

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metalyse 8 000 jednotek (40 mg) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok  
Metalyse 10 000 jednotek (50 mg) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Metalyse 8 000 jednotek (40 mg) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

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

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 8 ml rozpouštědla.

Metalyse 10 000 jednotek (50 mg) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 10 000 jednotek (50 mg) tenekteplasy.

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 10 ml rozpouštědla.

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 tenekteplasy a není srovnatelný s jednotkami používanými u jiných trombolitik.

Tenekteplasy 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 a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek je bílý až téměř bílý.

Rozpouštědlo je čiré a bezbarvé.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Metalyse je indikován u dospělých k trombolytické léčbě suspektního infarktu myokardu s přetrvávající elevací ST nebo nově vzniklou bloádou levého Tawarova raménka v průběhu 6 hodin od začátku příznaků akutního infarktu myokardu (AIM).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Přípravek Metalyse má být podáván pouze lékařem, který má zkušenosti s trombolytickou léčbou a s vybavením určeným k monitorování této léčby.

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

Na základě indikace je třeba pečlivě zvolit vhodnou sílu přípravku obsahujícího tenekteplasy. Přípravky obsahující 40 mg a 50 mg tenekteplasy slouží pouze pro použití u akutního infarktu myokardu.

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

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

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

#### *Starší pacienti (≥ 75 let)*

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

#### *Pediatrická populace*

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

#### Podpůrná léčba

Podpůrnou antitrombotickou léčbu, konkrétně léčbu antikoagulační a protidestičkovou, je třeba podávat v souladu s aktuálními příslušnými terapeutickými doporučeními pro léčbu pacientů s infarktem myokardu s elevací ST.

Informace ke koronární intervenci viz bod 4.4.

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

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

#### 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 10 sekund.

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). Pokud je léčba přípravkem Metalyse přesto považována za nezbytnou, musí být okamžitě k dispozici pro případ potřeby resuscitační vybavení.

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 užívající perorální antikoagulační léčbu, např. warfarin sodný (INR > 1,3), jejíž účinek je klinicky významný (viz bod 4.4, odstavec „Krvácení“)
- Anamnéza postižení centrálního nervového systému (tj. neoplazma, aneuryzma, intrakraniální nebo spinální chirurgický výkon)
- Znamá hemoragická diatéza
- Těžká nekontrolovaná hypertenze
- Velký chirurgický výkon, biopsie parenchymatózního orgánu nebo významné trauma v předešlých 2 měsících (včetně jakýchkoliv traumat v souvislosti se současným AIM)
- Nedávné trauma v oblasti 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
- Znamá anamnéza hemoragické mozkové příhody nebo mozkové příhody, jejíž povaha je neznámá
- Znamá anamnéza ischemické cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky během předcházejících 6 měsíců
- Demence

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### Sledovatelnost

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

##### Koronární intervence

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

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

##### Krvácení

Nejčastější komplikací během léčby tenekteplasou je krvácení. Současné podávání antikoagulancia heparinu může ke krvácení přispívat. Protože je fibrin v průběhu léčby tenekteplasou rozkládán, může se objevit krvácení z míst nedávných injekčních vpichů. Z tohoto důvodu vyžaduje trombolytická léčba velkou pozornost zaměřenou na všechna místa možného krvácení (včetně míst zavedení 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.

Nejčastěji byla pozorována krvácení v místě injekce, příležitostně krvácení v urogenitální oblasti a krvácení z dásní.

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 tenekteplasy a léčba má být zvážena s ohledem na očekávaný přínos:

- Systolický krevní tlak > 160 mm Hg, viz bod 4.3
- Cerebrovaskulární onemocnění
- Nedávné gastrointestinální nebo urogenitální krvácení (během předchozích 10 dnů)
- Vysoká pravděpodobnost vzniku trombu v levé části srdce, např. mitrální stenóza s fibrilací síní
- Jakákoliv známá nedávná (během předchozích 2 dní) intramuskulární injekce
- Pokročilý věk, tj. pacienti nad 75 let
- Nízká tělesná hmotnost < 60 kg
- Pacienti léčení perorální antikoagulační léčbou: Použití přípravku Metalyse lze zvážit tehdy, když dávkování nebo doba od posledního podání antikoagulační léčby činí její reziduální účinnost nepravděpodobnou a pokud vhodné testy antikoagulační aktivity pro daný přípravek či přípravky neprokáží žádný klinicky významný vliv na koagulační systém (např. pro antagonisty vitamínu K je INR ≤ 1,3 nebo jiné odpovídající testy u dalších perorálních antikoagulačních látek jsou v příslušných horních hranicích normy).

### Arytmie

Koronární trombolýza může vyvolat arytmie spojené s reperfuzí. Reperfuzní arytmie mohou vést k srdeční zástavě, mohou být život ohrožující a mohou vyžadovat použití konvenčních antiarytmických léčebných postupů. Během podávání tenekteplasy je doporučeno mít k dispozici antiarytmickou terapii (pacemaker, defibrilátor) pro případ výskytu bradykardie a/nebo ventrikulární tachyarytmie.

### Antagonisté glykoproteinu IIb/IIIa

Současné použití antagonistů GPIIb/IIIa zvyšuje riziko krvácení.

### Hypersenzitivita/opakované podání

Po léčbě nebyla pozorována žádná prolongovaná tvorba protilátek proti molekule tenekteplasy. Nicméně neexistuje žádná systematická zkušenost s opakovaným podáváním tenekteplasy. Opatrnosti je zapotřebí při podáváním tenekteplasy osobám se známou hypersenzitivitou (jinou než anafylaktické reakce) na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku nebo na gentamicin (stopový zbytek z výrobního procesu). Pokud dojde k výskytu anafylaktoidní reakce, má být podávání injekce okamžitě přerušeno a zahájena vhodná léčba. V každém případě je třeba před opětovným podáním tenekteplasy provést stanovení hemostatických faktorů jako fibrinogen, plazminogen a alfa2-antiplasmin.

### Pediatrická populace

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

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

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

##### Léčivé přípravky ovlivňující koagulaci/funkci krevních destiček

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

Současné použití antagonistů GPIIb/IIIa zvyšuje riziko krvácení.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

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).

V případě infarktu myokardu 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

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

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	
Méně 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	
Méně časté	Reperfuční arytmie (jako je asystolie, akcelerovaný idioventrikulární rytmus, arytmie, extrasystoly, fibrilace síní, atrioventrikulární blokáda prvního stupně až kompletní atrioventrikulární blokáda, bradykardie, tachykardie, komorová arytmie, fibrilace komor, komorová tachykardie) se vyskytují v těsné časové souvislosti s podáním tenekteplasy.
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 tkáně	
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

Stejně jako při podávání jiných trombolitik byly hlášeny následující příhody, které jsou následkem infarktu myokardu a/nebo podávání trombolitika:

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

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

*Státní ústav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

*Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://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 specifitu a větší odolnost vůči inaktivaci endogenním inhibítorem (PAI-1).

#### Farmakodynamické účinky

Po podání tenekteplasy byla pozorována na dávce závislá spotřeba  $\alpha$ 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

Údaje o průchodnosti z I. a II. fáze angiografických studií naznačují, že tenekteplasa podávaná ve formě jednorázového intravenózního bolusu je účinná při rozpouštění krevních sraženin infarktové tepny u subjektů s AIM v závislosti na podané dávce.

#### ASSENT-2

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

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

#### ASSENT-4

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

Všechny složky klinického složeného cílového parametru svědčily numericky ve prospěch režimu samotné PCI: úmrtí: 6,7 % vs. 4,9 %,  $p = 0,14$ ; kardiogenní šok: 6,3 % vs. 4,8 %,  $p = 0,19$ ; městnavé srdeční selhání: 12,0 % vs. 9,2 %,  $p = 0,06$ . Sekundární cílové parametry, konkrétně recidiva infarktu a opakovaná revaskularizace cílové cévy, byly významně vyšší ve skupině předléčené tenekteplasou: recidiva infarktu: 6,1 % vs. 3,7 %,  $p = 0,0279$ ; opakovaná revaskularizace cílové cévy: 6,6 % vs. 3,4 %,  $p = 0,0041$ .

Následující nežádoucí příhody nastaly častěji při podání tenekteplasy před PCI: intrakraniální krvácení: 1 % vs. 0 %,  $p = 0,0037$ ; cévní mozková příhoda: 1,8 % vs. 0 %,  $p < 0,0001$ ; velké krvácení: 5,6 % vs. 4,4 %,  $p = 0,3118$ ; malé krvácení: 25,3 % vs. 19,0 %,  $p = 0,0021$ ; transfuze krve: 6,2 % vs. 4,2 %,  $p = 0,0873$ ; náhlý uzávěr cévy: 1,9 % vs. 0,1 %,  $p = 0,0001$ .

#### Studie STREAM

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



Hodnocená populace se skládala z 1 892 pacientů randomizovaných pomocí systému interaktivního hlasového průvodce. Primární složený cílový parametr zahrnující úmrtí, kardiogenní šok, městnavé srdeční selhání nebo recidivu infarktu během 30 dnů byl pozorován u 12,4 % (116/939) v rameni farmako-invazivní strategie vs. 14,3 % (135/943) v rameni primární PCI (relativní riziko 0,86 (0,68-1,09)).

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

	<b>Farmako-invazivní (n = 944)</b>	<b>Primární PCI (n = 948)</b>	<b>p</b>
Složený parametr: úmrtí, šok, městnavé srdeční selhání, recidiva infarktu	116/939 (12,4 %)	135/943 (14,3 %)	0,21
Mortalita ze všech příčin	43/939 (4,6 %)	42/946 (4,4 %)	0,88
Kardiogenní šok	41/939 (4,4 %)	56/944 (5,9 %)	0,13
Městnavé srdeční selhání	57/939 (6,1 %)	72/943 (7,6 %)	0,18
Recidiva infarktu	23/938 (2,5 %)	21/944 (2,2 %)	0,74
Kardiální mortalita	31/939 (3,3 %)	32/946 (3,4 %)	0,92

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

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

Výskyt cévních mozkových příhod a intrakraniálního krvácení celkově

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

\* výskyt v obou skupinách je výskyt očekávaný u pacientů se STEMI, kteří byli léčeni fibrinolytiky nebo primární PCI (jak bylo pozorováno v předchozích studiích).

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

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

U pacientů ve věku  $\geq 75$  let byl pozorovaný výskyt primárního složeného cílového parametru účinnosti pro farmako-invazivní strategii a primární PCI následující: před snížením dávky 11/37 (29,7 %) (95% CI: 15,9-47,0) vs. 10/32 (31,3 %) (95% CI: 16,1-50,0), po snížení dávky: 25/97 (25,8 %) (95% CI: 17,4-35,7) vs. 25/88 (24,8 %) (95% CI: 19,3-39,0). V obou skupinách se hranice intervalu spolehlivosti pro pozorovaný výskyt před a po snížení dávky překrývají.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce a distribuce

Tenekteplasa je intravenózně 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 snížena, 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. Iniciální 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 expozičních, 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**

#### Prášek

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

#### Rozpouštědlo

Voda pro injekci

### **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 8 000 jednotek (40 mg) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

20ml injekční lahvička ze skla třídy I s potahovanou (B2-42) šedou pryžovou zátkou a odtrhovacím víčkem obsahující prášek pro injekční roztok. Jedna injekční lahvička obsahuje 40 mg tenekteplasy. 10ml plastová předplněná injekční stříkačka obsahující 8 ml rozpouštědla. Sterilní adaptér injekční lahvičky.

##### Metalyse 10 000 jednotek (50 mg) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

20ml injekční lahvička ze skla třídy I s potahovanou (B2-42) šedou pryžovou zátkou a odtrhovacím víčkem obsahující prášek pro injekční roztok. Jedna injekční lahvička obsahuje 50 mg tenekteplasy. 10ml plastová předplněná injekční stříkačka obsahující 10 ml rozpouštědla. Sterilní adaptér injekční lahvičky.

#### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Metalyse se rekonstruuje přidáním veškerého objemu rozpouštědla z předplněné injekční stříkačky do injekční lahvičky obsahující prášek pro injekční roztok.

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

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

2. Zkontrolujte, zda je víčko injekční lahvičky neporušené.
3. Odstraňte odtrhovací víčko injekční lahvičky.
4. Otevřete uzávěr adaptéru injekční lahvičky. Odstraňte kryt hrotu předplněné injekční stříkačky s rozpouštědlem. Potom ihned pevně zašroubujte předplněnou injekční stříkačku k adaptéru injekční lahvičky a pronikněte hrotem adaptéru skrz střed zátky injekční lahvičky.
5. Přidávejte do injekční lahvičky rozpouštědlo pomalým stlačením pístu injekční stříkačky tak, aby nedošlo ke zpěnění roztoku.
6. Injekční stříkačku ponechejte nasazenou na adaptér injekční lahvičky a rekonstruuje pomalým kroužením.
7. Rekonstituovaný injekční roztok je bezbarvý až lehce nažloutlý a čirý roztok. Podán smí být pouze čirý roztok bez částic.
8. Těsně před aplikací roztoku převraťte injekční lahvičku se stále připojenou injekční stříkačkou tak, aby byla stříkačka pod injekční lahvičkou.
9. Do injekční stříkačky natáhněte odpovídající objem rekonstituovaného roztoku přípravku

- Metalyse, určený podle tělesné hmotnosti pacienta.
10. Odšroubujte injekční stříkačku od adaptéru injekční lahvičky.
  11. 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.
  12. Přípravek Metalyse musí být pacientovi aplikován intravenózně přibližně do 10 sekund. Nesmí být podáván infuzním setem obsahujícím glukózu, protože přípravek Metalyse není kompatibilní s roztokem glukózy.
  13. Po podání přípravku Metalyse se má infuzní set propláchnout, aby byla podána celá dávka.
  14. Nepoužitý rekonstituovaný roztok musí být zlikvidován.

Místo přiloženého adaptéru injekční lahvičky může být rekonstituce alternativně provedena pomocí jehly.

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**

Metalyse 8 000 jednotek (40 mg) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

EU/1/00/169/005

Metalyse 10 000 jednotek (50 mg) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

EU/1/00/169/006

## **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>.