

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metalyse 5 000 jednotek (25 mg) prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Metalyse 5 000 jednotek (25 mg) prášek pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 5 000 jednotek (25 mg) tenekteplasy.

Rekonstituovaný roztok obsahuje 1 000 jednotek (5 mg) tenekteplasy v 1 ml.

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok.

Prášek je bílý až téměř bílý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Metalyse je indikován u dospělých k trombolytické léčbě akutní ischemické cévní mozkové příhody (AICMP) do 4,5 hodiny od okamžiku, kdy byl pacient naposledy bez příznaků, a po vyloučení intrakraniálního krvácení.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Metalyse musí být podáván pouze lékařem, který má zkušenosti s péčí o neurovaskulární onemocnění a trombolytickou léčbou a má k dispozici vybavení určené k monitorování této léčby, viz bod 4.4.

Léčba přípravkem Metalyse se musí zahájit co nejdříve a ne později než 4,5 hodiny od okamžiku, kdy byl pacient naposledy bez příznaků, a po vyloučení intrakraniálního krvácení pomocí vhodných zobrazovacích metod, viz bod 4.4. Účinek léčby je závislý na čase, včasná léčba tedy zvyšuje pravděpodobnost příznivého výsledku.

Na základě indikace je třeba pečlivě zvolit vhodnou sílu přípravku obsahujícího tenekteplasu. Přípravek o obsahu 25 mg tenekteplasy je určen výhradně k použití u akutní ischemické cévní mozkové příhody.

Přípravek Metalyse má být podáván na základě tělesné hmotnosti, přičemž maximální jednorázová dávka v indikaci akutní ischemické cévní mozkové příhody činí 5 000 jednotek (25 mg tenekteplasy). Vzhledem k omezené dostupnosti údajů je třeba pečlivě zvážit poměr přínosu a rizika léčby tenekteplasy u pacientů s tělesnou hmotností 50 kg nebo méně.

Požadovaný objem roztoku k podání správné celkové dávky lze zjistit dle následující tabulky:

Kategorie tělesné hmotnosti pacienta (kg)	Tenekteplasa (U)	Tenekteplasa (mg)	Odpovídající objem rekonstituovaného roztoku (ml)
< 60	3 000	15,0	3,0
≥ 60 až < 70	3 500	17,5	3,5
≥ 70 až < 80	4 000	20,0	4,0
≥ 80 až < 90	4 500	22,5	4,5
≥ 90	5 000	25,0	5,0

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

Starší pacienti (> 80 let)

Přípravek Metalyse je třeba podávat s opatrností u starších pacientů (> 80 let) z důvodu vyššího rizika krvácení (viz informace o krvácení v bodě 4.4).

Pediatrická populace

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

Podpůrná léčba

Bezpečnost a účinnost tohoto režimu při současném podávání heparinu nebo inhibitorů agregace krevních destiček, jako je kyselina acetylsalicylová (ASA), během prvních 24 hodin po nasazení léčby přípravkem Metalyse nebyly dostatečně zkoumány. Intravenóznímu podávání heparinu nebo inhibitorů agregace krevních destiček, jako je kyselina acetylsalicylová, je tedy třeba se v prvních 24 hodinách po nasazení léčby přípravkem Metalyse vyhnout, a to z důvodu zvýšeného rizika krvácení.

Je-li heparin nutný v jiných indikacích, dávka nemá překročit 10 000 IU na den podaných subkutánně.

Způsob podání

Rekonstituovaný roztok má být podán intravenózně a je určen k okamžitému podání. Rekonstituovaný přípravek je čirý a bezbarvý až lehce nažloutlý roztok.

Požadovaná dávka musí být podána jako jednorázový intravenózní bolus přibližně během 5 až 10 sekund.

Injekční lahvičky se 40 mg a 50 mg tenekteplasy nejsou určeny k použití u akutní ischemické cévní mozkové příhody. Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na gentamicin (stopový zbytek z výrobního procesu).

Vzhledem k tomu, že je trombolytická léčba spojena s vyšším rizikem krvácení, je přípravek Metalyse

dále kontraindikován v následujících případech:

- Významná krvácivá porucha v současnosti nebo během posledních 6 měsíců
- Pacienti s účinnou antikoagulací (např. INR > 1,3) (viz bod 4.4, odstavec „Krvácení“)
- Anamnéza intrakraniálního krvácení nebo podezření na něj
- Příznaky naznačující subarachnoidální krvácení navzdory normálnímu nálezu na snímku CT
- Závažná cévní mozková příhoda hodnocená klinicky (např. NIHSS > 25) a/nebo vhodným zobrazovacím vyšetřením
- Akutní ischemická cévní mozková příhoda bez invalidizujícího neurologického deficitu nebo rychle se zlepšující příznaky ještě před podáním injekce
- Anamnéza postižení centrálního nervového systému (tj. neoplazma, aneuryzma, intrakraniální nebo spinální chirurgický výkon)
- Znamá hemoragická diatéza
- Těžká nekontrolovaná arteriální hypertenze
- Velký chirurgický výkon, biopsie parenchymálního orgánu nebo významné trauma v posledních 2 měsících
- Nedávné trauma hlavy nebo lebky
- Prolongovaná kardiopulmonální resuscitace (> 2 minuty) během předchozích 2 týdnů
- Akutní perikarditida a/nebo subakutní bakteriální endokarditida
- Akutní pankreatitida
- Těžká porucha jaterní funkce včetně jaterního selhání, cirhózy, portální hypertenze (jícnové varixy) a aktivní hepatitidy
- Aktivní peptická ulcerace
- Arteriální aneuryzma a známá arteriální/venózní malformace
- Neoplazma se zvýšeným rizikem krvácení
- Příznaky ischemické ataky s nástupem více než 4,5 hodiny před injekcí nebo příznaky s neznámým okamžikem nástupu, pokud k němu mohlo dojít před více než 4,5 hodinami
- Křeče při nástupu cévní mozkové příhody
- Podávání heparinu v předchozích 48 hodinách a trombolastinový čas překračující horní mez normálního rozmezí používaného laboratorii
- Pacienti s anamnézou předchozí cévní mozkové příhody a souběžného diabetu
- Cévní mozková příhoda prodělaná v posledních 3 měsících
- Počet krevních destiček nižší než 100 000/mm³
- Systolický krevní tlak > 185 mm Hg nebo diastolický TK > 110 mm Hg nebo nutnost agresivní léčby (intravenózní farmakoterapie) ke snížení TK pod tyto hodnoty
- Hladina glukózy v krvi < 50 mg/dl nebo > 400 mg/dl (< 2,8 mM nebo > 22,2 mM)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Trombolytická léčba vyžaduje odpovídající monitorování. Přípravek Metalyse se má používat jen pod dohledem vyškolených lékařů, kteří mají zkušenosti s péčí o neurovaskulární onemocnění a s použitím trombolytické léčby a mají k dispozici vybavení určené k monitorování této léčby, a s jejich následnými kontrolami. K potvrzení léčebné indikace lze podle potřeby zvážit diagnostické prostředky uplatňované na dálku, viz body 4.1 a 4.2.

Krvácení

Nejčastější komplikací během léčby tenekteplasou je krvácení. Současné podávání jiných léčivých látek ovlivňujících koagulaci nebo funkci krevních destiček (např. heparinu) může ke krvácení

přispívat, viz body 4.2 a 4.3. Protože je fibrin v průběhu léčby tenekteplasou rozkládán, může se objevit krvácení z míst nedávných injekčních vpichů. Z tohoto důvodu vyžaduje trombolytická léčba velkou pozornost zaměřenou na všechna místa možného krvácení (včetně míst zavedení katétrů, arteriálních a venózních punkcí, míst řezů a vpichů jehel). Během léčby tenekteplasou je třeba se vyhnout použití rigidních katétrů, aplikaci intramuskulárních injekcí a zbytečné manipulaci s pacientem.

V případě vzniku závažného krvácení, zejména mozkového krvácení, je třeba okamžitě ukončit současné podávání heparinu. Pokud byl heparin podán během 4 hodin před vznikem krvácení, je třeba zvážit podání protaminu. U menšiny pacientů, kteří nereagují na tato konzervativní opatření, může být indikováno uvážené podání transfuzních přípravků. Je třeba zvážit podání transfuze kryoprecipitátu, čerstvé zmražené plazmy a krevních destiček společně s klinickým a laboratorním vyšetřením po každé aplikaci. Při podání infuze kryoprecipitátu je žádoucí cílová hladina fibrinogenu 1 g/l. Poslední alternativou je podání antifibrinolytických přípravků.

V následujících případech je zvýšené riziko léčby tenekteplasou a léčba má být zvážena s ohledem na očekávaný přínos:

- Nedávné intramuskulární injekce nebo nedávná malá poranění, punkce velkých cév nebo masáže srdce při resuscitaci
- Stav a onemocnění se zvýšeným rizikem krvácení, které nejsou zmíněny v bodě 4.3
- Nízká tělesná hmotnost < 60 kg
- Pacienti léčení perorální antikoagulační léčbou: Použití přípravku Metalyse lze zvážit tehdy, když vhodné testy neprokáží žádný klinicky významný vliv na koagulační systém (např. pro antagonisty vitamínu K je $INR \leq 1,3$ nebo jiné odpovídající testy u dalších perorálních antikoagulačních látek jsou v příslušných horních hranicích normy), viz bod 4.3.

V léčbě akutní ischemické cévní mozkové příhody představuje hlavní nežádoucí účinek léčby intracerebrální krvácení (až 19 % pacientů bez zvýšení celkové morbidita nebo mortality). Riziko intrakraniálního krvácení u pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou se může při použití přípravku Metalyse zvýšit.

To se vztahuje zejména na následující případy:

- všechny situace s vysokým rizikem krvácení, včetně případů uvedených v bodě 4.3,
- pozdní nasazení léčby od okamžiku, kdy byl pacient naposledy bez příznaků. Podání přípravku Metalyse se tedy nemá oddalovat,
- u pacientů předléčených ASA může být zvýšené riziko intracerebrálního krvácení, zvláště při opožděném podání přípravku Metalyse,
- pacienti v pokročilém věku (nad 80 let) mohou mít ve srovnání s mladšími pacienty nezávisle na léčbě poněkud horší výsledky a při trombolýze mohou být vystaveni zvýšenému riziku intracerebrálního krvácení. Obecně zůstává poměr přínosu a rizika trombolýzy u pacientů v pokročilém věku pozitivní. Trombolýzu u pacientů s AICMP je třeba posuzovat na základě poměru přínosu a rizika individuálně.

Léčba nesmí být zahájena později než 4,5 hodiny od okamžiku, kdy byl pacient naposledy bez příznaků. Důvodem je nepříznivý poměr přínosu a rizika vyplývající z následujících skutečností:

- pozitivní účinky léčby časem snižují,
- především u pacientů s předchozí léčbou ASA se zvyšuje mortalita,
- zvyšuje se riziko symptomatického krvácení.

Monitorování krevního tlaku

Je nezbytné monitorovat TK až 24 hodin po nasazení léčby tenekteplasou. Pokud systolický TK dosáhne hodnoty > 180 mm Hg nebo diastolický TK hodnoty > 105 mm Hg, doporučuje se nasadit

intravenózní antihypertenzní léčbu.

Zvláštní skupiny, u nichž je poměr přínosu a rizika snížený

Předpokládá se, že poměr přínosu a rizika je u pacientů, kteří již měli cévní mozkovou příhodu, nebo u pacientů se známým nekontrolovaným diabetem méně příznivý, avšak stále pozitivní.

U pacientů s cévní mozkovou příhodou klesá pravděpodobnost příznivého výsledku s delší dobou od nástupu příznaků do nasazení trombolytické léčby, rostoucím věkem, zvyšující se závažností cévní mozkové příhody a vyšší hladinou glukózy v krvi při přijetí do ošetřovny; pravděpodobnost závažné invalidity a úmrtí nebo symptomatického intrakraniálního krvácení se však zvyšuje nezávisle na léčbě.

Mozkový edém

Reperfuze ischemické oblasti může indukovat mozkový edém v oblasti zasažené infarktem.

Hypersenzitivita/opakované podání

Imunitně zprostředkované hypersenzitivní reakce související s podáním přípravku Metalyse mohou být způsobeny léčivou látkou tenekteplasy, gentamicinem (stopový zbytek z výrobního procesu) nebo kteroukoli z pomocných látek, viz body 4.3 a 6.1.

Po léčbě nebyla pozorována žádná prolongovaná tvorba protilátek proti molekule tenekteplasy. Nicméně neexistuje žádná systematická zkušenost s opakovaným podáváním tenekteplasy. Existuje rovněž riziko hypersenzitivních reakcí zprostředkovaných neimunologickými mechanismy.

Nejčastější hypersenzitivní reakci hlášenou při použití přípravku Metalyse představuje angioedém. Riziko jeho vzniku se může zvýšit v indikaci akutní ischemické cévní mozkové příhody a/nebo při současné léčbě inhibitory ACE. Během podávání a až 24 hodin po podání přípravku Metalyse je třeba monitorovat, zda u pacientů nedojde ke vzniku angioedému.

Jestliže se vyskytne závažná hypersenzitivní reakce (např. angioedém), je třeba neodkladně zahájit vhodnou léčbu. Ta může spočívat také v intubaci.

Pediatrická populace

Údaje o bezpečnosti a účinnosti přípravku Metalyse u dětí ve věku do 18 let nejsou dostupné. Přípravek Metalyse se tedy nedoporučuje pro použití u dětí ve věku do 18 let.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné formální studie interakcí mezi přípravkem Metalyse a běžně podávanými léčivými přípravky u pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou.

Léčivé přípravky ovlivňující koagulaci/funkci krevních destiček

Léčivé přípravky, které ovlivňují koagulaci nebo které mění funkci krevních destiček, mohou zvýšit riziko krvácení před léčbou tenekteplasy, během ní a po ní a v prvních 24 hodinách po nasazení léčby akutní ischemické cévní mozkové příhody je třeba se jim vyhnout, viz bod 4.3.

Inhibitory ACE

Současná léčba inhibitory ACE může zvýšit riziko vzniku hypersenzitivní reakce, viz bod 4.4.

Publikované údaje z akademických randomizovaných klinických hodnocení zahrnujících více než 2 000 pacientů léčených tenekteplasy neprokázaly žádné klinicky významné interakce s jinými léčivými přípravky běžně používanými u pacientů s AICMP.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Metalyse těhotným ženám jsou omezené. Neklinické údaje získané u tenekteplasy prokázaly krvácení se sekundární mortalitou u samic, a to v důsledku známé farmakologické aktivity léčivé látky, a v několika případech došlo k potratům a resorpci plodu (účinky byly pozorovány pouze při opakovaném podávání dávky). Tenekteplasa se nepovažuje za teratogenní (viz bod 5.3).

Během těhotenství musí být přínos léčby hodnocen proti potenciálním rizikům.

Kojení

Není známo, zda se tenekteplasa vylučuje do lidského mateřského mléka. Pokud je přípravek Metalyse podáván kojící ženě, je nutná opatrnost, a je nutné rozhodnout, zda má být kojení přerušeno během prvních 24 hodin po aplikaci přípravku Metalyse.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějším nežádoucím účinkem spojeným s používáním tenekteplasy je krvácení. Typem krvácení se může jednat o povrchové krvácení v místě injekce nebo vnitřní krvácení v kterémkoli místě nebo tělní dutině.

Úmrtí a trvalá invalidita je hlášena u pacientů, kteří prodělali epizody krvácení.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

S výjimkou nežádoucího účinku léčiva reperfučních arytmií v indikaci akutního infarktu myokardu a frekvence nežádoucího účinku léčiva intrakraniálního krvácení v indikaci akutní ischemické cévní mozkové příhody není žádný zdravotní důvod předpokládat, že je bezpečnostní profil přípravku Metalyse v indikaci akutní ischemické cévní mozkové příhody odlišný od bezpečnostního profilu v indikaci akutního infarktu myokardu.

Tabulka 1 uvádí frekvence výskytu nežádoucích účinků.

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	
Vzácné	Anafylaktoidní reakce (včetně vyrážky, kopřivky, bronchospasmu, laryngeálního edému)
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Intrakraniální krvácení (jako je mozkové krvácení, mozkový hematom, hemoragická mozková příhoda, hemoragická transformace cévní mozkové příhody, intrakraniální hematom, subarachnoidální krvácení) včetně přidružených příznaků, jako je somnolence, afázie, hemiparéza, konvulze
Poruchy oka	
Méně časté	Oční krvácení
Srdeční poruchy	
Vzácné	Perikardiální krvácení
Cévní poruchy	
Velmi časté	Krvácení
Vzácné	Embolie (trombotická embolizace)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté	Epistaxe
Vzácné	Plicní krvácení
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Gastrointestinální krvácení (jako je žaludeční krvácení, krvácející žaludeční vřed, rektální krvácení, hemateméza, melena, krvácení úst)
Méně časté	Retroperitoneální krvácení (jako je retroperitoneální hematom)
Není známo	Nauzea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Časté	Ekchymóza
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté	Urogenitální krvácení (jako je hematurie, krvácení z močového traktu)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Krvácení v místě injekce, krvácení v místě vpichu
Vyšetření	
Vzácné	Snížený krevní tlak
Není známo	Zvýšená tělesná teplota
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Není známo	Tuková embolie, která může vyvolat odpovídající důsledky v postižených orgánech
Chirurgické a léčebné postupy	
Není známo	Transfuze

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

V případě předávkování může nastat zvýšené riziko krvácení.

Léčba

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotika, enzymy; ATC kód: B01AD11

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie AcT

Klinické hodnocení porovnávající alteplasu s tenekteplasou (*Alteplase Compared to Tenecteplase, AcT*) bylo uspořádáno jako pragmatické, na registrech založené, prospektivní, randomizované, kontrolované, otevřené klinické hodnocení se zaslepeným hodnocením cílových parametrů, intravenózně podávané tenekteplasy oproti intravenózně podávané alteplase. Cílem bylo prokázat, že tenekteplasa je vůči alteplase non-inferiorní u pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou, je-li podána v době do 4,5 hodiny od okamžiku, kdy byli pacienti naposledy bez příznaků; tito pacienti byli způsobilí podstoupit intravenózní trombolýzu dle stávajících terapeutických doporučení. Klinické hodnocení dosáhlo primárního cíle a prokázalo non-inferioritu tenekteplasy

v dávce 0,25 mg/kg (max. 25 mg) oproti alteplase v dávce 0,9 mg/kg (max. 90 mg): 296 (36,9 %) z 802 pacientů ve skupině s tenekteplasou a 266 (34,8 %) ze 765 pacientů ve skupině s alteplasou dosáhlo v den 90-120 skóre na modifikované Rankinově škále (mRS) v hodnotě 0-1 (neupravený rozdíl rizik 2,1 % (95% CI: -2,6 až 6,9)). Výsledky byly u populací mITT a mPP podobné.

Klíčové parametry bezpečnosti byly symptomatické intracerebrální krvácení, orolinguální angioedém a extrakraniální krvácení vyžadující transfuzi krve, s výskytem všech uvedených příhod do 24 hodin po podání trombolýzy, a 90denní mortalita ze všech příčin.

U četnosti výskytu symptomatického intracerebrálního krvácení do 24 hodin nebyly žádné významné rozdíly. Četnost výskytu intrakraniálního krvácení definovaného pomocí zobrazovacích metod (hodnoceného zaslepeně ke stavu příznaků a přiřazení k léčbě) neprokázala žádný rozdíl mezi oběma skupinami a četnost výskytu parenchymálního hematomu typu 2 definovaného pomocí zobrazovacích metod (tj. hematom zasahující ≥ 30 % infarktem postižené oblasti se zřetelnou lokální expanzí) byla podobná četnosti výskytu symptomatického intracerebrálního krvácení zjištěné v klinickém hodnocení. Žádný významný rozdíl nebyl ani v četnosti 90denní mortality 90 dnů po nasazení léčby. Orolinguální angioedém a periferní krvácení vyžadující transfuzi krve byly vzácné a jejich četnost byla v obou skupinách podobná (viz tabulka 2).

Tabulka 2: Incidence klíčových parametrů bezpečnosti ve skupině s tenekteplasou a alteplasou.

	Skupina s tenekteplasou	Skupina s alteplasou	Rozdíl rizik (95% CI)
Symptomatické intracerebrální krvácení do 24 hodin	27/800 (3,4 %)	24/763 (3,2 %)	0,2 (-1,5 až 2,0)
Intrakraniální krvácení zjištěné zobrazovacími metodami	154/800 (19,3 %)	157/763 (20,6 %)	-1,3 (-5,3 až 2,6)
Extrakraniální krvácení vyžadující transfuzi krve	6/800 (0,8 %)	6/763 (0,8 %)	0,0 (-0,9 až 0,8)
Úmrtí během 90 dnů od randomizace (n = 1 554)	122/796 (15,3 %)	117/758 (15,4 %)	-0,1 (-3,7 až 3,5)
Orolinguální angioedém	9/800 (1,1 %)	9/763 (1,2 %)	-0,1 (-1,1 až 1,0)
Parenchymální hematom typu 2 (hematom zasahující ≥ 30 % infarktem postižené oblasti se zřetelnou lokální expanzí)	21/800 (2,6 %)	18/763 (2,4 %)	0,3 (-1,3 až 1,8)

Studie EXTEND-IA TNK

Studie EXTEND-IA TNK měla vyhodnotit, zda je tenekteplasa při dosažení reperfuze na úvodním angiogramu non-inferiorní vůči alteplase, pokud je podána do 4,5 hodiny od nástupu ischemické cévní mozkové příhody pacientům, u nichž byla plánována endovaskulární léčba.

Pacienti s ischemickou cévní mozkovou příhodou, kteří měli okluzi vnitřní karotické tepny, bazilární tepny nebo střední mozkové tepny a kteří byli způsobilí podstoupit trombektomii, byli randomizováni k podání tenekteplasy v dávce 0,25 mg/kg nebo alteplasy v dávce 0,9 mg/kg do 4,5 hodiny od nástupu příznaků. V každé léčebné skupině bylo 101 pacientů. Primárním cílovým parametrem byla reperfuze přesahující 50 % zasažené ischemické oblasti nebo absence odstranitelného trombu v době úvodního angiografického vyšetření. Hodnocena byla non-inferiorita tenekteplasy, následovaná superioritou.

Primárního cílového parametru bylo dosaženo u 22 % pacientů léčených tenekteplasou oproti 10 % pacientů léčených alteplasou (rozdíl incidence 12 %; 95% CI: 2; 21; poměr incidence 2,2; 95% CI: 1,1; 4,4).

Mezi sekundárními cílovými parametry byla hodnota na škále mRS v 90. den. Podíl skóre 0-1 na škále mRS v 90. den byl 51 % ve skupině s tenekteplasou a 43 % ve skupině s alteplasou (upravený poměr incidence 1,2; 95% CI: 0,9 až 1,6).

Symptomatické intracerebrální krvácení (sICH) se vyskytlo u 1 % pacientů v každé skupině. Ve skupině s tenekteplasou došlo k 10 úmrtím (10 %), ve skupině s alteplasou k 18 úmrtím (18 %); v předem specifikované logistické regresní analýze však tyto údaje nebyly významné. Většina úmrtí souvisela s progresí závažné cévní mozkové příhody (9 ve skupině s tenekteplasou a 14 ve skupině s alteplasou). Tenekteplasa v dávce 0,25 mg/kg vykazovala podobný bezpečnostní profil jako alteplasa v dávce 0,9 mg/kg.

Použití tenekteplasy (0,25 mg/kg) oproti alteplase (0,9 mg/kg) u AICMP s okluzí velké tepny (LVO) nebo bez takové okluze do 4,5 hodiny po nástupu příznaků srovnávalo několik neinterventních studií. Z těchto observačních studií byly hlášeny upravené (nebo zpracované metodou párování podle propensity skóre, *propensity score matching*) odhady, zařazeno do studií bylo celkem > 2 900 pacientů s AICMP (ze studií s více než 100 pacienty léčenými tenekteplasou) a uváděl se konzistentně podobný profil bezpečnosti a účinnosti tenekteplasy ve srovnání s alteplasou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

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

Údaje týkající se tkáňové distribuce byly získány ve studiích s radioaktivně značenou tenekteplasou u potkanů. Hlavním orgánem, do kterého je tenekteplasa distribuována, jsou játra. Není známo, zda a v jakém rozsahu se tenekteplasa váže na proteiny plazmy u člověka. Průměrná doba setrvání (MRT, *mean residence time*) v těle je přibližně 1 hodina a průměrný (\pm SD) distribuční objem v ustáleném stavu (V_{ss}) se pohyboval v rozsahu $6,3 \pm 2 \text{ l}$ až $15 \pm 7 \text{ l}$.

Biotransformace

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

Eliminace

Po jednorázové intravenózní bolusové injekci tenekteplasy u pacientů s akutním infarktem myokardu vykazuje antigen tenekteplasy bifazickou eliminaci z plazmy. V terapeutickém rozmezí dávky není clearance tenekteplasy závislá na dávce. Iničiální dominantní poločas trvá $24 \pm 5,5 \text{ min}$ (průměr \pm SD), což je 5krát déle než u přirozeného t-PA. Terminální poločas je $129 \pm 87 \text{ min}$ a plazmatická clearance je $119 \pm 49 \text{ ml/min}$.

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

Linearita/nelinearita

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

Porucha funkce ledvin a jater

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

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

Po intravenózním, intraarteriálním nebo paravenózním podání finální formy tenekteplasy nebylo pozorováno žádné lokální podráždění krevních cév.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Arginin

Koncentrovaná kyselina fosforečná

Polysorbát 20

Stopový zbytek z výrobního procesu: gentamicin

6.2 Inkompatibility

Přípravek Metalyse je nekompatibilní s infuzními roztoky glukózy.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti přípravku v původním obalu

3 roky

Rekonstituovaný roztok

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

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2-8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Metalyse 5 000 jednotek (25 mg) prášek pro injekční roztok

10ml injekční lahvička z čirého skla s potahovanou (B2-44) šedou pryžovou zátkou a krimpovaným víčkem obsahující prášek pro injekční roztok. Jedna injekční lahvička obsahuje 25 mg tenekteplasy.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Metalyse se rekonstruuje přidáním 5 ml sterilní vody pro injekci do injekční lahvičky obsahující prášek pro injekční roztok, a to pomocí jehly a injekční stříkačky (nejsou součástí balení).

1. Odstraňte krimpované víčko injekční lahvičky.
2. Naplňte injekční stříkačku 5 ml sterilní vody pro injekci a pronikněte jehlou skrz střed zátky injekční lahvičky.
3. Přidejte do injekční lahvičky všechnu sterilní vodu pro injekci pomalým stlačením pístu injekční stříkačky tak, aby nedošlo ke zpěnění roztoku.
4. Injekční stříkačku ponechejte nasazenou na injekční lahvičku a rekonstruuje pomalým kroužením.
5. Rekonstituovaný injekční roztok je bezbarvý až lehce nažloutlý a čirý roztok. Podán smí být pouze čirý roztok bez částic.
6. Těsně před aplikací roztoku převraťte injekční lahvičku se stále připojenou injekční stříkačkou tak, aby byla stříkačka pod injekční lahvičkou.
7. Do injekční stříkačky natáhněte odpovídající objem rekonstituovaného roztoku přípravku Metalyse, určený podle tělesné hmotnosti pacienta.

Kategorie tělesné hmotnosti pacienta (kg)	Objem rekonstituovaného roztoku (ml)	Tenekteplasa (U)	Tenekteplasa (mg)
< 60	3,0	3 000	15,0
≥ 60 až < 70	3,5	3 500	17,5
≥ 70 až < 80	4,0	4 000	20,0
≥ 80 až < 90	4,5	4 500	22,5
≥ 90	5,0	5 000	25,0

8. K podání přípravku Metalyse lze využít již zavedené intravenózní linky jen tehdy, jestliže byla použita pouze k podání roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Žádné další léčivé přípravky se nemají do připraveného injekčního roztoku přidávat.
9. Přípravek Metalyse musí být pacientovi aplikován intravenózně přibližně do 5 až 10 sekund. Nesmí být podáván infuzním setem obsahujícím glukózu, protože přípravek Metalyse není kompatibilní s roztokem glukózy.
10. Po podání přípravku Metalyse se má infuzní set propláchnout, aby byla podána celá dávka.
11. Nepoužitý rekonstituovaný roztok musí být zlikvidován.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/00/169/007

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. února 2001

Datum posledního prodloužení registrace: 23. února 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

01/2024

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