

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metalyse 5 000 j. (25 mg) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Metalyse 5 000 j. (25 mg) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Każda fiolka zawiera 5 000 jednostek (25 mg) tenekteplazy.

Zrekonstruowany roztwór zawiera 1 000 jednostek (5 mg) tenekteplazy na mL.

Aktywność tenekteplazy wyrażona w jednostkach (j.) oznaczona jest w odniesieniu do wzorca swoistego dla tenekteplazy i nie jest porównywalna z aktywnością innych leków trombolitycznych.

Tenekteplaza jest swoistym dla fibryny aktywatorem plazminogenu wyprodukowanym w linii komórek jajnika chomika chińskiego z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek ma kolor od białego do prawie białego.

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Metalyse jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu trombolitycznym ostrego udaru niedokrwiennego w ciągu 4,5 godziny od ostatniego momentu przed wystąpieniem jego objawów i po wykluczeniu krwotoku wewnątrzczaszkowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Metalyse musi zlecać lekarz posiadający doświadczenie w opiece dotyczącej układu naczyniowo - mózgowego i w stosowaniu leczenia trombolitycznego oraz odpowiedni do monitorowania leczenia sprzęt, patrz punkt 4.4.

Leczenie produktem leczniczym Metalyse należy rozpocząć jak najwcześniej i nie później niż 4,5 godziny od ostatniego znanego momentu przed wystąpieniem objawów i po wykluczeniu krwotoku wewnątrzczaszkowego przy pomocy odpowiednich technik obrazowania, patrz punkt 4.4. Efekt leczenia jest zależny od czasu; dlatego wcześniejsze leczenie zwiększa prawdopodobieństwo korzystnego wyniku.

Należy starannie i zgodnie ze wskazaniem wybrać odpowiednią prezentację produktu zawierającego tenekteplazę. Tenekteplaza w prezentacji 25 mg jest przeznaczona wyłącznie do stosowania w ostrym udarze niedokrwiennym mózgu.

Produkt leczniczy Metalyse należy podawać w oparciu o masę ciała, przy czym maksymalna dawka

pojedyncza to 5 000 jednostek (25 mg tenekteplazy) we wskazaniu ostrego udaru niedokrwienny. Ze względu na ograniczoną dostępność danych należy dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka leczenia tenekteplazą u pacjentów o masie ciała 50 kg lub mniej. Objętość roztworu potrzebną do podania prawidłowej dawki całkowitej można obliczyć w oparciu o następujący schemat:

Podział pacjentów według masy ciała (kg)	Tenekteplaza (j.)	Tenekteplaza (mg)	Odpowiadająca objętość zrekonstruowanego roztworu (mL)
< 60	3 000	15,0	3,0
≥ 60 do < 70	3 500	17,5	3,5
≥ 70 do < 80	4 000	20,0	4,0
≥ 80 do < 90	4 500	22,5	4,5
≥ 90	5 000	25,0	5,0

Więcej informacji, patrz punkt 6.6: Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Pacjenci w podeszłym wieku (> 80 lat)

Należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy Metalyse pacjentom w podeszłym wieku (> 80 lat) ze względu na większe ryzyko krwawienia (patrz informacje dotyczące krwawienia w punkcie 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Metalyse u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Leczenie wspomagające

Nie zbadano wystarczająco bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego schematu leczenia z jednoczesnym podawaniem heparyny lub inhibitorów agregacji płytek krwi, takich jak kwas acetylosalicylowy, w ciągu pierwszych 24 godzin po leczeniu produktem leczniczym Metalyse. Dlatego należy unikać podawania dożylnego heparyny lub podawania inhibitorów agregacji płytek krwi, takich jak kwas acetylosalicylowy, w ciągu pierwszych 24 godzin po leczeniu produktem leczniczym Metalyse ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoku. Jeśli w innych wskazaniach wymagana jest heparyna, jej dawka nie powinna przekraczać 10 000 j.m. na dobę w podaniu podskórnym.

Sposób podawania

Zrekonstruowany roztwór należy podawać dożylnie i jest przeznaczony do natychmiastowego użycia. Roztwór po rekonstrukcji jest przejrzystym i bezbarwnym do białego roztworem.

Wymaganą dawkę należy podać w postaci pojedynczego dożylnego bolusa w ciągu około 5 do 10 sekund.

Fiolki po 40 mg i 50 mg tenekteplazy nie są przeznaczone do stosowania w przypadku ostrego udaru niedokrwiennego mózgu. Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na gentamycynę (śladowa pozostałość z procesu wytwarzania). Ponadto produkt leczniczy Metalyse jest przeciwwskazany w następujących sytuacjach, ponieważ leczenie trombolityczne wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia:

- istotne zaburzenie krwawienia występujące aktualnie lub w okresie ostatnich 6 miesięcy;
- skuteczne leczenie przeciwzakrzepowe (np. INR > 1,3) (patrz punkt 4.4, podpunkt „Krwawienie”);
- krwotok wewnątrzczaszkowy, stwierdzony w wywiadzie lub jego podejrzenie;
- objawy wskazujące na krwotok podpajęczynówkowy, nawet jeśli wynik tomografii komputerowej jest prawidłowy;
- ciężki udar mózgu według oceny klinicznej (np. NIHSS > 25) i/lub za pomocą odpowiednich technik obrazowania;
- ostry udar niedokrwienny bez upośledzającego deficytu neurologicznego lub objawy szybko ustępujące przed rozpoczęciem wstrzyknięcia;
- jakiegokolwiek uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie (tzn. nowotwór, tętniak, operacje wewnątrzczaszkowe lub dotyczące rdzenia kręgowego);
- znana skaza krwotoczna;
- ciężkie niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;
- poważny zabieg chirurgiczny, biopsja narządu miękkiego lub znaczący uraz w okresie ostatnich 2 miesięcy;
- niedawny uraz głowy lub czaszki;
- przedłużona reanimacja krążeniowo-oddechowa (> 2 minuty) w okresie ostatnich 2 tygodni;
- ostre zapalenie osierdzia i/lub podostre bakteryjne zapalenie wsierdzia;
- ostre zapalenie trzustki;
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby, w tym niewydolność wątroby, marskość, nadciśnienie wrotne (żyłaki przełyku) i czynne zapalenie wątroby;
- czynna choroba wrzodowa żołądka lub jelit;
- tętniak oraz znane malformacje tętniczo-żylnie;
- nowotwór ze zwiększonym ryzykiem krwawienia;
- objawy napadu niedokrwiennego rozpoczynające się ponad 4,5 godziny przed wstrzyknięciem lub objawy, których czas wystąpienia jest nieznany i które potencjalnie mogły wystąpić ponad 4,5 godziny wcześniej;
- napad padaczkowy na początku udaru;
- podanie heparyny w ciągu ostatnich 48 godzin i czas tromboloplastyny przekraczający górną granicę normy dla laboratorium;
- pacjenci z udarem mózgu w wywiadzie i współistniejącą cukrzycą;
- przebyty udar w ciągu ostatnich 3 miesięcy;
- liczba płytek krwi poniżej 100 000/mm³;
- skurczowe ciśnienie krwi > 185 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi > 110 mmHg lub agresywne postępowanie (farmakoterapia dożylna) konieczne do obniżenia ciśnienia krwi do tych wartości granicznych;
- stężenie glukozy we krwi < 50 mg/dL lub > 400 mg/dL (< 2,8 mmol/L lub > 22,2 mmol/L).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę handlową i numer serii podawanego produktu.

Leczenie trombolityczne wymaga odpowiedniego monitorowania. Produkt leczniczy Metalyse powinien być stosowany wyłącznie przy udziale i pod nadzorem lekarzy przeszkolonych i doświadczonych w opiece neuronaczyniowej oraz stosowaniu leczenia trombolitycznego,

dysponujących sprzętem umożliwiającym monitorowanie tego stosowania. Informacje na temat sprawdzenia, czy można rozważyć wskazanie do leczenia za pomocą zdalnych środków diagnostycznych, patrz punkty 4.1 i 4.2.

Krwawienie

Najczęstszym powikłaniem spotykanym podczas leczenia tenekteplazą jest krwawienie. Jednoczesne stosowanie innych substancji czynnych mających wpływ na krzepnięcie lub czynność płytek krwi (np. heparyna) może zwiększyć ryzyko krwawienia, patrz punkty 4.2 i 4.3. Ponieważ w trakcie leczenia tenekteplazą dochodzi do degradacji fibryny, może wystąpić krwawienie z miejsca niedawnego wkłucia. Dlatego też podczas leczenia trombolitycznego należy zwrócić uwagę na wszystkie możliwe miejsca krwawienia (w tym również miejsca wprowadzenia cewnika, nakłucia tętniczego lub żylnego, nacięcia lub wkłucia igły). W trakcie leczenia tenekteplazą należy unikać stosowania sztywnych cewników, wstrzyknięć domięśniowych i niepotrzebnych zabiegów.

W przypadku poważnego krwawienia, zwłaszcza krwotoku mózgowego, należy niezwłocznie zaprzestać jednoczesnego podawania heparyny. Jeżeli heparyna była podawana w ciągu 4 godzin przed wystąpieniem krwawienia, należy rozważyć zastosowanie protaminy. U nielicznych pacjentów, którzy nie zareagują na wymienione środki zachowawcze, może być wskazane wykonanie transfuzji przy zachowaniu środków ostrożności. Przetaczanie krioprecypitatu, świeżego mrożonego osocza i płytek krwi powinno być wykonywane pod warunkiem przeprowadzenia ponownej oceny klinicznej i laboratoryjnej po każdym podaniu. W przypadku infuzji krioprecypitatu zalecany docelowy poziom fibrynogenu wynosi 1 g/L. Ostatnią alternatywą są leki przeciwfibrynolityczne.

W następujących przypadkach ryzyko związane z leczeniem tenekteplazą może być zwiększone i należy rozważyć stosunek tego ryzyka do oczekiwanych korzyści:

- niedawno wykonane wstrzyknięcie domięśniowe lub niedawne drobne urazy, nakłucie głównych naczyń lub masaż serca w celu resuscytacji;
- stany, w których występuje zwiększone ryzyko krwotoku, niewymienione w punkcie 4.3;
- niska masa ciała < 60 kg;
- przyjmowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych: zastosowanie produktu leczniczego Metalyse można wziąć pod uwagę w sytuacji, gdy odpowiednie testy nie wskazują na istnienie jakiegokolwiek klinicznie istotnego wpływu na układ krzepnięcia (np. $INR \leq 1,3$ dla antagonistów witaminy K lub wyniki innych testów właściwych dla innych doustnych leków przeciwzakrzepowych w górnej granicy normy), patrz punkt 4.3.

Krwotok śródmózgowy stanowi główne działanie niepożądane w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego (do 19% pacjentów bez jakiegokolwiek zwiększenia ogólnej zachorowalności lub śmiertelności).

Stosowanie produktu leczniczego Metalyse może zwiększyć ryzyko wystąpienia krwotoku wewnątrzczaszkowego u pacjentów z ostrym udarem niedokrwinnym.

W szczególności dotyczy to następujących przypadków:

- wszystkie sytuacje związane z wysokim ryzykiem krwotoku, w tym wymienione w punkcie 4.3;
- późne rozpoczęcie leczenia od ostatniego znanego momentu przed wystąpieniem objawów. Z tego względu nie należy opóźniać podania produktu leczniczego Metalyse;
- u pacjentów leczonych wcześniej kwasem acetylosalicylowym może występować większe ryzyko krwotoku śródmózgowego, szczególnie w przypadku opóźnionego leczenia produktem leczniczym Metalyse.
- W porównaniu z młodszymi pacjentami, u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 80 lat) wyniki leczenia mogą być nieco gorsze niezależnie od leczenia, a ryzyko wystąpienia krwotoku śródmózgowego w przypadku leczenia trombolitycznego może być zwiększone. Na ogół stosunek korzyści do ryzyka trombolizy u pacjentów w podeszłym wieku pozostaje dodatni. Leczenie trombolityczne u pacjentów z ostrym udarem niedokrwinnym należy oceniać indywidualnie w oparciu o stosunek korzyści do ryzyka.

Nie należy rozpoczynać leczenia później niż 4,5 godziny od ostatniego znanego momentu przed wystąpieniem objawów ze względu na niekorzystny stosunek korzyści do ryzyka, głównie na podstawie następujących czynników:

- dodatnie efekty leczenia zmniejszają się z czasem;
- szczególnie u pacjentów leczonych wcześniej kwasem acetylosalicylowym śmiertelność jest większa;
- zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoku objawowego.

Kontrola ciśnienia krwi

Konieczna jest kontrola ciśnienia krwi do 24 godzin po leczeniu tenekteplazą; dożylnie leczenie przeciwnadciśnieniowe zaleca się w przypadku skurczowych wartości ciśnienia krwi > 180 mmHg lub rozkurczowych wartości ciśnienia krwi > 105 mmHg.

Szczególne grupy o zmniejszonym stosunku korzyści do ryzyka

Uważa się, że stosunek korzyści do ryzyka jest mniej korzystny u pacjentów, którzy przebyli udar mózgu, lub u pacjentów ze stwierdzoną niewyrównaną cukrzycą, lecz u tych pacjentów nadal jest dodatni.

U pacjentów po udarze prawdopodobieństwo pomyślnego wyniku leczenia maleje wraz z wydłużaniem się czasu od wystąpienia objawów do leczenia trombolitycznego, wraz z wiekiem, nasileniem udaru i zwiększeniem stężenia glukozy we krwi w chwili przyjęcia, podczas gdy prawdopodobieństwo ciężkiej niepełnosprawności i zgonu lub objawowego krwawienia wewnątrzczaszkowego zwiększa się niezależnie od leczenia.

Obrzęk mózgu

Przywrócenie perfuzji obszaru niedokrwionego może wywołać obrzęk mózgu w strefie zawałowej.

Nadwrażliwość/Powtórne podanie leku

Reakcje nadwrażliwości o podłożu immunologicznym związane z podaniem produktu leczniczego Metalyse mogą być spowodowane przez substancję czynną tenekteplazę, gentamycynę (śladową pozostałość z procesu wytwarzania) lub którąkolwiek substancję pomocniczą, patrz punkty 4.3 i 6.1.

Po terapii nie zaobserwowano długotrwałego utrzymywania się przeciwciał przeciwko cząsteczce tenekteplazy. Jednakże brak jest systematycznych doświadczeń z powtórным podaniem tenekteplazy. Istnieje również ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości o podłożu nieimmunologicznym.

Najczęstszą reakcją nadwrażliwości zgłaszaną w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Metalyse jest obrzęk naczynioruchowy. Ryzyko to może się zwiększyć we wskazaniu ostry udar niedokrwienny i (lub) w przypadku jednoczesnego leczenia inhibitorami ACE. Pacjentów leczonych produktem leczniczym Metalyse należy monitorować pod kątem obrzęku naczynioruchowego w trakcie jego podawania i przez 24 godziny po podaniu.

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości (np. obrzęku naczynioruchowego) należy niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie. Może to obejmować intubację.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Metalyse u dzieci w wieku poniżej 18 lat nie są dostępne. W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Metalyse u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji między produktem leczniczym Metalyse a produktami leczniczymi powszechnie stosowanymi u pacjentów z ostrym udarem niedokrwinnym.

Leki wpływające na krzepnięcie krwi lub czynność płytek

Produkty lecznicze wpływające na krzepnięcie krwi lub czynność płytek mogą zwiększać ryzyko krwawienia w okresie poprzedzającym leczenie tenekteplazą, w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu i należy unikać ich stosowania w ciągu pierwszych 24 godzin po leczeniu ostrego udaru niedokrwinnego, patrz punkt 4.3.

Inhibitory ACE

Równoczesne leczenie inhibitorami ACE może zwiększać ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości, patrz punkt 4.4.

Opublikowane randomizowane badania akademickie z udziałem ponad 2 000 pacjentów leczonych tenekteplazą nie wykazały żadnych klinicznie istotnych interakcji z innymi produktami leczniczymi powszechnie stosowanymi u pacjentów z ostrym udarem niedokrwinnym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Metalyse u kobiet w okresie ciąży.

Dane niekliniczne dotyczące tenekteplazy wskazują na ryzyko krwawienia ze skutkiem śmiertelnym u samic związane ze znaną aktywnością farmakologiczną substancji czynnej; wystąpiły także przypadki utraty ciąży i resorpcji płodu (takie działanie obserwowano wyłącznie podczas podania wielokrotnego). Tenekteplaza nie jest uznawana za lek teratogeny (patrz punkt 5.3).

Należy ocenić korzyści leczenia względem potencjalnych zagrożeń w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tenekteplaza przenika do mleka ludzkiego.

W przypadku podawania produktu leczniczego Metalyse kobiecie karmiącej piersią należy zachować ostrożność i podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią w ciągu pierwszych 24 godzin od podania produktu leczniczego Metalyse.

Płodność

Nie ma dostępnych danych klinicznych i nieklinicznych dotyczących wpływu tenekteplazy (produktu leczniczego Metalyse) na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z zastosowaniem tenekteplazy jest krwotok. Może to być krwotok powierzchowny w miejscu wstrzyknięcia lub wewnętrzny w dowolnym miejscu lub jamie ciała.

Zgon lub trwałe kalectwo nastąpiły u pacjentów z epizodami krwawienia.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Niżej wymienione działania niepożądane sklasyfikowano według częstości występowania oraz klasyfikacji układów i narządów. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Z wyjątkiem występowania działań niepożądanych w postaci zaburzeń rytmu po przywróceniu perfuzji we wskazaniu ostry zawał mięśnia sercowego oraz częstości występowania działań niepożądanych w postaci krwotoku wewnątrzczaszkowego we wskazaniu ostry udar niedokrwienny, nie ma powodów medycznych, aby zakładać, że profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Metalyse we wskazaniu ostry udar niedokrwienny różni się od profilu bezpieczeństwa stosowania we wskazaniu ostry zawał mięśnia sercowego.

Tabela 1 przedstawia częstość występowania działań niepożądanych.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcja anafilaktoidalna (w tym wysypka, pokrzywka, skurcz oskrzeli, obrzęk krtani)
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Krwotok wewnątrzczaszkowy (taki jak krwotok do mózgu, krwiak śródmózgowy, udar krwotoczny, ukrwotoczenie udaru, krwiak wewnątrzczaszkowy, krwotok podpajęczynówkowy), w tym objawy towarzyszące takie jak: senność, afazja, niedowład połowiczny, drgawki
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Krwotok w obrębie oka
Zaburzenia serca	
Rzadko	Krwotok do worka osierdziowego
Zaburzenia naczyńniowe	
Bardzo często	Krwotok
Rzadko	Zatorowość (zator materiałem zakrzepowym)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Krwawienie z nosa
Rzadko	Krwotok płucny
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Krwotok żołądkowo-jelitowy (taki jak krwotok żołądkowy, krwotok z wrzodu żołądka, krwotok odbytniczy, krwiste wymioty, smołowate stolce, krwotok z jamy ustnej)
Niezbyt często	Krwotok zaotrzewnowy (taki jak krwiak zaotrzewnowy)
Nieznana	Nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wybroczyny
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Krwotok z dróg moczowo-płciowych (taki jak krwimocz, krwotok z dróg moczowych)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Krwotok w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu nakłucia
Badania diagnostyczne	
Rzadko	Obniżone ciśnienie krwi
Nieznana	Podwyższona temperatura ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Nieznana	Zator tłuszczowy, który może prowadzić do następstw w dotkniętych nim narządach
Procedury medyczne i chirurgiczne	
Nieznana	Transfuzja

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49-21-301, faks: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W przypadku przedawkowania może wystąpić zwiększone ryzyko krwawienia.

Leczenie

W razie poważnego przedłużającego się krwawienia może być konieczne leczenie substytucyjne (osocze, płytki), patrz także punkt 4.4.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe, enzymy; kod ATC: B01A D11

Mechanizm działania

Tenekteplaza jest rekombinowanym, swoistym dla fibryny aktywatorem plazminogenu, który uzyskuje się z natywnego t-PA poprzez modyfikacje trzech pozycji w strukturze białkowej. Łączy się ona z fibrynową składową zakrzepu i dokonuje selektywnej przemiany zawartego w zakrzepie plazminogenu w plazminę, która degraduje włóknikową matrycę skrzepu. Tenekteplaza charakteryzuje się większym swoistym powinowactwem do fibryny i większą odpornością na unieczynnienie przez endogeny inhibitor (PAI-1) w porównaniu z natywnym t-PA.

Działanie farmakodynamiczne

Po podaniu tenekteplazy obserwowano przebiegające w sposób zależny od dawki zużycie $\alpha 2$ -antyplazminy (inhibitor plazminy w fazie płynnej) i związany z tym wzrost systemowego wytwarzania plazminy. Obserwacja ta jest zgodna z zamierzonym efektem w postaci aktywacji plazminogenu. W badaniach porównawczych u pacjentów leczonych maksymalną dawką tenekteplazy (10 000 j., co odpowiada dawce 50 mg) obserwowany spadek poziomu fibrynogenu wynosił mniej niż 15%, a spadek poziomu plazminogenu mniej niż 25%, podczas gdy zastosowanie alteplazy powodowało obniżenie poziomu fibrynogenu i plazminogenu o około 50%. Nie stwierdzono wytwarzania przeciwciał w ilości klinicznie istotnej w okresie 30 dni.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie AcT

Badanie porównujące alteplazę z tenekteplazą (ang. Alteplase Compared to Tenecteplase, AcT) zaprojektowano jako pragmatyczne, oparte na rejestrze, prospektywne, randomizowane, kontrolowane, otwarte badanie z zaślepioną oceną punktów końcowych, porównujące podawaną dożylnie tenekteplazę z podawaną dożylnie alteplazą w celu dostarczenia dowodów na to, że tenekteplaza jest równoważna z alteplazą u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym w ciągu 4,5 godziny od ostatniego znanego momentu przed wystąpieniem objawów, którzy w przeciwnym razie kwalifikują się do trombolizy dożylniej zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, wykazując równoważność tenekteplazy w dawce 0,25 mg/kg mc. (maks. 25 mg) w porównaniu z alteplazą w dawce 0,9 mg/kg mc. (maks. 90 mg): u 296 (36,9%) z 802 pacjentów w grupie otrzymującej tenekteplazę i u 266 (34,8%) z 765 pacjentów w grupie otrzymującej alteplazę wynik mRS wynosił 0-1 po 90-120 dniach (nieskorygowana różnica ryzyka 2,1% [95% CI: -2,6 do 6.9]). Wyniki w populacjach mITT i mPP były podobne.

Kluczowymi punktami końcowymi dotyczącymi bezpieczeństwa były objawowy krwotok śródmózgowy, obrzęk naczyń ruchowy jamy ustnej i języka oraz krwawienie zewnątrzczaszkowe

wymagające transfuzji krwi, wszystkie występujące w ciągu 24 godzin od wykonania trombolizy, oraz śmiertelność z dowolnej przyczyny w ciągu 90 dni.

Nie stwierdzono znaczących różnic w częstości występowania objawowych krwotoków śródmózgowych w ciągu 24 godzin. Częstość występowania krwotoków wewnątrzczaszkowych określonych w badaniach obrazowych (ocenianych z zaślepieniem odnośnie do występujących objawów i sposobu leczenia) nie wykazała różnic pomiędzy obiema grupami, natomiast częstość występowania krwiaków miąższowych typu 2 (tj. krwiaków zajmujących $\geq 30\%$ objętości zawału z wyraźnym efektem masy) określonych w badaniach obrazowych była podobna do częstości występowania objawowego krwotoku śródmózgowego obserwowanego w badaniu. Nie stwierdzono znaczących różnic w częstości śmiertelności 90-dniowej w ciągu 90 dni od leczenia. Obrzęk naczynioruchowy jamy ustnej i języka oraz krwawienie obwodowe wymagające transfuzji krwi występowały rzadko i były podobne w obu grupach (patrz tabela 2).

Tabela 2. Częstość występowania kluczowych wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania w grupie otrzymującej tenekteplazę i w grupie otrzymującej alteplazę

	Grupa otrzymująca tenekteplazę	Grupa otrzymująca alteplazę	Różnica ryzyka (95% CI)
Objawowy krwotok śródmózgowy w ciągu 24 godzin	27/800 (3,4%)	24/763 (3,2%)	0,2 (-1,5 do 2,0)
Krwotok wewnątrzczaszkowy określony w badaniach obrazowych	154/800 (19,3%)	157/763 (20,6%)	-1,3 (-5,3 do 2,6)
Krwawienie zewnątrzczaszkowe wymagające transfuzji krwi	6/800 (0,8%)	6/763 (0,8%)	0,0 (-0,9 do 0,8)
Zgon w ciągu 90 dni od randomizacji (n = 1 554)	122/796 (15,3%)	117/758 (15,4%)	-0,1 (-3,7 do 3,5)
Obrzęk naczynioruchowy jamy ustnej i języka	9/800 (1,1%)	9/763 (1,2%)	-0,1 (-1,1 do 1,0)
Krwiak miąższowy typu 2 (krwiak zajmujący $\geq 30\%$ objętości zawału z wyraźnym efektem masy)	21/800 (2,6%)	18/763 (2,4%)	0,3 (-1,3 do 1,8)

Badanie EXTEND-IA TNK

Badanie EXTEND-IA TNK zaprojektowano w celu oceny, czy tenekteplaza jest równorzędna z alteplazą pod względem przywrócenia perfuzji stwierdzonego za pomocą początkowego angiogramu, jeśli zostanie podana w ciągu 4,5 godziny od wystąpienia udaru niedokrwiennego pacjentom, u których planowane jest leczenie wewnątrznaczyniowe.

Pacjenci z udarem niedokrwiennym, u których doszło do niedrożności tętnicy szyjnej wewnętrznej, podstawnej lub środkowej mózgu i którzy kwalifikowali się do zabiegu trombektomii, zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej tenekteplazę w dawce 0,25 mg/kg mc. lub alteplazę w dawce 0,9 mg/kg mc. w ciągu 4,5 godziny od wystąpienia objawów. W każdej grupie leczonej było 101 pacjentów. Pierwszorzędnym wynikiem było przywrócenie perfuzji obejmujące ponad 50% objętego niedokrwiennym obszaru lub brak możliwości do usunięcia skrzepliny w chwili wstępnej oceny angiograficznej. Zbadano równowagę tenekteplazy, a następnie wyższość.

Pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 22% pacjentów leczonych tenekteplazą w porównaniu z 10% pacjentów leczonych alteplazą (różnica częstości występowania: 12%; 95% CI 2, 21; współczynnik częstości: 2,2; 95% CI 1,1, 4,4).

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały wynik mRS po 90 dniach. Odsetek mRS 0-1 po 90 dniach wynosił 51% w grupie otrzymującej tenekteplazę i 43% w grupie otrzymującej alteplazę (skorygowany współczynnik częstości występowania: 1,2; 95% CI: od 0,9 do 1,6).

Objawowy krwotok wewnątrzczaszkowy wystąpił u 1% pacjentów w każdej grupie. W grupie otrzymującej tenekteplazę odnotowano 10 przypadków zgonu (10%), a 18 (18%) w grupie otrzymującej alteplazę, co nie było istotne we wcześniej określonej analizie regresji logistycznej. Większość przypadków zgonu była związana z progresją ciężkiego udaru (9 w grupie otrzymującej tenekteplazę i 14 w grupie otrzymującej alteplazę). Tenekteplaza w dawce 0,25 mg/kg mc. wykazywała podobny profil bezpieczeństwa stosowania w porównaniu z alteplazą w dawce 0,9 mg/kg mc.

W kilku badaniach nieinterwencyjnych porównywano tenekteplazę (0,25 mg/kg mc.) z alteplazą (0,9 mg/kg mc.) w ostrym udarze niedokrwiennym z niedrożnością dużego naczynia lub bez w ciągu 4,5 godziny od wystąpienia objawów. W tych badaniach obserwacyjnych podano skorygowane (lub z zastosowaniem dopasowania wskaźnika skłonności (ang. propensity score matched)) wartości szacunkowe obejmujące ogółem > 2 900 pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym (z badań z udziałem ponad 100 pacjentów leczonych tenekteplazą) i stwierdzono spójny, podobny profil bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tenekteplazy w porównaniu z alteplazą.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Tenekteplaza jest rekombinowanym białkiem przeznaczonym do podawania dożylnego, którego działanie polega na aktywacji plazminogenu.

Po dożylnym podaniu w formie bolusa dawki tenekteplazy wynoszącej 30 mg pacjentom z ostrym zawałem mięśnia sercowego, początkowe stężenie tenekteplazy w osoczu wynosiło $6,45 \pm 3,60 \mu\text{g/mL}$ (średnia \pm odchylenie standardowe). Faza dystrybucji stanowi od $31\% \pm 22\%$ do $69\% \pm 15\%$ (średnia \pm odchylenie standardowe) całkowitej wartości AUC po podaniu dawek wynoszących od 5 do 50 mg.

Dane dotyczące dystrybucji tkankowej uzyskano w oparciu o badania przy użyciu tenekteplazy znakowanej izotopem u szczurów. Tenekteplaza gromadzi się głównie w wątrobie. Nie wiadomo, czy i w jakim stopniu tenekteplaza wiąże się z białkami osocza u ludzi. Średni czas pozostawiania tenekteplazy w organizmie wynosi około 1 godzinę, a średnia (\pm odchylenie standardowe) objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynosi od $6,3 \pm 2 \text{ L}$ do $15 \pm 7 \text{ L}$.

Metabolizm

Tenekteplaza usuwana jest z krążenia poprzez wiązanie ze swoistymi receptorami w wątrobie, a następnie rozkład do małych peptydów. Wiązanie z receptorami w wątrobie jest jednak mniejsze niż w przypadku natywnego t-PA, co powoduje wydłużenie okresu półtrwania.

Eliminacja

Po jednorazowym wstrzyknięciu dożylnym tenekteplazy w formie bolusa u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego antygen tenekteplazy podlega dwufazowej eliminacji z osocza. Klirens tenekteplazy nie wykazuje zależności od dawki w przedziale dawek leczniczych. Początkowy okres półtrwania w pierwszej fazie wynosi $24 \pm 5,5$ (średnia \pm odchylenie standardowe min., czyli 5-krotnie dłużej niż dla natywnego t-PA. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi $129 \pm 87 \text{ min.}$, a klirens osoczowy równa się $119 \pm 49 \text{ mL/min.}$

Zwiększenie masy ciała powodowało umiarkowany wzrost klirensu tenekteplazy, natomiast wraz ze wzrostem wieku klirens nieznacznie się obniżał. U kobiet wartość klirensu była przeważnie niższa niż u mężczyzn, co można tłumaczyć niższą zazwyczaj masą ciała kobiet niż mężczyzn.

Liniowość lub nieliniowość

Analiza liniowości dawki na podstawie AUC wskazała, że tenekteplaza wykazuje nieliniowość

farmakokinetykę w badanym zakresie dawkowania, tj. od 5 do 50 mg.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Tenekteplaza jest eliminowana przez wątrobę, dlatego nie należy się spodziewać, że zaburzenia czynności nerek wpłyną na farmakokinetykę produktu leczniczego Metalyse. To twierdzenie znajduje również poparcie w danych z badań na zwierzętach. Nie przeprowadzono jednak badań nad wpływem zaburzeń czynności nerek i wątroby na farmakokinetykę tenekteplazy u ludzi, nie ma zatem wytycznych dotyczących modyfikacji dawki tenekteplazy u pacjentów z niewydolnością wątroby i ciężką niewydolnością nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podanie pojedynczej dawki dożylniej u szczurów, królików i psów wywoływało jedynie zależne od dawki oraz odwracalne zmiany parametrów układu krzepnięcia, z lokalnym krwotokiem w miejscu wstrzyknięcia, co potraktowano jako konsekwencję farmakodynamicznego mechanizmu działania tenekteplazy. Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i psów potwierdziły powyższe obserwacje, jednakże czas trwania badania został ograniczony do dwóch tygodni ze względu na wytwarzanie przeciwciał przeciwko ludzkiemu białku tenekteplazy i związaną z tym reakcją anafilaktyczną.

Dane dotyczące bezpieczeństwa farmakologicznego u małych cynomolgus wykazały spadek ciśnienia krwi, a następnie zmiany w EKG; występowały one jednak po dawkach znacznie przekraczających dawki kliniczne.

Biorąc pod uwagę wskazania i sposób podawania w formie pojedynczej dawki u ludzi, badania toksycznego wpływu na rozród były ograniczone do badania embriotoksyczności na królikach, uważanych za gatunek szczególnie wrażliwy. Tenekteplaza podawana w okresie środkowozarodkowym powodowała śmierć całego miotu. Podawana w okresie środkowo- lub późnozarodkowym powodowała krwawienie z narządów rodnych ciężarnych samic jeden dzień po podaniu pierwszej dawki. Wtórne zgony obserwowano 1-2 dni później. Nie ma dostępnych danych z okresu płodowego.

W przypadku białek rekombinowanych tej klasy nie przewiduje się genotoksyczności ani rakotwórczości, w związku z czym stosowne badania nie są konieczne.

Nie zaobserwowano miejscowego podrażnienia naczyń krwionośnych po dożylnym, dotętniczym lub okołożylnym podaniu gotowego preparatu tenekteplazy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Arginina
Stężony kwas fosforowy
Polisorbat 20
Śladowa pozostałość z procesu wytwarzania: gentamycyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy Metalyse jest niezgodny z roztworami glukozy do infuzji.

6.3 Okres ważności

Okres ważności w opakowaniu przeznaczonym do sprzedaży

3 lata

Zrekonstruowany roztwór

Wykazano stabilność fizyczną i chemiczną w trakcie użytkowania w okresie 24 godzin w temperaturze 2-8 °C i 8 godzin w temperaturze 30 °C.

Ze względów mikrobiologicznych zrekonstruowany roztwór powinien zostać użyty natychmiast. Jeżeli roztwór nie zostanie użyty natychmiast, czas i warunki przechowywania ustala użytkownik na własną odpowiedzialność, ale nie powinien być przechowywany dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2-8 °C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C. Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstrukcji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Metalyse 5 000 j. (25 mg) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Fiolka z przezroczystego szkła o pojemności 10 mL, zamknięta powlekanym (B2-44), szarym gumowym korkiem i zaciskany wieczkiem, wypełniona proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Każda fiolka zawiera 25 mg tenekteplazy.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Metalyse należy rekonstruować, dodając 5 mL sterylnej wody do wstrzykiwań do fiolki zawierającej proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań przy użyciu igły i strzykawki (nie znajdują się w zestawie).

1. Zdjąć zaciskane wieczko z fiolki.
2. Napełnić strzykawkę 5 mL sterylnej wody do wstrzykiwań i przebić środek korka fiolki za pomocą igły.
3. Wprowadzić całą sterylną wodę do wstrzykiwań do fiolki, powoli wciskając tłok strzykawki tak, aby nie dopuścić do powstawania piany.
4. Pozostawić strzykawkę przyłączoną do fiolki i zrekonstruować, delikatnie mieszając.
5. Zrekonstruowany roztwór do wstrzykiwań jest klarownym roztworem, bezbarwnym do bladożółtego. Należy stosować wyłącznie przejrzysty roztwór, bez cząstek osadu.
6. Bezpośrednio przed podaniem roztworu należy odwrócić fiolkę z dołączoną strzykawką tak, aby strzykawka znalazła się pod fiolką.
7. Wprowadzić do strzykawki odpowiednią objętość zrekonstruowanego roztworu produktu leczniczego Metalyse, stosownie do masy ciała pacjenta.

Podział pacjentów według masy ciała (kg)	Objętość zrekonstruowanego roztworu (mL)	Tenekteplaza (j.)	Tenekteplaza (mg)
< 60	3,0	3 000	15,0
≥ 60 do < 70	3,5	3 500	17,5
≥ 70 do < 80	4,0	4 000	20,0
≥ 80 do < 90	4,5	4 500	22,5
≥ 90	5,0	5 000	25,0

8. Założone wcześniej wkłucie dożylnie można wykorzystać do podawania produktu leczniczego Metalyse tylko w roztworze 9 mg/mL (0,9%) chlorku sodu. Do roztworu przygotowanego do wstrzykiwań nie należy dodawać innych produktów leczniczych.
9. Produkt leczniczy Metalyse należy podawać dożylnie przez około 5 do 10 sekund. Nie należy podawać w kroplówce zawierającej glukozę, ponieważ produkt leczniczy Metalyse wykazuje niezgodność z roztworem glukozy.
10. Po wstrzyknięciu produktu leczniczego Metalyse wkłucie należy przepłukać w celu prawidłowego podania.
11. Wszelkie niewykorzystane resztki zrekonstruowanego roztworu należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/169/007

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 lutego 2001

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 lutego 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12 stycznia 2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.