

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Metalyse 6 000 единици, прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Metalyse 6 000 единици

1 флакон съдържа 6 000 единици (30 mg) тенектеплазе (tenecteplase).

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 6 ml вода за инжекции.

Приготвеният 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 овариални клетки на китайски хамстер чрез рекомбинантна ДНК-технология.

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. Полученият след разтваряне продукт е бистър и безцветен до бледожълт разтвор.

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 миокарден инфаркт (ОМИ).

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-скоро след появата на симптомите.

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

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

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

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Необходимата доза трябва да се приложи еднократно интравенозно, като болус, за приблизително 10 секунди.

Metalyse може да се въведе и през вече съществуващ интравенозен път, който е използван само за прилагане на разтвор на 0,9% натриев хлорид. Metalyse е несъвместим с декстрозни разтвори.

В разтвора за инжектиране не бива да се добавя никакъв друг лекарствен продукт.

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

Съпътстващо лечение

Антитромботично съпътстващо лечение с тромбоцитни инхибитори и антикоагуланти трябва да се прилага според съответните настоящи препоръки за лечение на пациенти с миокарден инфаркт с ST елевация.

В клинични проучвания с Metalyse, като съпътстващо 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 доживотно лечение, освен ако не е противопоказана.

4.3 Противопоказания

Metalyse не трябва да се прилага на пациенти с анамнеза за анафилактична (т.е. животозастрашаваща) реакция към някоя от съставките (т.е. тенектеплазе или някое от помощните вещества) или към гентамицин (следи от остатъчно количество, при 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 висок риск от кръвоизливи, Metalyse е противопоказан в следните случаи:

- значително нарушение, свързано с кръвене, както настоящо, така и в предходните 6 месеца
- пациенти с настоящо съпътстващо лечение с перорални антикоагуланти (INR>1,3)

- анамнеза за увреждане на ЦНС (например неоплазма, аневризма, интракраниална или спинална операция)
- известна хеморагична диатеза
- тежка неконтролирана хипертония
- големи операции, биопсия на паренхимни органи или значителна травма в последните 2 месеца (това включва каквато и да е травма, свързана с настоящия ОМИ)
- скорошна травма на главата или черепа
- продължителна кардиопулмонална реанимация (>2 минути) през последните 2 седмици
- остър перикардит и/или подостър бактериален ендокардит
- остър панкреатит
- тежка чернодробна дисфункция, включително чернодробна недостатъчност, цироза, портална хипертония (варици на хранопровода) и активен хепатит
- активна пептична язва
- артериална аневризма и известни артериални/венозни малформации
- неоплазми с повишен риск от кървене
- анамнеза за хеморагичен инсулт или инсулт с неизвестен произход
- анамнеза за исхемичен инсулт или преходен исхемичен инцидент в предходните 6 месеца
- деменция

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кървене

Най-често срещаното усложнение по време на лечението с Metalyse е кървенето.

Едновременното използване на хепаринова антикоагулация може да допринесе за кръвоизлива. Тъй като по време на терапията с Metalyse фибрина се лизира, може да се наблюдава 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 Metalyse трябва да се избягва използването на твърди катетри, както и интрамускулно инжектиране и неналежащи манипулации върху пациентите.

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

В случай на тежък кръвоизлив, особено мозъчен, съпътстващото лечение с хепарин трябва незабавно да се прекрати. Ако в рамките на 4 часа преди началото на кръвоизлива е използван хепарин, трябва да се обсъди използването на протамин. При малкото пациенти, които не се повлияват от тези консервативни мерки, трябва да се обсъди използването на хемотрансфузия. Може да се направи вливане на криопреципитат, прясно замразена плазма и тромбоцитна маса като след всяко прилагане се прави проследяване на клиничните и лабораторните показатели. При криопреципитатно вливане се цели постигане на ниво на фибриноген от 1 g/l. Като последна алтернатива могат да се приложат антифибринолитични средства. В следните състояния рискът от използването на Metalyse може да се повиши и трябва да бъде съпоставен с очакваните ползи:

- систолно кръвно налягане >160 mm Hg
- мозъчносъдова болест
- скорошен кръвоизлив от стомашно-чревния или генитоуринарния тракт (през последните 10 дни)
- голяма вероятност от съществуване на тромби в лявата половина на сърцето, например митрална стеноза или предсърдни фибрилации
- известна скорошна (в последните 2 дни) интрамускулна инжекция
- напреднала възраст над 75 години
- ниско телесно тегло <60 kg

Аритмии

Коронарната тромбоза може да доведе до аритмии, свързани с реперфузията. Препоръчително е, когато се прилага Metalyse, да се осигури възможност за провеждане на антиаритмична терапия (пейсмейкър, дефибрилатор), в случаи че възникнат брадикардия и/или камерна тахикардия.

ГликопротеинIIb/IIIa антагонисти

Едновременното използване на GPIIb/IIIa антагонисти повишава риска от кървене.

Свръхчувствителност/Повторно приложение

След лечение не е наблюдавано трайно образуване на антитела към молекулата на тенектеплазе. Все пак, тъй като няма систематичен опит с повторното приложение на Metalyse, необходимо е повишено внимание при приложение на Metalyse при лица с известна свръхчувствителност (различна от анафилактична реакция) към активното вещество, към някои от помощните вещества или към гентамицин (следи от остатъчно количество при производствения процес). Ако възникне анафилактична реакция, приложението трябва да бъде спряно незабавно и да бъде започнато подходящо лечение. При всички случаи, тенектеплазе не трябва да бъде прилаган повторно преди да бъдат изследвани хемостатичните фактори като фибриноген, плазминоген и алфа2-антиплазмин.

Първична перкутанна коронарна интервенция (ПКИ)

Ако според съответните настоящи препоръки за лечение е планирана първична ПКИ, Metalyse не трябва да се прилага, както е прилаган в проучването ASSENT-4 PCI (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са правени специални проучвания на взаимодействието на Metalyse с други лекарствени продукти, често използвани при пациенти с ОМИ. Въпреки това, анализът на данните от повече от 12 хиляди пациенти, лекувани по време на фаза I, II и III не показва каквото и да било клинично значимо взаимодействие с други лекарствени продукти, често използвани при пациенти с ОМИ и едновременно прилагани с Metalyse.

Лекарствените продукти, които влияят върху коагулацията или тези, променящи функцията на тромбоцитите (например тиклопидин, клопидогрел, LMWH) може да повишат риска от кръвоизлив преди, по време и след лечението с Metalyse.

Едновременното използване на GPIIb/IIIa антагонисти повишава риска от кървене.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсва опит от прилагане на тенектеплазе при бременни жени. Тъй като изследванията при животни (вж. също точка 5.3) показват висок риск от вагинално кървене, предимно от плацентата, или загуба на бременност, трябва да се прецени съотношението между ползата от лечението и възможните рискове от тежки животозастрашаващи състояния.

Кърмене

Не е известно дали теноктеплазе се екскретира в кърмата. Кърменето трябва да се прекрати в рамките на първите 24 часа след прилагане на тромболитична терапия.

Фертилитет

Не са провеждани предклинични изпитвания с теноктеплазе по отношение на фертилитета. В предклиничните изпитвания на теноктеплазе за токсичност при многократно приложение, хистопатологичните изследвания не показват находки, свързани с мъжките репродуктивни органи.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Кръвоизливите са много честа нежелана реакция, свързана с прилагането на теноктеплазе. Кръвоизливите са предимно повърхностни, 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 тежки епизоди на кървене.

Обобщение на нежеланите лекарствени реакции под формата на таблица

Изброените по-долу нежелани лекарствени реакции са класифицирани по честота и системно-органини класове. Групирането по честота е направено съгласно следната класификация: 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-органини класове	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система:	
Редки:	Анафилактоидна реакция (включително обрив, уртикария, бронхоспазъм, 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 свързаните с това симптоми като сомнолентност, афазия, хемипареза, конвулсии
Нарушения на очите	
Нечести:	Кръвоизлив в окото
Сърдечни нарушения:	
Нечести:	Реперфузионни аритмии (като аситолия, акцелерирана идиовентрикуларна аритмия, аритмия, екстрасистоли, предсърдно мъждене, AV блок от 1-ва степен до пълен, брадикардия, тахикардия, камерна аритмия, камерно мъждене, камерна тахикардия), които са в тясна и ограничена връзка с лечението с теноктеплазе. Реперфузионните аритмии могат да доведат до сърдечен арест, да бъдат животозастрашаващи и да изискват провеждането на конвенционално антиаритмично

	лечение.
Редки	Перикарден кръвоизлив
Съдови нарушения:	
Много чести	Кръвоизлив
Редки	Емболизъм (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	Екхимози
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 нежелани реакции се съобщават като последствие от инфаркт на миокарда и/или прилагането на тромболитичната терапия:

- много чести (>1/10): хипотония, нарушения в сърдечния ритъм и честота, ангина пекторис
- чести (>1/100, <1/10): рекурентна исхемия, сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, кардиогенен шок, перикардит, белодробен оток
- нечести (>1/1 000, <1/100): внезапно спиране на сърдечната дейност, недостатъчност на митралната клапа, перикарден излив, венозна тромбоза, сърдечна тампонада, руптура на миокарда
- редки (>1/10 000, <1/1 000): белодробен емболизъм

Тези сърдечно-съдови инциденти могат да бъдат животозастрашаващи и да доведат до летален изход.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране може да има повишен риск от кървене. В случай на тежко и продължително кървене може да се обсъди заместителна терапия (плазма, тромбоцити), вж. също точка 4.4.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, АТС код: B01AD11

Механизъм на действие

Тенектеплазе е рекомбинантен фибрин-специфичен активатор на плазминогена, който е получен от естествен t-РА чрез модификация 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 (РАI – 1) в сравнение с естествения t-РА.

Фармакодинамични ефекти

След прилагане на тенектеплазе се наблюдава дозозависима консумация на α 2-антиплазмин (инхибитор на течната фаза на плазмина) с последващо повишаване на системното ниво на плазмина. 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 прилагането на алтеплазе води до приблизително 50% редуция на нивата на фибриноген и плазминоген. В рамките на 30 дни не се установява клинично значимо образуване на антитела.

Клинична ефикасност и безопасност

Данните от ангиографските проучвания във фаза I и II сочат, че тенектеплазе, приложен като еднократна интравенозна инжекция болус, е ефективен за разтварянето на кръвните съсиреци в свързаната с инфаркта артерия на пациенти с ОМИ, като ефекта зависи от дозата.

Едно голямо проучване върху смъртността (ASSENT II) при приблизително 17 000 пациенти показва, че тенектеплазе е терапевтично еквивалентен на алтеплазе за редуциране на смъртността (6,2% за двете терапии, след 30 дни, горна граница от 95% CI за степента на относителния риск 1,124) и че употребата на тенектеплазе е свързана със статистически значимо по-ниска честота на извънчерепните кръвоизливи (26,4% в сравнение с 28,9%, $p=0,0003$). Това означава статистически значимо по-ниска необходимост от трансфузии (4,3% в сравнение с 5,5%, $p=0,0002$). Интракраниални кръвоизливи се наблюдават с честота 0,93% за тенектеплазе в сравнение с 0,94% за алтеплазе.

Ограничените клинични данни и коронарната проходимост показват, че пациентите с ОМИ са лекувани успешно в периода след 6-ия час от появата на симптомите.

ASSENT-4 PCI проучването има за цел да покаже дали предхождащо лечение с пълна доза тенектеплазе, съпътствано от единична болус доза до 4 000 IU нефракциониран хепарин, приложени преди първична перкутанна коронарна интервенция (ПКИ) при 4000 пациенти с обширен миокарден инфаркт, която трябва да се проведе в рамките на 60 до 180 минути, води до по-добри крайни резултати в сравнение със самостоятелното привеждане на първична ПКИ. Проучването е преждевременно прекратено при достигане на 1667 рандомизирани пациенти, поради значимо по-високата смъртност при групата с подпомогната ПКИ, приемаща тенектеплазе. Стойностите на първичната крайна точка, която е съвкупност от смъртност или кардиогенен шок или застойна сърдечна недостатъчност в рамките на 90 дни са значимо по-високи при групата, подложена на изследвания 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 комбинираната клинична крайна точка са в полза на режима със самостоятелна ПКИ: съответно, смъртност: 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, които са повторен инфаркт и повторна реваскуларизация на свързаната с инфаркта артерия са значително по-високи при групата с предхождащо лечение с тенекеплазе: повторен инфаркт: 6,1% спрямо 3,7% $p=0,0279$; повторна реваскуларизация на свързаната с инфаркта артерия: 6,6% спрямо 3,4% $p=0,0041$. Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани по-често при прилагането на тенекеплазе преди ПКИ: интракраниална хеморагия: 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% $p=0,0001$.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

Разпределение

Данните за разпределението в тъканите и елиминирането са получени от проучвания с радиоактивно маркиран тенекеплазе при плъхове. Основният орган, до който достига тенекеплазе е черния дроб. Не е ясно дали и до каква степен тенекеплазе се свързва с плазмените протеини при хора.

Биотрансформация

Тенекеплазе 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 еднократно интравенозно инжектиране болус на тенекеплазе при пациенти с остър инфаркт на миокарда тенекеплазе антигенът има двуфазно елиминиране от плазмата. Клирънсът на тенекеплазе в терапевтични дози не зависи от дозата. Началният доминантен полуживот е $24\pm 5,5$ (средна стойност \pm SD) min, който е пет пъти по-дълъг отколкото 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 тенекеплазе, а напредналата възраст – до леко намаляване. Жените като цяло имат по-нисък клирънс, отколкото мъжете, но това може да се обясни с по-ниското им телесно тегло.

Ефектът на бъбречната и чернодробната дисфункция върху фармакокинетиката на тенекеплазе при хора не известен. Няма достатъчно опит за коригиране дозата на тенекеплазе при пациенти с чернодробна и тежка бъбречна недостатъчност. Въпреки това, на базата на проучванията върху животни, не се очаква бъбречната дисфункция да повлияе фармакокинетиката.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Еднократната интравенозна доза при плъхове, зайци и кучета води само до дозозависими и обратими промени в параметрите на коагулацията с локална хеморагия на мястото на инжектиране, която се счита за следствие от фармакодинамичните ефекти на тенекеплазе.

Проучванията на токсичността при многократно дозиране при плъхове и кучета потвърждава гореспоменатите наблюдения, но продължителността на проучванията е ограничена до две седмици поради образуване на антитела към човешкия протеин, което от своя страна води до анафилаксия.

Данните за фармакологичната безопасност при маймуни *cynomolgus* разкриват редуция на кръвното налягане, последвана от преходни промени в ЕКГ, но те се наблюдават при дози, значително по-високи от използваните в клиничната практика.

Проучванията за репродуктивна токсичност с оглед показанията и еднократното приложение при хора, са ограничени до проучване при зайци, които са чувствителен вид. Тенектеплазе предизвиква смърт на цялото котило в средата на ембрионалния период. Когато тенектеплазе се прилага при бременни животни в средата или в края на ембрионалния период е наблюдавано вагинално кървене на следващия ден след прилагане на първата доза. Вторична смърт 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 карциногенни и по тази причина не е необходимо провеждането на проучвания върху генотоксичността и карциногенността.

След интравенозно, интраартериално и паравенозно инжектиране на крайния състав на тенектеплазе не е наблюдавано локално възпаление на кръвоносните съдове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах:

L-аргинин
фосфорна киселина
полисорбат 20

Разтворител:

Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Metalyse е несъвместим с декстрозни инфузионни разтвори.

6.3 Срок на годност

Срок на годност на крайния продукт

2 години

Приготвен разтвор

При температура 2-8°C химическата и физическата стабилност за употреба е 24 часа, а при температура 30°C – 8 часа.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно след приготвянето му. Ако не се използва незабавно, срокът и условията на съхранение на готовия разтвор до употребата му са отговорност на този, който ще го използва и обикновено е не повече от 24 часа при температура 2-8°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка.
За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт, вж. точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба, приложение или имплантиране

Тип I стъклен флакон от 20 ml със сива гумена запушалка с покритие (B52 – 42) и отчупваща се капачка, който е напълнен с прах за инжекционен разтвор.

Пластмасова спринцовка от 10 ml, предварително напълнена с 6 ml вода за инжекции за получаване на готовия разтвор.

Стерилен адаптор за флакона.

Стерилна игла за еднократна употреба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтворът на Metalyse се приготвя чрез добавяне на цялото количество вода за инжекции от предварително напълнената спринцовка във флакона, съдържащ праха за инжекционен разтвор.

1. Убедете се, че сте подбрали подходящия флакон, с количество, съответстващо на телесното тегло на пациента.

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

2. Проверете дали не е нарушена цялостта на капачката на флакона.
3. Отстранете капачката от флакона.
4. Отстранете капачката на спринцовката. Незабавно поставете предварително напълнената спринцовка в адаптора и пробийте запушалката на флакона в средата с върха на адаптора.
5. Добавете водата за инжекции във флакона чрез бавно натискане на буталото на спринцовката надолу, за да се избегне образуване на пяна.
6. Разтворете чрез внимателно разклащане.
7. Готовият разтвор е безцветен до бледожълт на цвят и прозрачен. Трябва да се използва само бистър разтвор, без частици в него.
8. Непосредствено преди инжектиране на разтвора обърнете флакона така, че спринцовката да е под него.
9. Изтеглете в спринцовката необходимото количество готов разтвор Metalyse в зависимост от теглото на пациента.
10. Отделете спринцовката от адаптора на флакона.
11. Metalyse трябва да се въвежда интравенозно за около 10 секунди. Не трябва да се прилага с разтвори, съдържащи декстроза.
12. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

Приготвянето на разтвора може да се извърши и с включената в комплекта игла.

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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/169/004

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

Дата на първо разрешаване: 23 Февруари 2001
Дата на последно подновяване: 23 Февруари 2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Metalyse 8 000 единици, прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Metalyse 8 000 единици

1 флакон съдържа 8 000 единици (40 mg) тенектеплазе (tenecteplase).

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 8 ml вода за инжекции.

Приготвеният 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.

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. Полученият след разтваряне продукт е бистър и безцветен до бледожълт разтвор.

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 миокарден инфаркт (ОМИ).

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-скоро след появата на симптомите.

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

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

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

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Необходимата доза трябва да се приложи еднократно интравенозно, като болус, за приблизително 10 секунди.

Metalyse може да се въведе и през вече съществуващ интравенозен път, който е използван само за прилагане на разтвор на 0,9% натриев хлорид. Metalyse е несъвместим с декстрозни разтвори.

В разтвора за инжектиране не бива да се добавя никакъв друг лекарствен продукт.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение, вижте т. 6.6.

Съпътстващо лечение

Антитромботично съпътстващо лечение с тромбоцитни инхибитори и антикоагуланти трябва да се прилага според съответните настоящи препоръки за лечение на пациенти с миокарден инфаркт с ST елевация.

В клинични проучвания с Metalyse, като съпътстващо 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 доживотно лечение, освен ако не е противопоказана.

4.3 Противопоказания

Metalyse не трябва да се прилага на пациенти с анамнеза за анафилактична (т.е. животозастрашаваща) реакция към някоя от съставките (т.е. тенектеплазе или някое от помощните вещества) или към гентамицин (следи от остатъчно количество, при 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 висок риск от кръвоизливи, Metalyse е противопоказан в следните случаи:

- значително нарушение, свързано с кръвене, както настоящо, така и в предходните 6 месеца
- пациенти с настоящо съпътстващо лечение с перорални антикоагуланти (INR>1,3)

- анамнеза за увреждане на ЦНС (например неоплазма, аневризма, интракраниална или спинална операция)
- известна хеморагична диатеза
- тежка неконтролирана хипертония
- големи операции, биопсия на паренхимни органи или значителна травма в последните 2 месеца (това включва каквато и да е травма, свързана с настоящия ОМИ)
- скорошна травма на главата или черепа
- продължителна кардиопулмонална реанимация (>2 минути) през последните 2 седмици
- остър перикардит и/или подостър бактериален ендокардит
- остър панкреатит
- тежка чернодробна дисфункция, включително чернодробна недостатъчност, цироза, портална хипертония (варици на хранопровода) и активен хепатит
- активна пептична язва
- артериална аневризма и известни артериални/венозни малформации
- неоплазми с повишен риск от кървене
- анамнеза за хеморагичен инсулт или инсулт с неизвестен произход
- анамнеза за исхемичен инсулт или преходен исхемичен инцидент в предходните 6 месеца
- деменция

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кървене

Най-често срещаното усложнение по време на лечението с Metalyse е кървенето.

Едновременното използване на хепаринова антикоагулация може да допринесе за кръвоизлива. Тъй като по време на терапията с Metalyse фибрина се лизира, може да се наблюдава 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 Metalyse трябва да се избягва използването на твърди катетри, както и интрамускулно инжектиране и неналежащи манипулации върху пациентите.

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

В случай на тежък кръвоизлив, особено мозъчен, съпътстващото лечение с хепарин трябва незабавно да се прекрати. Ако в рамките на 4 часа преди началото на кръвоизлива е използван хепарин, трябва да се обсъди използването на протамин. При малкото пациенти, които не се повлияват от тези консервативни мерки, трябва да се обсъди използването на хемотрансфузия. Може да се направи вливане на криопреципитат, прясно замразена плазма и тромбоцитна маса като след всяко прилагане се прави проследяване на клиничните и лабораторните показатели. При криопреципитатно вливане се цели постигане на ниво на фибриноген от 1 g/l. Като последна алтернатива могат да се приложат антифибринолитични средства. В следните състояния рискът от използването на Metalyse може да се повиши и трябва да бъде съпоставен с очакваните ползи:

- систолно кръвно налягане >160 mm Hg
- мозъчносъдова болест
- скорошен кръвоизлив от стомашно-чревния или генитоуринарния тракт (през последните 10 дни)
- голяма вероятност от съществуване на тромби в лявата половина на сърцето, например митрална стеноза или предсърдни фибрилации
- известна скорошна (в последните 2 дни) интрамускулна инжекция
- напреднала възраст над 75 години
- ниско телесно тегло <60 kg

Аритмии

Коронарната тромбоза може да доведе до аритмии, свързани с реперфузията. Препоръчително е, когато се прилага Metalyse, да се осигури възможност за провеждане на антиаритмична терапия (пейсмейкър, дефибрилатор), в случаи че възникнат брадикардия и/или камерна тахикардия.

ГликопротеинIIb/IIIa антагонисти

Едновременното използване на GPIIb/IIIa антагонисти повишава риска от кървене.

Свръхчувствителност/Повторно приложение

След лечение не е наблюдавано трайно образуване на антитела към молекулата на тенектеплазе. Все пак, тъй като няма систематичен опит с повторното приложение на Metalyse, необходимо е повишено внимание при приложение на Metalyse при лица с известна свръхчувствителност (различна от анафилактична реакция) към активното вещество, към някои от помощните вещества или към гентамицин (следи от остатъчно количество при производствения процес). Ако възникне анафилактична реакция, приложението трябва да бъде спряно незабавно и да бъде започнато подходящо лечение. При всички случаи, тенектеплазе не трябва да бъде прилаган повторно преди да бъдат изследвани хемостатичните фактори като фибриноген, плазминоген и алфа2-антиплазмин.

Първична перкутанна коронарна интервенция (ПКИ)

Ако според съответните настоящи препоръки за лечение е планирана първична ПКИ, Metalyse не трябва да се прилага, както е прилаган в проучването ASSENT-4 PCI (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са правени специални проучвания на взаимодействието на Metalyse с други лекарствени продукти, често използвани при пациенти с ОМИ. Въпреки това, анализът на данните от повече от 12 хиляди пациенти, лекувани по време на фаза I, II и III не показва каквото и да било клинично значимо взаимодействие с други лекарствени продукти, често използвани при пациенти с ОМИ и едновременно прилагани с Metalyse.

Лекарствените продукти, които влияят върху коагулацията или тези, променящи функцията на тромбоцитите (например тиклопидин, клопидогрел, LMWH) може да повишат риска от кръвоизлив преди, по време и след лечението с Metalyse.

Едновременното използване на GPIIb/IIIa антагонисти повишава риска от кървене.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсва опит от прилагане на тенектеплазе при бременни жени. Тъй като изследванията при животни (вж. също точка 5.3) показват висок риск от вагинално кървене, предимно от плацентата, или загуба на бременност, трябва да се прецени съотношението между ползата от лечението и възможните рискове от тежки животозастрашаващи състояния.

Кърмене

Не е известно дали теноктеплазе се екскретира в кърмата. Кърменето трябва да се прекрати в рамките на първите 24 часа след прилагане на тромболитична терапия.

Фертилитет

Не са провеждани предклинични изпитвания с теноктеплазе по отношение на фертилитета. В предклиничните изпитвания на теноктеплазе за токсичност при многократно приложение, хистопатологичните изследвания не показват находки, свързани с мъжките репродуктивни органи.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Кръвоизливите са много честа нежелана реакция, свързана с прилагането на теноктеплазе. Кръвоизливите са предимно повърхностни, 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 тежки епизоди на кървене.

Обобщение на нежеланите лекарствени реакции под формата на таблица

Изброените по-долу нежелани лекарствени реакции са класифицирани по честота и системно-органични класове. Групирането по честота е направено съгласно следната класификация: 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-органични класове	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система:	
Редки:	Анафилактоидна реакция (включително обрив, уртикария, бронхоспазъм, 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 свързаните с това симптоми като сомнолентност, афазия, хемипареза, конвулсии
Нарушения на очите	
Нечести:	Кръвоизлив в окото
Сърдечни нарушения:	
Нечести:	Реперфузионни аритмии (като аситолия, акцелерирана идиовентрикуларна аритмия, аритмия, екстрасистоли, предсърдно мъждене, AV блок от 1-ва степен до пълен, брадикардия, тахикардия, камерна аритмия, камерно мъждене, камерна тахикардия), които са в тясна и ограничена връзка с лечението с теноктеплазе. Реперфузионните аритмии могат да доведат до сърдечен арест, да бъдат животозастрашаващи и да изискват провеждането на конвенционално антиаритмично

	лечение.
Редки	Перикарден кръвоизлив
Съдови нарушения:	
Много чести	Кръвоизлив
Редки	Емболизъм (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	Екхимози
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 нежелани реакции се съобщават като последствие от инфаркт на миокарда и/или прилагането на тромболитичната терапия:

- много чести (>1/10): хипотония, нарушения в сърдечния ритъм и честота, ангина пекторис
- чести (>1/100, <1/10): рекурентна исхемия, сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, кардиогенен шок, перикардит, белодробен оток
- нечести (>1/1 000, <1/100): внезапно спиране на сърдечната дейност, недостатъчност на митралната клапа, перикарден излив, венозна тромбоза, сърдечна тампонада, руптура на миокарда
- редки (>1/10 000, <1/1 000): белодробен емболизъм

Тези сърдечно-съдови инциденти могат да бъдат животозастрашаващи и да доведат до летален изход.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране може да има повишен риск от кървене. В случай на тежко и продължително кървене може да се обсъди заместителна терапия (плазма, тромбоцити), вж. също точка 4.4.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, АТС код: B01AD11

Механизъм на действие

Тенектеплазе е рекомбинантен фибрин-специфичен активатор на плазминогена, който е получен от естествен t-РА чрез модификация 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 (РАI – 1) в сравнение с естествения t-РА.

Фармакодинамични ефекти

След прилагане на тенектеплазе се наблюдава дозозависима консумация на α 2-антиплазмин (инхибитор на течната фаза на плазмина) с последващо повишаване на системното ниво на плазмина. 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 прилагането на алтеплазе води до приблизително 50% редуция на нивата на фибриноген и плазминоген. В рамките на 30 дни не се установява клинично значимо образуване на антитела.

Клинична ефикасност и безопасност

Данните от ангиографските проучвания във фаза I и II сочат, че тенектеплазе, приложен като еднократна интравенозна инжекция болус, е ефективен за разтварянето на кръвните съсиреци в свързаната с инфаркта артерия на пациенти с ОМИ, като ефекта зависи от дозата.

Едно голямо проучване върху смъртността (ASSENT II) при приблизително 17 000 пациенти показва, че тенектеплазе е терапевтично еквивалентен на алтеплазе за редуциране на смъртността (6,2% за двете терапии, след 30 дни, горна граница от 95% CI за степента на относителния риск 1,124) и че употребата на тенектеплазе е свързана със статистически значимо по-ниска честота на извънчерепните кръвоизливи (26,4% в сравнение с 28,9%, $p=0,0003$). Това означава статистически значимо по-ниска необходимост от трансфузии (4,3% в сравнение с 5,5%, $p=0,0002$). Интракраниални кръвоизливи се наблюдават с честота 0,93% за тенектеплазе в сравнение с 0,94% за алтеплазе.

Ограничените клинични данни и коронарната проходимост показват, че пациентите с ОМИ са лекувани успешно в периода след 6-ия час от появата на симптомите.

ASSENT-4 PCI проучването има за цел да даде представа дали предхождащо лечение с пълна доза тенектеплазе, съпътствано от единична болус доза до 4 000 IU нефракциониран хепарин, приложени преди първична перкутанна коронарна интервенция (ПКИ) при 4000 пациенти с обширен миокарден инфаркт, която трябва да се проведе в рамките на 60 до 180 минути, води до по-добри крайни резултати в сравнение със самостоятелното привеждане на първична ПКИ. Проучването е преждевременно прекратено при достигане на 1667 рандомизирани пациенти, поради значимо по-високата смъртност при групата с подпомогната ПКИ, приемаща тенектеплазе. Стойностите на първичната крайна точка, която е съвкупност от смъртност или кардиогенен шок или застойна сърдечна недостатъчност в рамките на 90 дни са значимо по-високи при групата, подложена на изследвания 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 комбинираната клинична крайна точка са в полза на режима със самостоятелна ПКИ: съответно, смъртност: 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, които са повторен инфаркт и повторна реваскуларизация на свързаната с инфаркта артерия са значително по-високи при групата с предхождащо лечение с тенектеплазе: повторен инфаркт: 6,1% спрямо 3,7% $p=0,0279$; повторна реваскуларизация на свързаната с инфаркта артерия: 6,6% спрямо 3,4% $p=0,0041$. Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани по-често при прилагането на тенектеплазе преди ПКИ: интракраниална хеморагия: 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% $p=0,0001$.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

Разпределение

Данните за разпределението в тъканите и елиминирането са получени от проучвания с радиоактивно маркиран тенектеплазе при плъхове. Основният орган, до който достига тенектеплазе е черния дроб. Не е ясно дали и до каква степен тенектеплазе се свързва с плазмените протеини при хора.

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-РА, което води до удължен полуживот.

Елиминиране

След еднократно интравенозно инжектиране болус на тенектеплазе при пациенти с остър инфаркт на миокарда тенектеплазе антигенът има двуфазно елиминиране от плазмата. Клирънсът на тенектеплазе в терапевтични дози не зависи от дозата. Началният доминантен полуживот е $24\pm 5,5$ (средна стойност \pm SD) min, който е пет пъти по-дълъг отколкото 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 тенектеплазе, а напредналата възраст – до леко намаляване. Жените като цяло имат по-нисък клирънс, отколкото мъжете, но това може да се обясни с по-ниското им телесно тегло.

Ефектът на бъбречната и чернодробната дисфункция върху фармакокинетиката на тенектеплазе при хора не е известен. Няма достатъчно опит за коригиране дозата на тенектеплазе при пациенти с чернодробна и тежка бъбречна недостатъчност. Въпреки това, на базата на проучванията върху животни, не се очаква бъбречната дисфункция да повлияе фармакокинетиката.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Еднократната интравенозна доза при плъхове, зайци и кучета води само до дозозависими и обратими промени в параметрите на коагулацията с локална хеморагия на мястото на инжектиране, която се счита за следствие от фармакодинамичните ефекти на тенектеплазе. Проучванията на токсичността при многократно дозиране при плъхове и кучета потвърждава

гореспоменатите наблюдения, но продължителността на проучванията е ограничена до две седмици поради образуване на антитела към човешкия протеин, което от своя страна води до анафилаксия.

Данните за фармакологичната безопасност при маймуни *супоmolgus* разкриват редуция на кръвното налягане, последвана от преходни промени в ЕКГ, но те се наблюдават при дози, значително по-високи от използваните в клиничната практика.

Проучванията за репродуктивна токсичност с оглед показанията и еднократното приложение при хора, са ограничени до проучване при зайци, които са чувствителен вид. Тенектеплазе предизвиква смърт на цялото котило в средата на ембрионалния период. Когато тенектеплазе се прилага при бременни животни в средата или в края на ембрионалния период е наблюдавано вагинално кървене на следващия ден след прилагане на първата доза. Вторична смърт 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 карциногенни и по тази причина не е необходимо провеждането на проучвания върху генотоксичността и карциногенността.

След интравенозно, интраартериално и паравенозно инжектиране на крайния състав на тенектеплазе не е наблюдавано локално възпаление на кръвоносните съдове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах:

L-аргинин
фосфорна киселина
полисорбат 20

Разтворител:

Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Metalyse е несъвместим с декстрозни инфузионни разтвори.

6.3 Срок на годност

Срок на годност на крайния продукт

2 години

Приготвен разтвор

При температура 2-8°C химическата и физическата стабилност за употреба е 24 часа, а при температура 30°C – 8 часа.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно след приготвянето му. Ако не се използва незабавно, срокът и условията на съхранение на готовия разтвор до употребата му са отговорност на този, който ще го използва и обикновено е не повече от 24 часа при температура 2-8°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка.
За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт, вж. точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба, приложение или имплантиране

Тип I стъклен флакон от 20 ml със сива гумена запушалка с покритие (B52 – 42) и отчупваща се капачка, който е напълнен с прах за инжекционен разтвор.

Пластмасова спринцовка от 10 ml, предварително напълнена с 8 ml вода за инжекции за получаване на готовия разтвор.

Стерилен адаптор за флакона.

Стерилна игла за еднократна употреба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтворът на Metalyse се приготвя чрез добавяне на цялото количество вода за инжекции от предварително напълнената спринцовка във флакона, съдържащ праха за инжекционен разтвор.

1. Убедете се, че сте подбрали подходящия флакон, с количество, съответстващо на телесното тегло на пациента.

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

2. Проверете дали не е нарушена цялостта на капачката на флакона.
3. Отстранете капачката от флакона.
4. Отстранете капачката на спринцовката. Незабавно поставете предварително напълнената спринцовка в адаптора и пробийте запушалката на флакона в средата с върха на адаптора.
5. Добавете водата за инжекции във флакона чрез бавно натискане на буталото на спринцовката надолу, за да се избегне образуване на пяна.
6. Разтворете чрез внимателно разклащане.
7. Готовият разтвор е безцветен до бледожълт на цвят и прозрачен. Трябва да се използва само бистър разтвор, без частици в него.
8. Непосредствено преди инжектиране на разтвора обърнете флакона така, че спринцовката да е под него.
9. Изтеглете в спринцовката необходимото количество готов разтвор Metalyse в зависимост от теглото на пациента.
10. Отделете спринцовката от адаптора на флакона.
11. Metalyse трябва да се въвежда интравенозно за около 10 секунди. Не трябва да се прилага с разтвори, съдържащи декстроза.
12. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

Приготвянето на разтвора може да се извърши и с включената в комплекта игла.

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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/169/005

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

Дата на първо разрешаване: 23 Февруари 2001
Дата на последно подновяване: 23 Февруари 2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Metalyse 10 000 единици, прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Metalyse 10 000 единици

1 флакон съдържа 10 000 единици (50 mg) тенектеплазе (tenecteplase).

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 10 ml вода за инжекции.

Приготвеният 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.

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. Полученият след разтваряне продукт е бистър и безцветен до бледожълт разтвор.

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 миокарден инфаркт (ОМИ).

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-скоро след появата на симптомите.

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

Телесно тегло на пациента (kg)	Тенектеплазе (U)	Тенектеплазе (mg)	Съответен обем на получения разтвор (ml)
--------------------------------	------------------	-------------------	--

<60	6 000	30	6
≥60 to < 70	7 000	35	7
≥70 to < 80	8 000	40	8
≥80 to < 90	9 000	45	9
≥90	10 000	50	10

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

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Необходимата доза трябва да се приложи еднократно интравенозно, като болус, за приблизително 10 секунди.

Metalyse може да се въведе и през вече съществуващ интравенозен път, който е използван само за прилагане на разтвор на 0,9% натриев хлорид. Metalyse е несъвместим с декстрозни разтвори.

В разтвора за инжектиране не бива да се добавя никакъв друг лекарствен продукт.

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

Съпътстващо лечение

Антитромботично съпътстващо лечение с тромбоцитни инхибитори и антикоагуланти трябва да се прилага според съответните настоящи препоръки за лечение на пациенти с миокарден инфаркт с ST елевация.

В клинични проучвания с Metalyse, като съпътстващо 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 доживотно лечение, освен ако не е противопоказана.

4.3 Противопоказания

Metalyse не трябва да се прилага на пациенти с анамнеза за анафилактична (т.е. животозастрашаваща) реакция към някоя от съставките (т.е. тенекеплазе или някое от помощните вещества) или към гентамицин (следи от остатъчно количество, при 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 висок риск от кръвоизливи, Metalyse е противопоказан в следните случаи:

- значително нарушение, свързано с кръвене, както настоящо, така и в предходните 6 месеца
- пациенти с настоящо съпътстващо лечение с перорални антикоагуланти (INR>1,3)
- анамнеза за увреждане на ЦНС (например неоплазма, аневризма, интракраниална или спинална операция)
- известна хеморагична диатеза
- тежка неконтролирана хипертония

- големи операции, биопсия на паренхимни органи или значителна травма в последните 2 месеца (това включва каквато и да е травма, свързана с настоящия ОМИ)
- скорошна травма на главата или черепа
- продължителна кардиопулмонална реанимация (>2 минути) през последните 2 седмици
- остър перикардит и/или подостър бактериален ендокардит
- остър панкреатит
- тежка чернодробна дисфункция, включително чернодробна недостатъчност, цирроза, портална хипертония (варици на хранопровода) и активен хепатит
- активна пептична язва
- артериална аневризма и известни артериални/венозни малформации
- неоплазми с повишен риск от кървене
- анамнеза за хеморагичен инсулт или инсулт с неизвестен произход
- анамнеза за исхемичен инсулт или преходен исхемичен инцидент в предходните 6 месеца
- деменция

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кървене

Най-често срещаното усложнение по време на лечението с Metalyse е кървенето. Едновременното използване на хепаринова антикоагулация може да допринесе за кръвоизлива. Тъй като по време на терапията с Metalyse фибрина се лизира, може да се наблюдава 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 Metalyse трябва да се избягва използването на твърди катетри, както и интрамускулно инжектиране и неналежащи манипулации върху пациентите.

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

В случай на тежък кръвоизлив, особено мозъчен, съпътстващото лечение с хепарин трябва незабавно да се прекрати. Ако в рамките на 4 часа преди началото на кръвоизлива е използван хепарин, трябва да се обсъди използването на протамин. При малкото пациенти, които не се повлияват от тези консервативни мерки, трябва да се обсъди използването на хемотрансфузия. Може да се направи вливане на криопреципитат, прясно замразена плазма и тромбоцитна маса като след всяко прилагане се прави проследяване на клиничните и лабораторните показатели. При криопреципитатно вливане се цели постигане на ниво на фибриноген от 1 g/l. Като последна алтернатива могат да се приложат антифибринолитични средства. В следните състояния рискът от използването на Metalyse може да се повиши и трябва да бъде съпоставен с очакваните ползи:

- систолно кръвно налягане >160 mm Hg
- мозъчносъдова болест
- скорошен кръвоизлив от стомашно-чревния или генитоуринарния тракт (през последните 10 дни)
- голяма вероятност от съществуване на тромби в лявата половина на сърцето, например митрална стеноза или предсърдни фибрилации
- известна скорошна (в последните 2 дни) интрамускулна инжекция
- напреднала възраст над 75 години
- ниско телесно тегло <60 kg

Аритмии

Коронарната тромболиза може да доведе до аритмии, свързани с реперфузията. Препоръчително е, когато се прилага Metalyse, да се осигури възможност за провеждане на

антиаритмична терапия (пейсмейкър, дефибрилатор), в случаи че възникнат брадикардия и/или камерна тахикардия.

Гликопротеин IIb/IIIa антагонисти

Едновременното използване на GPIIb/IIIa антагонисти повишава риска от кървене.

Свръхчувствителност/Повторно приложение

След лечение не е наблюдавано трайно образуване на антитела към молекулата на тенекеплазе. Все пак, тъй като няма систематичен опит с повторното приложение на Metalyse, необходима е повишено внимание при приложение на Metalyse при лица с известна свръхчувствителност (различна от анафилактична реакция) към активното вещество, към някои от помощните вещества или към гентамицин (следи от остатъчно количество при производствения процес). Ако възникне анафилактична реакция, приложението трябва да бъде спряно незабавно и да бъде започнато подходящо лечение. При всички случаи, тенекеплазе не трябва да бъде прилаган повторно преди да бъдат изследвани хемостатичните фактори като фибриноген, плазминоген и алфа2-антиплазмин.

Първична перкутанна коронарна интервенция (ПКИ)

Ако според съответните настоящи препоръки за лечение е планирана първична ПКИ, Metalyse не трябва да се прилага, както е прилаган в проучването ASSENT-4 PCI (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са правени специални проучвания на взаимодействието на Metalyse с други лекарствени продукти, често използвани при пациенти с ОМИ. Въпреки това, анализът на данните от повече от 12 хиляди пациенти, лекувани по време на фаза I, II и III не показва каквото и да било клинично значимо взаимодействие с други лекарствени продукти, често използвани при пациенти с ОМИ и едновременно прилагани с Metalyse.

Лекарствените продукти, които влияят върху коагулацията или тези, променящи функцията на тромбоцитите (например тиклопидин, клопидогрел, LMWH) може да повишат риска от кръвоизлив преди, по време и след лечението с Metalyse.

Едновременното използване на GPIIb/IIIa антагонисти повишава риска от кървене.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсва опит от прилагане на тенекеплазе при бременни жени. Тъй като изследванията при животни (вж. също точка 5.3) показват висок риск от вагинално кървене, предимно от плацентата, или загуба на бременност, трябва да се прецени съотношението между ползата от лечението и възможните рискове от тежки животозастрашаващи състояния.

Кърмене

Не е известно дали тенекеплазе се екскретира в кърмата. Кърменето трябва да се прекрати в рамките на първите 24 часа след прилагане на тромболитична терапия.

Фертилитет

Не са провеждани предклинични изпитвания с тенекеплазе по отношение на фертилитета. В предклиничните изпитвания на тенекеплазе за токсичност при многократно приложение, хистопатологичните изследвания не показват находки, свързани с мъжките репродуктивни органи.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Кръвоизливите са много честа нежелана реакция, свързана с прилагането на тенекеплазе. Кръвоизливите са предимно повърхностни, 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 тежки епизоди на кървене.

Обобщение на нежеланите лекарствени реакции под формата на таблица

Изброените по-долу нежелани лекарствени реакции са класифицирани по честота и системно-органи класове. Групирането по честота е направено съгласно следната класификация: 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-органи класове	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система:	
Редки:	Анафилактоидна реакция (включително обрив, уртикария, бронхоспазъм, 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 свързаните с това симптоми като сомнолентност, афазия, хемипареза, конвулсии
Нарушения на очите	
Нечести:	Кръвоизлив в окото
Сърдечни нарушения:	
Нечести:	Реперфузионни аритмии (като асистолия, акцелерирана идиовентрикуларна аритмия, аритмия, екстрасистоли, предсърдно мъждене, AV блок от 1-ва степен до пълен, брадикардия, тахикардия, камерна аритмия, камерно мъждене, камерна тахикардия), които са в тясна и ограничена връзка с лечението с тенекеплазе. Реперфузионните аритмии могат да доведат до сърдечен арест, да бъдат животозастрашаващи и да изискват провеждането на конвенционално антиаритмично лечение.
Редки	Перикарден кръвоизлив

Съдови нарушения:	
Много чести	Кръвоизлив
Редки	Емболизъм (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	Екхимози
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 нежелани реакции се съобщават като последствие от инфаркт на миокарда и/или прилагането на тромболитичната терапия:

- много чести (>1/10): хипотония, нарушения в сърдечния ритъм и честота, ангина пекторис
- чести (>1/100, <1/10): рекурентна исхемия, сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, кардиогенен шок, перикардит, белодробен оток
- нечести (>1/1 000, <1/100): внезапно спиране на сърдечната дейност, недостатъчност на митралната клапа, перикарден излив, венозна тромбоза, сърдечна тампонада, руптура на миокарда
- редки (>1/10 000, <1/1 000): белодробен емболизъм

Тези сърдечно-съдови инциденти могат да бъдат животозастрашаващи и да доведат до летален изход.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране може да има повишен риск от кървене. В случай на тежко и продължително кървене може да се обсъди заместителна терапия (плазма, тромбоцити), вж. също точка 4.4.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, АТС код: B01AD11

Механизъм на действие

Тенектеплазе е рекомбинантен фибрин-специфичен активатор на плазминогена, който е получен от естествен t-PA чрез модификация 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 (РАІ – 1) в сравнение с естествения t-PA.

Фармакодинамични ефекти

След прилагане на тенектеплазе се наблюдава дозозависима консумация на $\alpha 2$ -антиплазмин (инхибитор на течната фаза на плазмина) с последващо повишаване на системното ниво на плазмина. 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 прилагането на алтеплазе води до приблизително 50% редукция на нивата на фибриноген и плазминоген. В рамките на 30 дни не се установява клинично значимо образуване на антитела.

Клинична ефикасност и безопасност

Данните от ангиографските проучвания във фаза I и II сочат, че тенектеплазе, приложен като еднократна интравенозна инжекция болус, е ефективен за разтварянето на кръвните съсиреци в свързаната с инфаркта артерия на пациенти с ОМИ, като ефекта зависи от дозата.

Едно голямо проучване върху смъртността (ASSENT II) при приблизително 17 000 пациенти показва, че тенектеплазе е терапевтично еквивалентен на алтеплазе за редуциране на смъртността (6,2% за двете терапии, след 30 дни, горна граница от 95% CI за степента на относителния риск 1,124) и че употребата на тенектеплазе е свързана със статистически значимо по-ниска честота на извънчерепните кръвоизливи (26,4% в сравнение с 28,9%, $p=0,0003$). Това означава статистически значимо по-ниска необходимост от трансфузии (4,3% в сравнение с 5,5%, $p=0,0002$). Интракраниални кръвоизливи се наблюдават с честота 0,93% за тенектеплазе в сравнение с 0,94% за алтеплазе.

Ограничените клинични данни и коронарната проходимост показват, че пациентите с ОМИ са лекувани успешно в периода след 6-ия час от появата на симптомите.

ASSENT-4 PCI проучването има за цел да да покаже дали предхождащо лечение с пълна доза тенектеплазе, съпътствано от единична болус доза до 4 000 IU нефракциониран хепарин, приложени преди първична перкутанна коронарна интервенция (ПКИ) при 4000 пациенти с обширен миокарден инфаркт, която трябва да се проведе в рамките на 60 до 180 минути, води до по-добри крайни резултати в сравнение със самостоятелното привеждане на първична ПКИ. Проучването е преждевременно прекратено при достигане на 1667 рандомизирани пациенти, поради значимо по-високата смъртност при групата с подпомогната ПКИ, приемаща тенектеплазе. Стойностите на първичната крайна точка, която е съвкупност от смъртност или кардиогенен шок или застойна сърдечна недостатъчност в рамките на 90 дни са значимо по-високи при групата, подложена на изследвания 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 комбинираната клинична крайна точка са в полза на режима със самостоятелна ПКИ: съответно, смъртност: 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, които са повторен инфаркт и повторна реваскуларизация на свързаната с инфаркта артерия са значително по-високо при групата с предхождащо лечение с тенектеплазе: повторен инфаркт: 6,1% спрямо 3,7% $p=0,0279$; повторна реваскуларизация на

свързаната с инфаркта артерия: 6,6% спрямо 3,4% $p=0,0041$. Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани по-често при прилагането на теноктеплазе преди ПКИ: интракраниална хеморагия: 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% $p=0,0001$.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

Разпределение

Данните за разпределението в тъканите и елиминирането са получени от проучвания с радиоактивно маркиран теноктеплазе при плъхове. Основният орган, до който достига теноктеплазе е черния дроб. Не е ясно дали и до каква степен теноктеплазе се свързва с плазмените протеини при хора.

Биотрансформация

Теноктеплазе 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 еднократно интравенозно инжектиране болус на теноктеплазе при пациенти с остър инфаркт на миокарда теноктеплазе антигенът има двуфазно елиминиране от плазмата. Клирънсът на теноктеплазе в терапевтични дози не зависи от дозата. Началният доминантен полуживот е $24\pm 5,5$ (средна стойност \pm SD) min, който е пет пъти по-дълъг отколкото 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 теноктеплазе, а напредналата възраст – до леко намаляване. Жените като цяло имат по-нисък клирънс, отколкото мъжете, но това може да се обясни с по-ниското им телесно тегло.

Ефектът на бъбречната и чернодробната дисфункция върху фармакокинетиката на теноктеплазе при хора не е известен. Няма достатъчно опит за коригиране дозата на теноктеплазе при пациенти с чернодробна и тежка бъбречна недостатъчност. Въпреки това, на базата на проучванията върху животни, не се очаква бъбречната дисфункция да повлияе фармакокинетиката.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Еднократната интравенозна доза при плъхове, зайци и кучета води само до дозозависими и обратими промени в параметрите на коагулацията с локална хеморагия на мястото на инжектиране, която се счита за следствие от фармакодинамичните ефекти на теноктеплазе. Проучванията на токсичността при многократно дозиране при плъхове и кучета потвърждава гореспоменатите наблюдения, но продължителността на проучванията е ограничена до две седмици поради образуване на антитела към човешкия протеин, което от своя страна води до анафилаксия.

Данните за фармакологичната безопасност при маймуни *супомолгус* разкриват редуция на кръвното налягане, последвана от преходни промени в ЕКГ, но те се наблюдават при дози, значително по-високи от използваните в клиничната практика.

Проучванията за репродуктивна токсичност с оглед показанията и еднократното приложение при хора, са ограничени до проучване при зайци, които са чувствителен вид. Тенектеплазе предизвиква смърт на цялото котило в средата на ембрионалния период. Когато тенектеплазе се прилага при бременни животни в средата или в края на ембрионалния период е наблюдавано вагинално кървене на следващия ден след прилагане на първата доза. Вторична смърт 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 карциногенни и по тази причина не е необходимо провеждането на проучвания върху генотоксичността и карциногенността.

След интравенозно, интраартериално и паравенозно инжектиране на крайния състав на тенектеплазе не е наблюдавано локално възпаление на кръвоносните съдове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах:

L-аргинин
фосфорна киселина
полисорбат 20

Разтворител:

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Metalyse е несъвместим с декстрозни инфузионни разтвори.

6.3 Срок на годност

Срок на годност на крайния продукт

2 години

Приготвен разтвор

При температура 2-8°C химическата и физическата стабилност за употреба е 24 часа, а при температура 30°C – 8 часа.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно след приготвянето му. Ако не се използва незабавно, срокът и условията на съхранение на готовия разтвор до употребата му са отговорност на този, който ще го използва и обикновено е не повече от 24 часа при температура 2-8°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт, вж. точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба, приложение или имплантиране

Тип I стъклен флакон от 20 ml със сива гумена запушалка с покритие (B52 – 42) и отчупваща се капачка, който е напълнен с прах за инжекционен разтвор.

Пластмасова спринцовка от 10 ml, предварително напълнена с 10 ml вода за инжекции за получаване на готовия разтвор.

Стерилен адаптор за флакона.

Стерилна игла за еднократна употреба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтворът на Metalyse се приготвя чрез добавяне на цялото количество вода за инжекции от предварително напълнената спринцовка във флакона, съдържащ праха за инжекционен разтвор.

1. Убедете се, че сте подбрали подходящия флакон, с количество, съответстващо на телесното тегло на пациента.

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

2. Проверете дали не е нарушена цялостта на капачката на флакона.
3. Отстранете капачката от флакона.
4. Отстранете капачката на спринцовката. Незабавно поставете предварително напълнената спринцовка в адаптора и пробийте запушалката на флакона в средата с върха на адаптора.
5. Добавете водата за инжекции във флакона чрез бавно натискане на буталото на спринцовката надолу, за да се избегне образуване на пяна.
6. Разтворете чрез внимателно разклащане.
7. Готовият разтвор е безцветен до бледожълт на цвят и прозрачен. Трябва да се използва само бистър разтвор, без частици в него.
8. Непосредствено преди инжектиране на разтвора обърнете флакона така, че спринцовката да е под него.
9. Изтеглете в спринцовката необходимото количество готов разтвор Metalyse в зависимост от теглото на пациента.
10. Отделете спринцовката от адаптора на флакона.
11. Metalyse трябва да се въвежда интравенозно за около 10 секунди. Не трябва да се прилага с разтвори, съдържащи декстроза.
12. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

Приготвянето на разтвора може да се извърши и с включената в комплекта игла.

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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/169/006

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

Дата на първо разрешаване: 23 Февруари 2001
Дата на последно подновяване: 23 Февруари 2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://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 ЕФИКАСНА 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 биологичното(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

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**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EUDR списък), предвиден в чл. 107в, ал.7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на уебпортала на Европейската агенция по лекарствата.

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

Неприложимо.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА (ЦИКЛООЛЕФИН-КОПОЛИМЕР) СПРИНЦОВКА/ ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Metalyse 6 000 U
прах и разтворител за инжекционен разтвор
Тенектеплазе

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

Всеки флакон съдържа 6 000 U тенектеплазе.
При разтваряне с 6 ml вода за инжекции, всеки ml от разтвора съдържа 1 000 U тенектеплазе.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-аргинин, фосфорна киселина, полисорбат 20.
Следи от остатъчно количество при производствения процес: гентамицин.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон с прах за инжекционен разтвор
1 предварително напълнена спринцовка с разтворител за парентерално приложение

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

За интравенозно приложение след разтваряне с 6 ml разтворител.
Преди употреба прочетете листовката.

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 прилагане 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.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/169/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

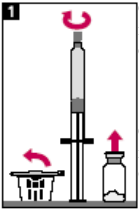
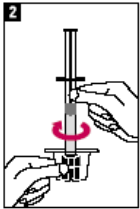
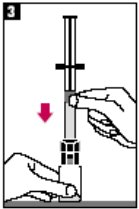
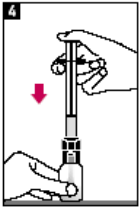
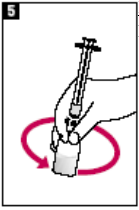
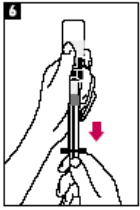
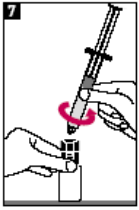
Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪТРИШНАТА СТРАНА НА КАПАКА НА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА ПОД ФОРМАТА НА ПИКТОГРАМА

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА Отворете опаковката на адаптора. Добавете водата за инжекции във флакона чрез бавно натискане на буталото на спринцовката надолу, за да се избегне образуване на пяна.		Отстранете капачката от спринцовката. Отстранете капачката от флакона.		Плътнo завийте предварително напълнената спринцовка в адаптора.		Пробийте запушалката на флакона в средата с върха на адаптора.		
		Добавете водата за инжекции във флакона чрез бавно натискане на буталото на спринцовката надолу, за да се избегне образуване на пяна.		Внимателно разклатете.		Обърнете флакона/спринцовката и изтеглете необходимото количество разтвор в спринцовката, като спазвате указанията за дозиране.		Отделете спринцовката от адаптора. Разворът е готов за интравенозно болус инжектиране.

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА ЗА ПРАХ ЗА ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР/ ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Metalyse 6 000 U
прах и разтворител за инжекционен разтвор
Тенектеплазе

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

Всеки флакон съдържа 6 000 U тенектеплазе.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

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

За интравенозно приложение след разтваряне с 6 ml разтворител.
Преди употреба прочетете листовката.

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

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка.

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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 6 000 U
разтворител за парентерално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Готов разтвор за пациенти с тегло (kg):

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6 ml вода за инжекции

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА (ЦИКЛОЛЕФИН-КОПОЛИМЕР) СПРИНЦОВКА/ ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Metalyse 8 000 U
прах и разтворител за инжекционен разтвор
Тенектеплазе

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

Всеки флакон съдържа 8 000 U тенектеплазе.

При разтваряне с 8 ml вода за инжекции, всеки ml от разтвора съдържа 1 000 U тенектеплазе.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-аргинин, фосфорна киселина, полисорбат 20.
Следи от остатъчно количество при производствения процес: гентамицин.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон с прах за инжекционен разтвор
1 предварително напълнена спринцовка с разтворител за парентерално приложение

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

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

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 прилагане 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.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/169/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

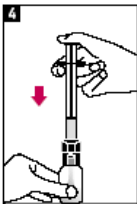
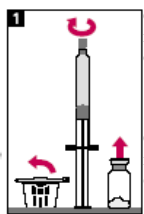
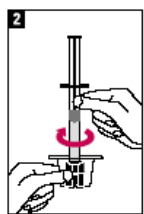
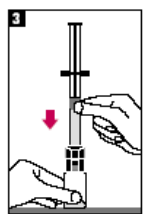
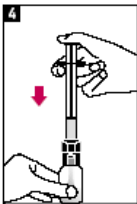
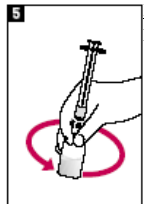
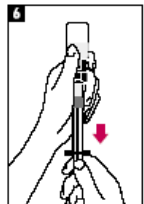
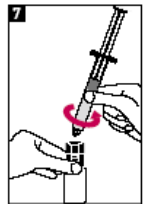
Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪТРИШНАТА СТРАНА НА КАПАКА НА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА ПОД ФОРМАТА НА ПИКТОГРАМА

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА Отворете опаковката на адаптора. 	 1	Отстранете капачката от спринцовката. Отстранете капачката от флакона.	 2	Плътно завийте предварително напълнената спринцовка в адаптора.	 3	Пробийте запушалката на флакона в средата с върха на адаптора.		
	 4	Добавете водата за инжекции във флакона чрез бавно натискане на буталото на спринцовката надолу, за да се избегне образуване на пена.	 5	Внимателно разклатете.	 6	Обърнете флакона/спринцовката и изтеглете необходимото количество разтвор в спринцовката, като спазвате указанията за дозиране.	 7	Отделете спринцовката от адаптора. Разтворът е готов за интравенозно болус инжектиране.

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА ЗА ПРАХ ЗА ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР/ ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Metalyse 8 000 U
прах и разтворител за инжекционен разтвор
Тенектеплазе

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

Всеки флакон съдържа 8 000 U тенектеплазе.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

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

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

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

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка.

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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
разтворител за парентерално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Готов разтвор за пациенти с тегло (kg):

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

8 ml вода за инжекции

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА (ЦИКЛООЛЕФИН-КОПОЛИМЕР) СПРИНЦОВКА/ ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Metalyse 10 000 U
прах и разтворител за инжекционен разтвор
Тенектеплазе

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

Всеки флакон съдържа 10 000 U тенектеплазе.

При разтваряне с 10 ml вода за инжекции, всеки ml от разтвора съдържа 1 000 U тенектеплазе.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-аргинин, фосфорна киселина, полисорбат 20.
Следи от остатъчно количество при производствения процес: гентамицин.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон с прах за инжекционен разтвор
1 предварително напълнена спринцовка с разтворител за парентерално приложение

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

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

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 прилагане 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.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/169/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

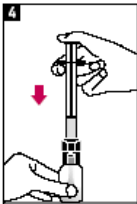
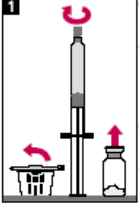
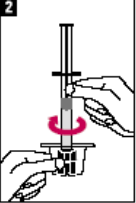
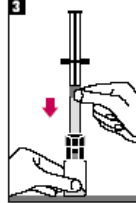
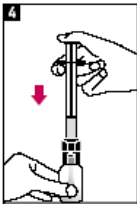
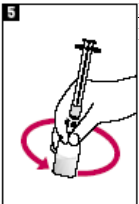
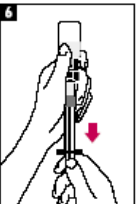
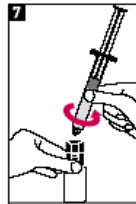
Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪТРИШНАТА СТРАНА НА КАПАКА НА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА ПОД ФОРМАТА НА ПИКТОГРАМА

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА Отворете опаковката на адаптора. 	 1	Отстранете капачката от спринцовката. Отстранете капачката от флакона.	 2	Плътно завийте предварително напълнената спринцовка в адаптора.	 3	Пробийте запушалката на флакона в средата с върха на адаптора.		
	 4	Добавете водата за инжекции във флакона чрез бавно натискане на буталото на спринцовката надолу, за да се избегне образуване на пяна.	 5	Внимателно разклатете.	 6	Обърнете флакона/спринцовката и изтеглете необходимото количество разтвор в спринцовката, като спазвате указанията за дозиране.	 7	Отделете спринцовката от адаптора. Разтворът е готов за интравенозно болус инжектиране.

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА ЗА ПРАХ ЗА ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР/ ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Metalyse 10 000 U
прах и разтворител за инжекционен разтвор
Тенектеплазе

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

Всеки флакон съдържа 10 000 U тенектеплазе.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

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

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

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

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка.

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Преди употреба прочетете листовката.

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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
разтворител за парентерално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Готов разтвор за пациенти с тегло (kg):

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 ml вода за инжекции

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Metalyse 6 000 единици, прах и разтворител за инжекционен разтвор Тенектеплазе (Tenecteplase)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате 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 лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Metalyse и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да използвате Metalyse
3. Как да използвате 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. Това означава, че всяка опаковка съдържа:

- един флакон с 6 000 единици прах Metalyse
- една предварително напълнена спринцовка, съдържаща 6 ml вода за инжекции.

Преди употреба, разтворителят (вода за инжекции) се прибавя към праха, за да се получи разтвор, който се прилага чрез инжекция.

Metalyse се отнася 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 миокарден инфаркт (сърдечен удар) 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 сърдечния удар и е животоспасяващо средство.

2. Какво трябва да знаете преди да използвате Metalyse

Metalyse няма да Ви бъде предписан и приложен от Вашия лекар:

- ако сте имали внезапна животозаstrашаваща алергична реакция (тежка свръхчувствителност) към активното вещество (тенектеплазе), към гентамицин (следи от остатъчно количество при производствения процес) или към някоя от останалите съставки на Metalyse. 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 (хеморагия), включващо:

- ❖ нарушение, свързано с кървене или склонност към кървене (хеморагия)
 - ❖ мозъчен удар (мозъчносъдов инцидент)
 - ❖ много високо, неконтролирано кръвно налягане
 - ❖ травма на главата
 - ❖ тежко чернодробно заболяване
 - ❖ язва на стомаха (пептична язва)
 - ❖ варикозни вени на хранопровода (езофагеални варици)
 - ❖ 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 като варфарин или кумарин (антикоагуланти);
 - ако имате възпаление на панкреаса (панкреатит);
 - ако наскоро сте претърпели голяма операция, включително мозъчна или спинална операция;
 - ако ви е оказвана кардиопулмонална реанимация (гръдна компресия) за повече от 2 минути, в последните две седмици.

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 активното вещество (тенектеплазе), към гентамицин (следи от остатъчно количество при производствения процес) или към някоя от останалите съставки на Metalyse (вижте точка б. “Съдържание на опаковката и допълнителна информация”);
- ако Вие имате високо кръвно налягане;
- ако Вие имате проблеми с кръвната циркулация в мозъка (мозъчносъдова болест);
- ако сте имали стомашно-чревно или генитоуринарно кървене в рамките на последните десет дена (това може да предизвика поява на кръв в изпражненията или урината);
- ако Вие имате аномалия на сърдечните клапи (например митрална стеноза) с нарушен сърдечен ритъм (например предсърдно трептене);
- ако Ви е прилагана интрамускулна инжекция в последните два дни;
- ако Вие сте на възраст над 75 години;
- ако теглото Ви е под 60 kg;
- 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

Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

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

3. Как да използвате Metalyse

Лекарят изчислява Вашата доза Metalyse в съответствие с 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 допълнително лечение заедно с Metalyse, възможно най-скоро след поява на гръдната болка.

Metalyse се прилага еднократно интравенозно от лекар, който има опит с употребата на този вид лекарства.

Вашият лекар ще Ви приложи Metalyse възможно най-скоро след поява на гръдната 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 приложение
- кървене от носа
- генитоуринарно кървене (може да установите кръв в урината)
- синини
- гастроинтестинално 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 (церебрален кръвоизлив). Възможни са смърт или трайно инвалидизиране след поява на кървене в мозъка или други тежки епизоди 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 (bronхоспазъм)
- кървене в областта около сърцето (хемоперикард)
- кръвни съсиреци в белите дробове (белодробен емболизъм) и в кръвоносните съдове на други органи и системи (тромботична емболия).

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

- мастна емболия (запушване на съдовете от масти)
- гадене
- повръщане
- повишена телесна температура (треска)
- кръвопреливане, вследствие на кървене

Както при останалите тромболитични средства, се съобщават следните събития, като следствие от миокарден инфаркт 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/ангина (рекурентна исхемия)
- Сърдечен пристъп
- Сърдечна недостатъчност
- Шок, вследствие на сърдечна недостатъчност
- Възпаление на обвивката на сърцето
- Събиране на течност в белите дробове (белодробен едем)

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 (миокардна руптура)

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

- Кръвен съсирек в белите дробове (белодробна емболия)

Тези случаи на сърдечно-съдови събития могат да бъдат животозастрашаващи и да доведат до смърт.

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

Уведомете Вашия лекар, ако мислите, че при Вас са се появили някои от тези нежелани реакции.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. Как да съхранявате Metalyse

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва 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, Вашия лекар обикновено ще използва приготвения инжекционен разтвор незабавно.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/опаковката.

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

- Активната съставка е теноктеплазе. Един флакон съдържа 6 000 единици теноктеплазе. Една предварително напълнена спринцовка съдържа 6 ml вода за инжекции.
- Другите съставки са L-аргинин, фосфорна киселина и полисорбат 20.
- Разтворителят на Metalyse е вода за инжекции.
- Гентамицин се съдържа като следи от остатъчно количество при производствения процес.

Как изглежда Metalyse и какво съдържа опаковката

Сгъваемата кутия съдържа един флакон с лиофилизиран прах, една готова за употреба спринцовка с разтворител, един адаптор за флакон и една игла.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

Производител

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

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

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

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

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf : +45 39158888

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe

Tel.: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co
KG
Tel: +43 1 80 105-0

Luxembourg/Luxemburg

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

Дата на последно преразглеждане на листовката: {MM /TTTT}

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://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 8 000 единици, прах и разтворител за инжекционен разтвор Тенектеплазе (Tenecteplase)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате 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 лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Metalyse и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да използвате Metalyse
3. Как да използвате 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. Това означава, че всяка опаковка съдържа:

- един флакон с 8 000 единици прах Metalyse
- една предварително напълнена спринцовка, съдържаща 8 ml вода за инжекции.

Преди употреба, разтворителят (вода за инжекции) се прибавя към праха, за да се получи разтвор, който се прилага чрез инжекция.

Metalyse се отнася 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 миокарден инфаркт (сърдечен удар) 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 сърдечния удар и е животоспасяващо средство.

2. Какво трябва да знаете преди да използвате Metalyse

Metalyse няма да Ви бъде предписан и приложен от Вашия лекар:

- ако сте имали внезапна животозаstrашаваща алергична реакция (тежка свръхчувствителност) към активното вещество (тенектеплазе), към гентамицин (следи от остатъчно количество при производствения процес) или към някоя от останалите съставки на Metalyse. 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 (хеморагия), включващо:
 - ❖ нарушение, свързано с кървене или склонност към кървене (хеморагия)

- ❖ мозъчен удар (мозъчносъдов инцидент)
 - ❖ много високо, неконтролирано кръвно налягане
 - ❖ травма на главата
 - ❖ тежко чернодробно заболяване
 - ❖ язва на стомаха (пептична язва)
 - ❖ варикозни вени на хранопровода (езофагеални варици)
 - ❖ 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 като варфарин или кумарин (антикоагуланти);
 - ако имате възпаление на панкреаса (панкреатит);
 - ако наскоро сте претърпели голяма операция, включително мозъчна или спинална операция;
 - ако ви е оказвана кардиопулмонална реанимация (гръдна компресия) за повече от 2 минути, в последните две седмици.

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 активното вещество (тенектеплазе), към гентамицин (следи от остатъчно количество при производствения процес) или към някоя от останалите съставки на Metalyse (вижте точка б. “Съдържание на опаковката и допълнителна информация”);
- ако Вие имате високо кръвно налягане;
- ако Вие имате проблеми с кръвната циркулация в мозъка (мозъчносъдова болест);
- ако сте имали стомашно-чревно или генитоуринарно кървене в рамките на последните десет дена (това може да предизвика поява на кръв в изпражненията или урината);
- ако Вие имате аномалия на сърдечните клапи (например митрална стеноза) с нарушен сърдечен ритъм (например предсърдно трептене);
- ако Ви е прилагана интрамускулна инжекция в последните два дни;
- ако Вие сте на възраст над 75 години;
- ако теглото Ви е под 60 kg.
- 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

Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

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

3. Как да използвате Metalyse

Лекарят изчислява Вашата доза Metalyse в съответствие с 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 допълнително лечение заедно с Metalyse, възможно най-скоро след поява на гръдната болка.

Metalyse се прилага еднократно интравенозно от лекар, който има опит с употребата на този вид лекарства.

Вашият лекар ще Ви приложи Metalyse възможно най-скоро след поява на гръдната 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):

- кръвене

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

- кръвене на мястото на инжектиране или приложение
- кръвене от носа
- генитоуринарно кръвене (може да установите кръв в урината)
- синини
- гастроинтестинално кръвене (например кръвене 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 кръвене в коремната кухина (ретроперитонеално кръвене)
- кръвене в мозъка (церебрален кръвоизлив). Възможни са смърт или трайно инвалидизиране след поява на кръвене в мозъка или други тежки епизоди на кръвене
- кръвене в очите (очен кръвоизлив)

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

- ниско кръвно налягане (хипотония)
- кръвене в белите дробове (белодробен кръвоизлив)
- свръхчувствителност (анафилактоидни реакции), например сърбеж, копривна треска (уртикария), затруднено дишане (bronхоспазъм).
- кръвене в областта около сърцето (хемоперикард)
- кръвни съсиреци в белите дробове (белодробен емболизъм) и в кръвоносните съдове на други органи и системи (тромботична емболия).

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

- мастна емболия (запушване на съдовете от масти)
- гадене
- повръщане
- повишена телесна температура (треска)
- кръвопреливане, вследствие на кръвене

Както при останалите тромболитични средства, се съобщават следните събития, като следствие от миокарден инфаркт 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/ангина (рекурентна исхемия)
- Сърдечен пристъп
- Шок, вследствие на сърдечна недостатъчност
- Възпаление на обвивката на сърцето
- Събиране на течност в белите дробове (белодробен едем)

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 (миокардна руптура)

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

- Кръвен съсирек в белите дробове (белодробна емболия)

Тези случаи на сърдечно-съдови събития могат да бъдат животозастрашаващи и да доведат до смърт.

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

Уведомете Вашия лекар, ако мислите, че при Вас са се появили някои от тези нежелани реакции.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. Как да съхранявате Metalyse

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва 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, Вашия лекар обикновено ще използва приготвения инжекционен разтвор незабавно.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/опаковката.

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

- Активната съставка е теноктеплазе. Един флакон съдържа 8 000 единици теноктеплазе. Една предварително напълнена спринцовка съдържа 8 ml вода за инжекции.
- Другите съставки са L-аргинин, фосфорна киселина и полисорбат 20.
- Разтворителят на Metalyse е вода за инжекции.
- Гентамицин се съдържа като следи от остатъчно количество при производствения процес.

Как изглежда Metalyse и какво съдържа опаковката

Сгъваемата кутия съдържа един флакон с лиофилизиран прах, една готова за употреба спринцовка с разтворител, един адаптор за флакон и една игла.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

Производител

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

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

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe

Tel.: +36 1 299 8900

Česká republika

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39158888

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co
KG
Tel: +43 1 80 105-0

Luxembourg/Luxemburg

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://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 10 000 единици, прах и разтворител за инжекционен разтвор Тенектеплазе (Tenecteplase)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате 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 лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Metalyse и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да използвате Metalyse
3. Как да използвате 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. Това означава, че всяка опаковка съдържа:

- един флакон с 10 000 единици прах Metalyse
- една предварително напълнена спринцовка, съдържаща 10 ml вода за инжекции.

Преди употреба, разтворителят (вода за инжекции) се прибавя към праха за да се получи разтвор, който се прилага чрез инжекция.

Metalyse се отнася 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 миокарден инфаркт (сърдечен удар) 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 сърдечния удар и е животоспасяващо средство.

2. Какво трябва да знаете преди да използвате Metalyse

Metalyse няма да Ви бъде предписан и приложен от Вашия лекар:

- ако сте имали внезапна животозаstrашаваща алергична реакция (тежка свръхчувствителност) към активното вещество (тенектеплазе), към гентамицин (следи от остатъчно количество при производствения процес) или към някоя от останалите съставки на Metalyse. 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 (хеморагия), включващо:
 - ❖ нарушение, свързано с кървене или склонност към кървене (хеморагия)

- ❖ мозъчен удар (мозъчносъдов инцидент)
 - ❖ много високо, неконтролирано кръвно налягане
 - ❖ травма на главата
 - ❖ тежко чернодробно заболяване
 - ❖ язва на стомаха (пептична язва)
 - ❖ варикозни вени на хранопровода (езофагеални варици)
 - ❖ 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 като варфарин или кумарин (антикоагуланти);
 - ако имате възпаление на панкреаса (панкреатит);
 - ако наскоро сте претърпели голяма операция, включително мозъчна или спинална операция;
 - ако ви е оказвана кардиопулмонална реанимация (гръдна компресия) за повече от 2 минути, в последните две седмици.

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 активното вещество (тенектеплазе), към гентамицин (следи от остатъчно количество при производствения процес) или към някоя от останалите съставки на Metalyse (вижте точка 6. “Съдържание на опаковката и допълнителна информация”);
- ако Вие имате високо кръвно налягане;
- ако Вие имате проблеми с кръвната циркулация в мозъка (мозъчносъдова болест);
- ако сте имали стомашно-чревно или генитоуринарно кървене в рамките на последните десет дена (това може да предизвика поява на кръв в изпражненията или урината);
- ако Вие имате аномалия на сърдечните клапи (например митрална стеноза) с нарушен сърдечен ритъм (например предсърдно трептене);
- ако Ви е прилагана интрамускулна инжекция в последните два дни;
- ако Вие сте на възраст над 75 години;
- ако теглото Ви е под 60 kg.
- 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

Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

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

3. Как да използвате Metalyse

Лекарят изчислява Вашата доза Metalyse в съответствие с 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 допълнително лечение заедно с Metalyse, възможно най-скоро след поява на гръдната болка.

Metalyse се прилага еднократно интравенозно от лекар, който има опит с употребата на този вид лекарства.

Вашият лекар ще Ви приложи Metalyse възможно най-скоро след поява на гръдната 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 приложение
- кървене от носа
- генитоуринарно кървене (може да установите кръв в урината)
- синини
- гастроинтестинално 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 (церебрален кръвоизлив). Възможни са смърт или трайно инвалидизиране след поява на кървене в мозъка или други тежки епизоди 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 (анафилактоидни реакции), например сърбеж, копривна треска (уртикария), затруднено дишане (bronхоспазъм).
- кървене в областта около сърцето (хемоперикард)
- кръвни съсиреци в белите дробове (белодробен емболизъм) и в кръвоносните съдове на други органи и системи (тромботична емболия).

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

- мастна емболия (запушване на съдовете от масти)
- гадене
- повръщане
- повишена телесна температура (треска)
- кръвопреливане, вследствие на кървене

Както при останалите тромболитични средства, се съобщават следните събития, като следствие от миокарден инфаркт 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/ангина (рекурентна исхемия)
- Сърдечен пристъп
- Шок, вследствие на сърдечна недостатъчност
- Възпаление на обвивката на сърцето
- Събиране на течност в белите дробове (белодробен едем)

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 (миокардна руптура)

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

- Кръвен съсирек в белите дробове (белодробна емболия)

Тези случаи на сърдечно-съдови събития могат да бъдат животозастрашаващи и да доведат до смърт.

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

Уведомете Вашия лекар, ако мислите, че при Вас са се появили някои от тези нежелани реакции.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. Как да съхранявате Metalyse

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва 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, Вашия лекар обикновено ще използва приготвения инжекционен разтвор незабавно.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/опаковката.

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

- Активната съставка е тенекеплазе. Един флакон съдържа 10 000 единици тенекеплазе. Една предварително напълнена спринцовка съдържа 10 ml вода за инжекции.
- Другите съставки са L-аргинин, фосфорна киселина и полисорбат 20.
- Разтворителя на Metalyse е вода за инжекции.
- Гентамицин се съдържа като следи от остатъчно количество при производствения процес.

Как изглежда Metalyse и какво съдържа опаковката

Сгъваемата кутия съдържа един флакон с лиофилизиран прах, една готова за употреба спринцовка с разтворител, един адаптор за флакон и една игла.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

Производител

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

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

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe

Tel.: +36 1 299 8900

Česká republika

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39158888

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co
KG
Tel: +43 1 80 105-0

Luxembourg/Luxemburg

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

Дата на последно преразглеждане на листовката: {ММ /ТТТТ}

Други източници на информация

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

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