metalyse и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Metalyse
3. Как се прилага Metalyse
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Metalyse
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Metalyse и за какво се използва

Metalyse представлява прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Metalyse принадлежи към група лекарства, наречени тромболитични средства. Тези лекарства помагат да се разтворят кръвните съсиреци. Тенектеплазе е рекомбинантен фибрин-специфичен активатор на плазминогена.

Metalyse се използва за лечение на инфаркт на миокарда (сърдечен инфаркт) в рамките на 6 часа от началото на симптомите и помага да се разтворят кръвните съсиреци, образувани в кръвоносните съдове на сърцето. Това помага да се предотвратят уврежданията, причинени от сърдечен инфаркт, и е доказано, че е животоспасяващо средство.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Metalyse

Metalyse няма да Ви бъде предписан и приложен от Вашия лекар

- ако преди сте имали внезапна животозастрашаваща алергична реакция (тежка свръхчувствителност) към тенектеплазе, към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6) или към гентамицин (остатъчни следи от производствения процес). Ако независимо от това лечението с Metalyse се счита за необходимо, съответното оборудване за реанимация трябва да бъде незабавно достъпно в случай на нужда;
- ако имате или скоро сте имали заболяване, което увеличава риска Ви от кървене (кръвоизлив), включващо:
 - ❖ нарушение, свързано с кървене или склонност към кървене (кръвоизлив);
 - ❖ мозъчен инсулт, причинен от кървене в мозъка (хеморагичен инсулт) или инсулт по неизвестна причина;
 - ❖ мозъчен инсулт, причинен от кръвен съсирек в артерия на мозъка (исхемичен инсулт) през предходните 6 месеца;

- ❖ много високо, неконтролирано кръвно налягане;
 - ❖ травма на главата;
 - ❖ тежко чернодробно заболяване;
 - ❖ язва на стомаха или язва на червата;
 - ❖ варикозни вени на хранопровода (варици на хранопровода);
 - ❖ аномалия на кръвоносните съдове (например аневризма);
 - ❖ някои тумори;
 - ❖ възпаление на обвивката на сърцето (перикардит), възпаление или инфекция на сърдечните клапи (ендокардит);
 - ❖ деменция.
- ако приемате таблетки/капсули, използвани да „разредят” кръвта, например кумаринови производни като варфарин (антикоагуланти);
 - ако имате възпаление на панкреаса (панкреатит);
 - ако наскоро сте претърпели голяма операция, включително мозъчна или спинална операция.

Предупреждения и предпазни мерки

Вашият лекар ще обърне специално внимание при лечението с Metalyse

- ако сте имали някаква алергична реакция, различна от внезапна животозастрашаваща алергична реакция (тежка свръхчувствителност) към теноктеплазе, към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6) или към гентамицин (остатъчни следи от производствения процес);
- ако имате високо кръвно налягане;
- ако сте имали стомашно-чревно или генитоуринарно кървене в рамките на последните десет дни (това може да предизвика поява на кръв в изпражненията или урината);
- ако имате аномалия на сърдечните клапи (например митрална стеноза) с нарушен сърдечен ритъм (например предсърдно мъждене);
- ако наскоро Ви е поставяна интрамускулна инжекция;
- ако сте на възраст 75 и повече години;
- ако телесното Ви тегло е под 50 kg;
- ако Ви е оказвана кардиопулмонална реанимация (гръдна компресия) за повече от 2 минути;
- ако някога преди това Ви е бил прилаган Metalyse.

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на Metalyse при деца и юноши на възраст до 18 години.

Други лекарства и Metalyse

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложено това лекарство.

Metalyse съдържа полисорбат 20

Това лекарство съдържа 3,2 mg или 4,0 mg полисорбат 20 съответно във всеки флакон 40 mg или 50 mg. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как се прилага Metalyse

Лекарят изчислява Вашата доза Metalyse според телесното Ви тегло по следната схема:

Телесно тегло (kg)	под 60	60 до 70	70 до 80	80 до 90	над 90
Metalyse (U)	6 000	7 000	8 000	9 000	10 000

За да предотврати образуването на кръвни съсиреци, Вашият лекар ще Ви приложи допълнителния лекарствен продукт заедно с Metalyse, възможно най-скоро след появата на гръдна болка.

Metalyse се прилага чрез единична инжекция във вена от лекар, който има опит с употребата на този вид лекарствени продукти.

Вашият лекар ще Ви приложи Metalyse възможно най-скоро след появата на гръдна болка, като единична доза.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Описаните по-долу нежелани реакции са получени от лица, на които е прилаган Metalyse:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Кървене

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- Кървене на мястото на инжектиране или убождане
- Кървене от носа
- Генитоуринарно кървене (може да установите кръв в урината)
- Синини
- Стомашно-чревно кървене (например кървене от стомаха или червата)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- Неравномерен сърдечен ритъм (реперфузионни аритмии), понякога водещи до сърдечен арест. Сърдечният арест може да бъде животозастрашаващ.
- Вътрешно кървене в коремната кухина (ретроперитонеално кървене)
- Кървене в мозъка (мозъчен кръвоизлив). Възможни са смърт или трайно инвалидизиране след поява на кървене в мозъка или други сериозни събития на кървене.
- Кървене в очите (очен кръвоизлив)

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Ниско кръвно налягане (хипотония)
- Кървене в белите дробове (белодробен кръвоизлив)
- Свръхчувствителност (анафилактични реакции), например сърбеж, копривна треска (уртикария), затруднено дишане (бронхоспазм).
- Кървене в областта около сърцето (хемоперикард)
- Кръвен съсирек в белия дроб (белодробна емболия) и в кръвоносните съдове на други органи системи (тромботична емболизация)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- Масна емболия (запушване на съдовете от масти)
- Гадене
- Повръщане

- Повишена телесна температура (треска)
- Кръвопреливане, вследствие на кръвене

Както при други тромболитични средства, следните събития се съобщават като следствие от инфаркт на миокарда и/или приложение на тромболитици:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Ниско кръвно налягане (хипотония)
- Неравномерен сърдечен ритъм
- Гръдна болка (стенокардия)

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- Последваща гръдна болка/стенокардия (рекурентна исхемия)
- Сърдечен пристъп
- Сърдечна недостатъчност
- Шок, вследствие на сърдечна недостатъчност
- Възпаление на обвивката на сърцето
- Събиране на течност в белите дробове (белодробен оток).

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- Сърдечен арест
- Проблем със сърдечната клапа или обвивката на сърцето (недостатъчност на митралната клапа, перикардиален излив)
- Съсиреци във вените (венозна тромбоза)
- Течност между сърцето и неговата обвивка (сърдечна тампонада)
- Разкъсване на сърдечния мускул (руптура на миокарда)

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Кръвен съсирек в белите дробове (белодробна емболия)

Тези сърдечносъдови събития могат да бъдат животозастрашаващи и да доведат до смърт.

В случай на кръвене в мозъка се съобщават събития, свързани с нервната система като сънливост (сомнолентност), говорни нарушения, парализа на части от тялото (хемипареза) и припадъци (гърчове).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в **Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Metalyse

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:/EXP”.

Да не се съхранява над 30 °C.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Веднъж след като е разтворен, Metalyse може да се съхранява 24 часа при температура 2-8 °C и 8 часа при температура 30 °C. Все пак, по микробиологични съображения, Вашият лекар

обикновено ще използва приготвения инжекционен разтвор незабавно.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Metalyse

- Активно вещество: теноктеплазе.
 - Един флакон съдържа 8 000 единици (40 mg) теноктеплазе. Една предварително напълнена спринцовка съдържа 8 ml разтворител. След разтваряне с 8 ml разтворител всеки ml съдържа 1 000 U теноктеплазе.
 - или
 - Един флакон съдържа 10 000 единици (50 mg) теноктеплазе. Една предварително напълнена спринцовка съдържа 10 ml разтворител. След разтваряне с 10 ml разтворител всеки ml съдържа 1 000 U теноктеплазе.
- Други съставки: аргинин, концентрирана фосфорна киселина (E 338) и полисорбат 20 (E 432).
- Разтворителят е вода за инжекции.
- Гентамицин се съдържа като остатъчни следи от производствения процес.

Как изглежда Metalyse и какво съдържа опаковката

Картонената опаковка съдържа:

- един флакон с лиофилизиран прах с 40 mg теноктеплазе, една готова за употреба предварително напълнена спринцовка с 8 ml разтворител и един адаптор за флакон.
- или
- един флакон с лиофилизиран прах с 50 mg теноктеплазе, една готова за употреба предварително напълнена спринцовка с 10 ml разтворител и един адаптор за флакон.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF
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 ehf.
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

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Листовка: информация за потребителя

Metalyse 5 000 единици (25 mg) прах за инжекционен разтвор тенектеплазе (tenecteplase)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Metalyse и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Metalyse
3. Как се прилага Metalyse
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Metalyse
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Metalyse и за какво се използва

Metalyse представлява прах за инжекционен разтвор.

Metalyse принадлежи към група лекарства, наречени тромболитични средства. Тези лекарства помагат да се разтворят кръвните съсиреци. Тенектеплазе е рекомбинантен фибрин-специфичен активатор на плазминогена.

Metalyse се използва при възрастни за лечение на мозъчен инсулт, причинен от кръвен съсирек в артерия на мозъка (остър исхемичен инсулт), когато са изминали по-малко от 4,5 часа от началото на симптомите на инсулта.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Metalyse

Metalyse няма да Ви бъде предписан и приложен от Вашия лекар

- ако преди сте имали внезапна животозастрашаваща алергична реакция (тежка свръхчувствителност) към тенектеплазе, към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6) или към гентамицин (остатъчни следи от производствения процес). Ако независимо от това лечението с Metalyse се счита за необходимо, съответното оборудване за реанимация трябва да бъде незабавно достъпно в случай на нужда;
- ако имате или скоро сте имали заболяване, което увеличава риска от кървене (кръвоизлив), включващо:
 - ❖ нарушение, свързано с кървене или склонност към кървене (кръвоизлив);
 - ❖ много високо, неконтролирано кръвно налягане;
 - ❖ травма на главата;
 - ❖ възпаление на обвивката на сърцето (перикардит), възпаление или инфекция на сърдечните клапи (ендокардит);
 - ❖ тежко чернодробно заболяване;
 - ❖ варикозни вени на хранопровода (варици на хранопровода);

- ❖ язва на стомаха или язва на червата;
 - ❖ аномалия на кръвоносните съдове (например аневризма);
 - ❖ някои тумори;
 - ❖ кръвене в мозъка или черепа.
- ако приемате таблетки/капсули, използвани за „разреждане“ на кръвта (антикоагуланти), освен ако подходящо изследване не потвърждава клинично значимото действие на това лекарство;
 - ако сте претърпели много тежък инсулт;
 - ако инсултът Ви предизвиква само леки симптоми;
 - ако симптомите бързо се подобряват, преди да Ви бъде приложен Metalyse;
 - ако има отклонения в стойността на тромбoplastиновото време (кръвно изследване за проверка доколко добре се съсирва кръвта Ви). Това изследване може да даде отклонения, ако сте получавали хепарин (лекарство, използвано за „разреждане“ на кръвта) в рамките на предишните 48 часа;
 - ако сте диабетик и някога преди това сте имали инсулт;
 - ако сте имали инсулт през изминалите три месеца;
 - ако броят на тромбоцитите в кръвта Ви е много нисък;
 - ако имате много високо кръвно налягане (над 185/110), което може да бъде понижено само с инжектиране на лекарства;
 - ако количеството захар (глюкоза) в кръвта Ви е много ниско (под 50 mg/dl) или много високо (над 400 mg/dl);
 - ако наскоро сте имали голяма операция, включително операция на мозъка или на гръбнака;
 - ако наскоро Ви е била правена биопсия (процедура за вземане на тъканна проба);
 - ако имате възпаление на панкреаса (панкреатит).

Предупреждения и предпазни мерки

Вашият лекар ще обърне специално внимание при лечението с Metalyse

- ако сте имали някаква алергична реакция, различна от внезапна животозастрашаваща алергична реакция (тежка свръхчувствителност) към тенектеплазе, към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б) или към гентамицин (остатъчни следи от производствения процес);
- ако имате или наскоро сте имали други състояния, които повишават риска от кръвене, като:
 - интрамускулна инжекция;
 - леко увреждане, например пункция на големи съдове;
- ако сте на възраст над 80 години, резултатът може да е по-неблагоприятен, независимо от лечението с Metalyse.
Като цяло обаче съотношението полза/риск за Metalyse при пациенти на възраст над 80 години е положително и възрастта сама по себе си не представлява пречка за лечение с Metalyse;
- ако Ви е оказвана кардиопулмонална реанимация (гръдна компресия) за повече от 2 минути;
- ако някога сте имали инсулт, причинен от съсирек в артерия на мозъка (исхемичен инсулт);
- ако имате аномалия на сърдечните клапи (например митрална стеноза) с нарушен сърдечен ритъм (например предсърдно мъждене);
- ако имате високо кръвно налягане;
- ако сте имали гърчове (конвулсии) в началото на инсулта;
- ако сте диабетик;
- ако признаците на остър исхемичен инсулт продължават след нормализиране на ниското количество захар в кръвта Ви, Вашият лекар може пак да обмисли приложение на тромболитично лечение;

- ако някога преди това Ви е бил прилаган Metalyse.

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на Metalyse при деца и юноши на възраст до 18 години.

Други лекарства и Metalyse

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Особено важно е да кажете на Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали:

- лекарства, които се използват за „разреждане“ на кръвта;
- някои лекарства, които се използват за лечение на високо кръвно налягане (АСЕ инхибитори).

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложено това лекарство.

Metalyse съдържа полисорбат 20

Това лекарство съдържа 2,0 mg полисорбат 20 във всеки флакон 25 mg. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как се прилага Metalyse

Лекарят изчислява Вашата доза Metalyse според телесното Ви тегло по следната схема:

Телесно тегло (kg)	под 60	60 до 70	70 до 80	80 до 90	над 90
Metalyse (U)	3 000	3 500	4 000	4 500	5 000

Metalyse се прилага чрез единична инжекция във вена от лекар, който има опит с употребата на този вид лекарствени продукти.

Вашият лекар ще Ви приложи Metalyse възможно най-скоро след началото на инсульта, като единична доза.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Описаните по-долу нежелани реакции са получени от хора, на които е прилаган Metalyse:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Кървене
- Кървене в мозъка (мозъчен кръвоизлив). Възможни са смърт или трайно инвалидизиране след поява на кървене в мозъка или други сериозни събития на кървене.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- Кървене на мястото на инжектиране или убождане
- Кървене от носа
- Генитоуринарно кървене (може да установите кръв в урината)
- Синини
- Стомашно-чревно кървене (например кървене от стомаха или червата)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- Вътрешно кървене в коремната кухина (ретроперитонеално кървене)
- Кървене в очите (очен кръвоизлив)

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Ниско кръвно налягане (хипотония)
- Кървене в белите дробове (белодробен кръвоизлив)
- Свръхчувствителност (анафилактоидни реакции), например сърбеж, копривна треска (уртикария), затруднено дишане (bronхоспазъм)
- Кървене в областта около сърцето (хемоперикард)
- Кръвен съсирек в белия дроб (белодробна емболия) и в кръвоносните съдове на други органи системи (тромботична емболизация)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- Масна емболия (запушване на съдовете от масти)
- Гадене
- Повръщане
- Повишена телесна температура (треска)
- Кръвопреливане, вследствие на кървене

В случай на кървене в мозъка се съобщават събития, свързани с нервната система като сънливост (сомнолентност), говорни нарушения, парализа на части от тялото (хемипареза) и припадъци (гърчове).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Metalyse

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:/EXP”.

Да не се съхранява над 30 °C.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

След като се разтвори, Metalyse може да се съхранява 24 часа при температура 2-8 °C и 8 часа при температура 30 °C. Все пак, по микробиологични съображения, Вашият лекар обикновено ще използва приготвения инжекционен разтвор незабавно.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Metalyse

- Активно вещество: тенектеплазе.
 - Един флакон съдържа 5 000 единици (25 mg) тенектеплазе. След разтваряне с 5 ml вода за инжекции всеки ml съдържа 1 000 U тенектеплазе.
- Други съставки: аргинин, концентрирана фосфорна киселина (Е 338) и полисорбат 20 (Е 432).
- Гентамицин се съдържа като остатъчни следи от производствения процес

Как изглежда Metalyse и какво съдържа опаковката

Картонената опаковка съдържа един флакон с 25 mg тенектеплазе като лиофилизиран прах.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF
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 ehf.
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

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.