

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Metalyse 8.000 μονάδες κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 8.000 μονάδες (40 mg) τενεκτεπλάσης. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 8 ml διαλύτη.

Το ανασυσταθέν διάλυμα περιέχει 1.000 μονάδες (5 mg) τενεκτεπλάση ανά ml.

Η ισχύς της τενεκτεπλάσης εκφράζεται σε μονάδες (U) χρησιμοποιώντας ένα πρότυπο αναφοράς που είναι ειδικό για την τενεκτεπλάση και δεν είναι συγκρίσιμο με τις μονάδες που χρησιμοποιούνται για άλλους θρομβολυτικούς παράγοντες.

Η τενεκτεπλάση είναι ένας ιωδοεκλεκτικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου ο οποίος παράγεται στην κυτταρική σειρά της ωοθήκης ενός κινεζικού χάμστερ με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

Η κόνις είναι λευκή έως υπόλευκη.

Ο διαλύτης είναι διαυγής και άχρωμος.

Το ανασυσταθέν παρασκεύασμα είναι ένα διαυγές και άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Metalyse ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για τη θρομβολυτική θεραπεία πιθανού εμφράγματος του μυοκαρδίου με επίμονη ανάσπαση του ST διαστήματος ή προσφάτου αποκλεισμού του αριστερού σκέλους εντός 6 ωρών μετά την έναρξη των συμπτωμάτων του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το Metalyse θα πρέπει να χρησιμοποιείται από ιατρούς με εμπειρία στη χορήγηση θρομβολυτικής θεραπείας, που διαθέτουν τα κατάλληλα μηχανήματα παρακολούθησης της χορήγησης αυτής.

Η θεραπεία με Metalyse θα πρέπει να αρχίζει όσο γίνεται νωρίτερα μετά την έναρξη των συμπτωμάτων.

Το Metalyse πρέπει να χορηγείται με βάση το βάρος σώματος μέχρι μια μέγιστη δόση των 10.000 μονάδων (50 mg τενεκτεπλάσης). Ο απαιτούμενος όγκος για χορήγηση της σωστής δόσης μπορεί να υπολογισθεί από το ακόλουθο σχήμα:

Κατηγορία βάρους σώματος του ασθενή (kg)	Τενεκτεπλάση (U)	Τενεκτεπλάση (mg)	Όγκος ανασυσταμένου διαλύματος (ml)
< 60	6.000	30	6
≥ 60 έως < 70	7.000	35	7
≥ 70 έως < 80	8.000	40	8
≥ 80 έως < 90	9.000	45	9
≥ 90	10.000	50	10

Για λεπτομέρειες, βλ. παράγραφο 6.6: Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Ηλικιωμένοι (> 75 ετών)

Το Metalyse θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ηλικιωμένους (> 75 ετών) λόγω υψηλότερου κινδύνου αιμορραγίας (βλ. πληροφορίες για την αιμορραγία στην παράγραφο 4.4 και για την μελέτη STREAM στην παράγραφο 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Metalyse σε παιδιά (κάτω των 18 ετών) δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Η απαιτούμενη δόση πρέπει να χορηγείται ως μία εφάπαξ ενδοφλέβια bolus ένεση σε περίπου 10 δευτερόλεπτα.

Μια προϋπάρχουσα ενδοφλέβια γραμμή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη χορήγηση του Metalyse μόνο σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Το Metalyse δεν είναι συμβατό με διάλυμα γλυκόζης.

Δεν πρέπει να γίνεται προσθήκη άλλου φαρμακευτικού προϊόντος στο ενέσιμο διάλυμα.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Επικουρική αγωγή

Αντιθρομβωτική επικουρική αγωγή με αναστολείς αιμοπεταλίων και αντιπηκτικά θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με τις τρέχουσες σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες για την αγωγή ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST.

Για επέμβαση στα στεφανιαία αγγεία βλ. παράγραφο 4.4.

Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και ενοξαπαρίνη έχουν χρησιμοποιηθεί ως αντιθρομβωτική επικουρική αγωγή σε κλινικές μελέτες με Metalyse.

Έναρξη αγωγής με ακετυλοσαλικυλικό οξύ θα πρέπει να γίνει όσο το δυνατόν συντομότερα μετά την

έναρξη των συμπτωμάτων και η αγωγή να συνεχιστεί εφ' όρου ζωής εκτός αν αντενδείκνυται.

4.3 Αντενδείξεις

Το Metalyse δε θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό αναφυλακτοειδούς αντίδρασης (δηλαδή απειλητική για τη ζωή) σε οποιοδήποτε από τα συστατικά (δηλαδή τενεκτεπλάση ή οποιοδήποτε έκδοχο) ή γενταμυκίνη (ένα ίχνος υπολείμματος από τη διαδικασία παρασκευής). Εάν η θεραπεία με Metalyse παρόλ' αυτά θεωρείται απαραίτητη, μέσα για ανάνηψη θα πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα σε περίπτωση ανάγκης.

Επιπρόσθετα, το Metalyse, αντενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις επειδή η θρομβολυτική θεραπεία σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας:

- Σημαντική διαταραχή της πήκτικότητας του αίματος επί του παρόντος ή κατά τους τελευταίους 6 μήνες.
- Ασθενείς που λαμβάνουν αποτελεσματική αντιπηκτική θεραπεία από του στόματος π.χ. νατριούχο βαρφαρίνη (INR>1.3) (βλ. παράγραφο 4.4, υποπαράγραφος «Αιμορραγία»).
- Ιστορικό βλάβης του κεντρικού νευρικού συστήματος (π.χ. νεόπλασμα, ανεύρυσμα, ενδοεγκεφαλική ή νωτιαία χειρουργική επέμβαση)
- Γνωστή αιμορραγική διάθεση
- Βαρεία μη ελεγχόμενη υπέρταση
- Μεγάλη χειρουργική επέμβαση, βιοψία παρεγχυματικού οργάνου ή σημαντικό τραύμα εντός των 2 τελευταίων μηνών (αυτό περιλαμβάνει και τραύμα που σχετίζεται με το παρόν OEM)
- Πρόσφατη κρανιοεγκεφαλική κάκωση
- Παρατεταμένη καρδιοπνευμονική ανάνηψη (>2 λεπτά) εντός των δύο τελευταίων εβδομάδων
- Οξεία περικαρδίτιδα και/ή υποξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα
- Οξεία παγκρεατίτιδα
- Βαρεία ηπατική δυσλειτουργία, περιλαμβανομένων της ηπατικής ανεπάρκειας, της κίρρωσης, της πυλαίας υπέρτασης (οισοφαγικοί κιρσοί) και της ενεργού ηπατίτιδας
- Ενεργό πεπτικό έλκος
- Αρτηριακά ανeurύσματα και γνωστές αρτηριακές /φλεβικές δυσπλασίες
- Σε νεόπλασμα με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας
- Οποιοδήποτε γνωστό ιστορικό αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή εγκεφαλικού επεισοδίου άγνωστης αιτιολογίας
- Γνωστό ιστορικό ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου τους προηγούμενους 6 μήνες
- Άνοια

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επέμβαση στα στεφανιαία αγγεία

Εάν έχει προγραμματιστεί πρωτογενής διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) σύμφωνα με τις τρέχουσες σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες, δε θα πρέπει να χορηγηθεί τενεκτεπλάση (βλ. παράγραφο 5.1 μελέτη ASSENT-4).

Οι ασθενείς που δε μπορούν να υποβληθούν σε πρωτογενή PCI εντός μίας ώρας όπως συνιστάται από τις κατευθυντήριες οδηγίες και λαμβάνουν τενεκτεπλάση ως κύρια μέθοδο επαναγγείωσης θα πρέπει να μεταφέρονται χωρίς καθυστέρηση σε μία μονάδα με δυνατότητα επέμβασης στα στεφανιαία αγγεία για αγγειογραφία και έγκαιρη επικουρική στεφανιαία επέμβαση εντός 6-24 ωρών ή νωρίτερα εάν αυτό ενδείκνυται ιατρικά (βλ. παράγραφο 5.1 μελέτη STREAM).

Αιμορραγία

Η πιο συχνή επιπλοκή που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με τενεκτεπλάση είναι η αιμορραγία. Η ταυτόχρονη χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας με ηπαρίνη μπορεί να συμβάλλει στην

πρόκληση αιμορραγίας. Καθώς το ινώδες λύεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με τενεκτεπλάση, μπορεί να εμφανισθεί αιμορραγία σε σημεία πρόσφατης παρακέντησης. Ως εκ τούτου, κατά τη διάρκεια θρομβολυτικής θεραπείας όλα τα πιθανά σημεία αιμορραγίας (περιλαμβανομένων των σημείων εισόδου καθετήρων, αρτηριακές και φλεβικές παρακεντήσεις, περιοχές λύσεως συνέχειας του δέρματος καθώς και σημεία ενέσεων) θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Η χρήση άκαμπτων καθετήρων, οι ενδομυϊκές ενέσεις και οι μη απαραίτητοι χειρισμοί του ασθενούς θα πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τενεκτεπλάση.

Συχνότερα, έχει παρατηρηθεί αιμορραγία στο σημείο της έγχυσης και μερικές φορές αιμορραγία του ουροποιογεννητικού και των ούλων.

Σε περίπτωση που συμβεί σοβαρή αιμορραγία, ιδιαίτερα εγκεφαλική αιμορραγία, η συγχωρηγούμενη ηπαρίνη, πρέπει να διακοπεί αμέσως. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης πρωταμίνης εάν εντός 4 ωρών πριν την αιμορραγία έχει χορηγηθεί ηπαρίνη. Στους λίγους ασθενείς, που δεν απαντούν σε αυτά τα συντηρητικά μέτρα, μπορεί να ενδείκνυται προσεκτική χρήση προϊόντων μετάγγισης. Μετάγγιση κρυοϊζήματος, φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος και αιμοπεταλίων πρέπει να εξετάζεται και να ακολουθείται από κλινική και εργαστηριακή επαναξιολόγηση μετά από κάθε χορήγηση. Τα επιθυμητά επίπεδα ινωδογόνου μετά από έγχυση κρυοϊζήματος είναι 1 g/l. Αντιϊνωδολυτικοί παράγοντες είναι διαθέσιμοι ως τελευταία εναλλακτική θεραπεία. Στις ακόλουθες καταστάσεις, οι κίνδυνοι της θεραπείας με τενεκτεπλάση μπορεί να είναι αυξημένοι και πρέπει να σταθμίζονται έναντι των αναμενόμενων οφελών:

- Συστολική πίεση αίματος > 160 mm Hg
- Αγγειοεγκεφαλική νόσος
- Πρόσφατη αιμορραγία (εντός των 10 τελευταίων μερών) του γαστρεντερικού ή ουροποιογεννητικού συστήματος
- Μεγάλη πιθανότητα θρόμβου στην αριστερή καρδιά π.χ. στένωση μιτροειδούς με κολπική μαρμαρυγή.
- Πρόσφατη (εντός 2 τελευταίων ημερών) ενδομυϊκή ένεση
- Προχωρημένη ηλικία, δηλαδή άνω των 75 ετών
- Χαμηλό σωματικά βάρος < 60kg.
- Ασθενείς που λαμβάνουν από το στόμα αντιπηκτικό: Η χρήση του Metalyse μπορεί να εξεταστεί όταν η δοσολογία ή ο χρόνος από την τελευταία λήψη της αντιπηκτικής θεραπείας καθιστά την υπολειπόμενη αντιπηκτική κάλυψη όχι πιθανή και εάν κατάλληλος(ι) έλεγχος(ι) για το(α) αντίστοιχο(α) φαρμακευτικό(ά) προϊόν(τα) δεν δείχνει κλινικά σημαντική δραστηριότητα στο σύστημα πήξης (π.χ. INR ≤ 1.3 για ανταγωνιστές της βιταμίνης K ή εάν άλλος(ι) σχετικός(οί) έλεγχος(ι) είναι εντός του αντιστοίχου ανώτερου φυσιολογικού ορίου).

Αρρυθμίες

Η θρομβόλυση στα στεφανιαία αγγεία μπορεί να προκαλέσει αρρυθμίες που σχετίζονται με την επανααιμάτωση. Όταν χορηγείται τενεκτεπλάση, συνιστάται να είναι διαθέσιμη αντιαρρυθμική θεραπεία για βραδυκαρδία και/ή κοιλιακές ταχυαρρυθμίες (βηματοδότης, απινιδωτής).

GPIIb/IIIa ανταγωνιστές

Η σύγχρονη χορήγηση GPIIb/IIIa ανταγωνιστών αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Υπερευαισθησία/ Επαναχορήγηση

Δεν έχει παρατηρηθεί παρατεταμένος σχηματισμός αντισωμάτων έναντι του μορίου της τενεκτεπλάσης μετά τη θεραπεία. Παρόλ' αυτά, δεν υπάρχει συστηματική εμπειρία στην επαναχορήγηση της τενεκτεπλάσης. Χρειάζεται προσοχή όταν η τενεκτεπλάση χορηγείται σε άτομα με γνωστή υπερευαισθησία (άλλη εκτός της αναφυλακτοειδούς αντίδρασης) στη δραστική ουσία, σε οποιαδήποτε από τα έκδοχα, ή στη γενταμυκίνη (ένα ίχνος υπολείμματος από τη διαδικασία παρασκευής). Εάν εμφανιστεί αναφυλακτοειδής αντίδραση, η ένεση θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και

να γίνει έναρξη κατάλληλης θεραπείας. Σε κάθε περίπτωση, η τενεκτεπλάση δεν θα πρέπει να επαναχορηγείται πριν από εκτίμηση των αιμοστατικών παραγόντων όπως ινωδογόνο, πλασμινογόνο και άλφα-2-αντιπλασμίνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Metalyse δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά (κάτω των 18 ετών) εξαιτίας της έλλειψης δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων με την τενεκτεπλάση και άλλα προϊόντα που χορηγούνται συνήθως σε ασθενείς με OEM. Εντούτοις η ανάλυση των στοιχείων από περισσότερους των 12.000 ασθενών που έλαβαν θεραπεία κατά τη διάρκεια των Φάσεων I, II και III δεν έδειξε κάποιες κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα, που χρησιμοποιούνται συνήθως σε OEM και συγχορηγούνται με την τενεκτεπλάση.

Ο κίνδυνος αιμορραγίας πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Metalyse μπορεί να αυξηθεί με τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την πήξη ή αυτών που τροποποιούν τις λειτουργίες των αιμοπεταλίων (π.χ. τικλοπιδίνη, κλοπιδογρέλη, LMWH).

Η σύγχρονη χορήγηση GPIIb/IIIa ανταγωνιστών αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση του Metalyse σε έγκυες γυναίκες.

Τα μη κλινικά δεδομένα με την τενεκτεπλάση έχουν δείξει αιμορραγία με δευτερογενή θνησιμότητα για τις μητέρες των πειραματόζωων εξαιτίας της γνωστής φαρμακολογικής δραστηριότητας της δραστικής ουσίας και σε λίγες περιπτώσεις έλαβε χώρα αποβολή και παλινδρόμηση του εμβρύου (επιδράσεις που έχουν παρατηρηθεί μόνο με χορήγηση επαναλαμβανόμενης δόσης). Η τενεκτεπλάση δεν θεωρείται τερατογόνος (βλ. παράγραφο 5.3).

Το όφελος της θεραπείας πρέπει να εκτιμάται έναντι των πιθανών κινδύνων σε περίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τενεκτεπλάση απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο θηλασμός θα πρέπει να αποφεύγεται τις πρώτες 24 ώρες μετά τη θρομβολυτική θεραπεία.

Γονιμότητα

Κλινικά δεδομένα καθώς και μη κλινικές μελέτες για τη γονιμότητα δεν είναι διαθέσιμα για την τενεκτεπλάση (Metalyse).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν εφαρμόζεται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η αιμορραγία είναι μία πολύ συχνής ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με τη χρήση της τενεκτεπλάσης. Το είδος της αιμορραγίας είναι επί το πλείστο επιφανειακό στο σημείο της έγχυσης. Εκχύμωση παρατηρείται συχνά, αλλά συνήθως δεν απαιτείται καμία ιδιαίτερη αγωγή. Θάνατος και

μόνιμη αναπηρία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που εμφάνισαν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (περιλαμβανομένης της ενδοκράνιας αιμορραγίας) και άλλα σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω κατατάσσονται με βάση τη συχνότητα και την κατηγορία οργανικού συστήματος. Κατηγορίες συχνότητας καθορίζονται με βάση την ακόλουθη συνθήκη: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), άγνωστες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Ο πίνακας 1 παρουσιάζει τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	
Σπάνιες	Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις (περιλαμβανομένων εξάνθημα, κνίδωση, βρογχόσπασμο, οίδημα του λάρυγγα)
Διαταραχές νευρικού συστήματος	
Όχι συχνές	Ενδοκρανιακή αιμορραγία (όπως εγκεφαλική αιμορραγία, εγκεφαλικό αιμάτωμα, αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, αιμορραγική εξέλιξη εγκεφαλικού επεισοδίου, ενδοκρανιακό αιμάτωμα, υπαραχνοειδής αιμορραγία) περιλαμβανομένων των σχετιζόμενων συμπτωμάτων όπως υπνηλία, αφασία, ημιπάρεση, σπασμοί
Οφθαλμικές διαταραχές	
Όχι συχνές	Αιμορραγία του οφθαλμού
Καρδιακές διαταραχές	
Όχι συχνές	Αρρυθμίες επαναιμάτωσης (όπως ασυστολία, επιταχυνόμενη ιδιοκοιλιακή αρρυθμία, αρρυθμία, έκτακτες συστολές, κολπική μαρμαρυγή, κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού έως κολποκοιλιακός αποκλεισμός πλήρους, βραδυκαρδία, ταχυκαρδία, κοιλιακή αρρυθμία, κοιλιακή μαρμαρυγή, κοιλιακή ταχυκαρδία) συμβαίνουν σε κοντινή χρονική σχέση με την αγωγή με τενεκτεπλάση. Οι αρρυθμίες επαναιμάτωσης ενδέχεται να οδηγήσουν σε καρδιακή ανακοπή, μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή και μπορεί να απαιτούν τη χορήγηση των συμβατικών αντιαρρυθμικών θεραπειών
Σπάνιες	Αιμορραγία του περικαρδίου
Αγγειακές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Αιμορραγία
Σπάνιες	Εμβολή (θρομβωτικός εμβολισμός)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές	Επίσταξη
Σπάνιες	Πνευμονική αιμορραγία
Γαστρεντερικές διαταραχές	
Συχνές	Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (όπως γαστρορραγία, αιμορραγία γαστρικού έλκους, αιμορραγία του ορθού, αιματέμεση, μέλαινα, αιμορραγία του στόματος)

Όχι συχνές	Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία (όπως οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα)
Άγνωστες	Ναυτία, έμετος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Εκχύμωση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές	Αιμορραγία της ουρογεννητικής οδού (όπως αιματουρία, αιμορραγία των ουροφόρων οδών)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Αιμορραγία της θέσης ένεσης, αιμορραγία στη θέση παρακέντησης
Έρευνες	
Σπάνιες	Αρτηριακή πίεση μειωμένη
Άγνωστες	Θερμοκρασία του σώματος αυξημένη
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Άγνωστες	Εμβολή από λίπος, η οποία ενδέχεται να οδηγήσει σε αντίστοιχες συνέπειες στα σχετιζόμενα όργανα

Όπως και με άλλους θρομβολυτικούς παράγοντες, τα ακόλουθα συμβάντα έχουν αναφερθεί ως συνέπεια του εμφράγματος του μυοκαρδίου και/ή χορήγησης θρομβολυτικών:

- πολύ συχνά: υπόταση, διαταραχές της καρδιακής συχνότητας και του καρδιακού ρυθμού, στηθάγχη
- συχνά: υποτροπή ισχαιμίας, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιογενές shock, περικαρδίτιδα, πνευμονικό οίδημα
- όχι συχνά: καρδιακή ασυστολία, ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας, περικαρδιακή συλλογή, φλεβική θρόμβωση, καρδιακός επιπωματισμός, ρήξη μυοκαρδίου
- σπάνια: πνευμονική εμβολή

Αυτά τα καρδιαγγειακά συμβάντα μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή και μπορεί να οδηγήσουν στο θάνατο.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας μπορεί να υπάρξει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας. Σε περίπτωση σοβαρής, παρατεταμένης αιμορραγίας μπορεί να απαιτηθεί θεραπεία υποκατάστασης (πλάσμα, αιμοπετάλια), βλ. Παρ. 4.4.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:

Αντιθρομβωτικοί παράγοντες, ένζυμα· κωδικός ATC: B01A D11

Μηχανισμός δράσης

Η τενεκτεπλάση είναι ανασυνδυασμένος ενεργοποιητής του πλασμινογόνου εκλεκτικός για το ινώδες που προέρχεται από το φυσικό t-PA μέσω τροποποίησης τριών σημείων της πρωτεϊνικής δομής. Συνδέεται στο ινώδες μέρος του θρόμβου (θρόμβος αίματος) και μετατρέπει επιλεκτικά το πλασμινογόνο που είναι συνδεδεμένο με το θρόμβο σε πλασμίνη, η οποία προκαλεί αποδόμηση του ινώδους πλέγματος του θρόμβου. Συγκρινόμενο με το φυσικό t-PA, η τενεκτεπλάση έχει υψηλότερη συγγένεια με το ινώδες και μεγαλύτερη αντίσταση στην απενεργοποίησή του από τον ενδογενή αναστολέα (PAI-1).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μετά τη χορήγηση τενεκτεπλάσης, έχει παρατηρηθεί δοσοεξαρτώμενη κατανάλωση της α2-αντιπλασμίνης (αναστολέας της πλασμίνης στην υγρή φάση), με συνέπεια την αύξηση του επιπέδου παραγωγής συστηματικής πλασμίνης. Αυτό το εύρημα είναι συμβατό της επιθυμητής δράσης ενεργοποίησης του πλασμινογόνου. Σε συγκριτικές μελέτες με ασθενείς που έλαβαν τη μέγιστη δόση τενεκτεπλάσης (10.000 U, που αντιστοιχούν σε 50 mg), έχει παρατηρηθεί λιγότερο από 15% μείωση του ινωδογόνου και λιγότερο από 25% μείωση του πλασμινογόνου, ενώ η αλτεπλάση προκάλεσε μείωση κατά 50% περίπου των επιπέδων ινωδογόνου και πλασμινογόνου. Δεν βρέθηκε κλινικά σημαντικός σχηματισμός αντισωμάτων στις 30 ημέρες.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Δεδομένα που αφορούν στη βατότητα, από αγγειογραφικές μελέτες των φάσεων I και II, σε ασθενείς που εκδήλωσαν OEM υποδεικνύουν ότι η τενεκτεπλάση χορηγούμενη ως εφάπαξ ενδοφλέβια bolus ένεση είναι αποτελεσματική στη διάλυση θρόμβων αίματος της αποφραγμένης αρτηρίας, με δοσοεξαρτώμενο τρόπο.

ASSENT-2

Μία ευρείας κλίμακας μελέτη θνησιμότητας (ASSENT-2), σε περίπου 17.000 ασθενείς έδειξε ότι η τενεκτεπλάση είναι θεραπευτικά ισοδύναμη με την αλτεπλάση στη μείωση της θνησιμότητας (6,2% και για της δύο θεραπείες, στις 30 ημέρες, άνω όριο του 95% διαστήματος αξιοπιστίας για την αναλογία σχετικού κινδύνου 1.124) και ότι η χρήση της τενεκτεπλάσης σχετίζεται με σημαντικά μειωμένη εμφάνιση μη ενδοκρανιακών αιμορραγιών (26,4% έναντι 28,9%, $p=0,0003$). Αυτό μεταφράζεται σε σημαντική μείωση της ανάγκης μεταγγίσεων (4,3% έναντι 5,5%, $p=0,0002$). Ενδοκρανιακή αιμορραγία εμφανίσθηκε σε ποσοστό 0,93% έναντι 0,94% για την τενεκτεπλάση και την αλτεπλάση, αντίστοιχα.

Η βατότητα των στεφανιαίων και περιορισμένα στοιχεία κλινικής έκβασης δείχνουν ότι ασθενείς με OEM έχουν επιτυχώς θεραπευθεί και μετέπειτα από 6 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων.

ASSENT-4

Η μελέτη ASSENT-4 PCI σχεδιάστηκε για να δείξει εάν σε 4.000 ασθενείς με εκτεταμένα μυοκαρδιακά εμφράγματα, η προθεραπευτική αγωγή με τενεκτεπλάση πλήρους δόσεως και ταυτόχρονη εφ' άπαξ χορήγηση έως 4,000 IU μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης χορηγούμενη πριν την πρωτογενή PCI, λαμβάνουσα χώρα εντός 60 έως 180 λεπτών, οδηγεί σε καλύτερα αποτελέσματα από ότι η PCI μεμονωμένα. Η μελέτη περατώθηκε πρόωρα με 1.667 τυχαιοποιημένους ασθενείς εξαιτίας μιας αριθμητικά υψηλότερης θνησιμότητας στην ομάδα που ελάμβανε τενεκτεπλάση επιπρόσθετα της PCI. Η συχνότητα του κύριου τελικού σημείου, συνιστώμενου από θάνατο ή καρδιογενή καταπληξία ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια εντός 90 ημερών, ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα που ελάμβανε την ερευνητική αγωγή της τενεκτεπλάσης ακολουθούμενη από άμεση PCI ρουτίνας: 18.6 % (151/810) σε σύγκριση με 13.4 % (110/819) στην ομάδα με μόνο PCI, $p = 0.0045$. Αυτή η σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων για το κύριο τελικό σημείο στις 90 ημέρες ήταν ήδη παρούσα κατά τη νοσηλεία και στις 30 ημέρες.

Αριθμητικά όλες οι συνιστώσες, του κλινικού σύνθετου τελικού σημείου ήταν υπέρ της θεραπείας με PCI μόνο: θάνατος 6.7% έναντι 4.9% $p=0.14$, καρδιογενής καταπληξία: 6.3% έναντι 4.8% $p=0.19$,

συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια: 12.0% έναντι 9.2% $p=0.06$ αντίστοιχα. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία νέο έμφραγμα και επανάληψη της επαναγγείωσης των αγγείων στόχων ήταν σημαντικά αυξημένα στην ομάδα στην οποία είχε χορηγηθεί προθεραπευτικά τενεκτεπλάση: νέο έμφραγμα: 6.1% έναντι 3.7% $p=0.0279$, επανάληψη της επαναγγείωσης των αγγείων στόχων: 6.6 % έναντι 3.4% $p=0.0041$.

Τα παρακάτω ανεπιθύμητα συμβάντα έλαβαν χώρα συχνότερα με τενεκτεπλάση προ της PCI: ενδοκρανιακή αιμορραγία: 1% έναντι 0% $p=0.0037$, εγκεφαλικό επεισόδιο: 1.8% έναντι 0% $p<0.0001$, μείζονες αιμορραγίες: 5.6% έναντι 4.4% $p=0.3118$, ελάσσονες αιμορραγίες: 25.3% έναντι 19.0% $p=0.0021$, μεταγγίσεις αίματος: 6.2% έναντι 4.2% $p=0.0873$, αιφνίδια απόφραξη αγγείου: 1.9% έναντι 0.1% $p=0.0001$.

Μελέτη STREAM

Η μελέτη STREAM σχεδιάστηκε ώστε να εκτιμηθούν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια μίας φαρμακο-επεμβατικής στρατηγικής έναντι μίας καθιερωμένης στρατηγικής πρωτογενούς PCI σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, με ανάσπαση του διαστήματος ST, εντός 3 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, χωρίς δυνατότητα να υποβληθούν σε πρωτογενή PCI εντός μίας ώρας από την πρώτη ιατρική επαφή. Η φαρμακο-επεμβατική στρατηγική αποτελούνταν από πρώιμη ινοδωλυτική αγωγή με δόση εφόδου τενεκτεπλάσης και επιπρόσθετη αντιαιμοπεταλιακή και αντιπηκτική θεραπεία ακολουθούμενη από αγγειογραφία εντός 6-24 ωρών ή στεφανιαία επέμβαση διάσωσης.

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από 1.892 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν μέσω ενός διαδραστικού συστήματος φωνητικής απόκρισης. Το κύριο τελικό σημείο, το σύνθετο σημείο του θανάτου ή της καρδιογενούς καταπληξίας ή της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή της επανέμφραξης εντός 30 ημερών, παρατηρήθηκε σε 12.4% (116/939) του φαρμακο-επεμβατικού σκέλους έναντι 14.3% (135/943) του σκέλους της πρώιμης PCI (σχετικός κίνδυνος 0.86 (0.68-1.09)).

Οι μεμονωμένες συνιστώσες του κύριου σύνθετου τελικού σημείου για τη φαρμακο-επεμβατική στρατηγική έναντι της πρώιμης PCI αντίστοιχα παρατηρήθηκαν με τις ακόλουθες συχνότητες:

	Φάρμακο-επέμβαση (n=944)	Πρώιμη PCI (n=948)	p
Σύνθετο σημείο θανάτου, καταπληξίας, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, επανέμφραξης	116/939 (12.4%)	135/943 (14.3%)	0.21
Θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας	43/939 (4.6%)	42/946 (4.4%)	0.88
Καρδιογενής καταπληξία	41/939 (4.4%)	56/944 (5.9%)	0.13
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	57/939 (6.1%)	72/943 (7.6%)	0.18
Επανέμφραξη	23/938 (2.5%)	21/944 (2.2%)	0.74
Καρδιακή θνησιμότητα	31/939 (3.3%)	32/946 (3.4%)	0.92

Οι παρατηρηθείσες επιπτώσεις των μείζονων και ελασσόνων αιμορραγιών εκτός των ενδοκρανιακών (non-ICH) αιμορραγιών ήταν παρόμοιες και στις δύο ομάδες:

	Φάρμακο-επέμβαση (n=944)	Πρώιμη PCI (n=948)	p
Μείζονες non-ICH αιμορραγίες	61/939 (6.5%)	45/944 (4.8%)	0.11
Ελάσσονες non-ICH αιμορραγίες	205/939 (21.8%)	191/944 (20.2%)	0.40

Επίπτωση των συνολικών εγκεφαλικών επεισοδίων και της ενδοκρανιακής αιμορραγίας

	Φάρμακο-επέμβαση (n=944)	Πρώιμη PCI (n=948)	p
Συνολικά εγκεφαλικά επεισόδια (όλοι οι τύποι)	15/939 (1.6%)	5/946 (0.5%)	0.03*
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	9/939 (0.96%)	2/946 (0.21%)	0.04**
Ενδοκρανιακή αιμορραγία μετά από τροποποίηση πρωτοκόλλου ώστε να μειωθεί στο ήμισυ η δόση σε ασθενείς ≥ 75 ετών :	4/747 (0.5%)	2/758 (0.3%)	0.45

* οι επιπτώσεις και στις δύο ομάδες είναι αυτές που αναμένονταν στους ασθενείς STEMI που έλαβαν αγωγή με ινοδωλυτικά ή με πρώιμη PCI (όπως παρατηρήθηκε σε προηγούμενες μελέτες).

** η επίπτωση στη φαρμακο-επεμβατική ομάδα είναι όπως αναμένεται για την ινοδύλωση με τενεκτεπλάση (όπως παρατηρήθηκε σε προηγούμενες μελέτες).

Μετά από μείωση δόσης της τενεκτεπλάσης κατά το ήμισυ σε ασθενείς ≥ 75 ετών δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω ενδοκρανιακή αιμορραγία (0 έως 97 ασθενείς) (95% CI: 0.0-3.7) έναντι 8.1% (3 έως 37 ασθενείς) (95% CI:1.7-21.9) πριν τη μείωση της δόσης. Τα όρια του διαστήματος εμπιστοσύνης των παρατηρούμενων επιπτώσεων πριν και μετά τη μείωση της δόσης επικαλύπτονται.

Σε ασθενείς ≥ 75 ετών οι παρατηρηθείσες επιπτώσεις του κύριου σύνθετου τελικού σημείου αποτελεσματικότητας για τη φαρμακο-επεμβατική στρατηγική και την πρώιμη PCI ήταν ως εξής: πριν τη μείωση της δόσης 11/37 (29.7%) (95% CI: 15.9- 47.0) έναντι 10/32 (31.3%) (95% CI: 16.1- 50.0), μετά τη μείωση της δόσης: 25/97 (25.8%) (95% CI: 17.4-35.7) έναντι 25/88 (24.8%) (95% CI: 19.3-39.0). Και στις δύο ομάδες τα όρια του διαστήματος εμπιστοσύνης των παρατηρούμενων επιπτώσεων πριν και μετά τη μείωση της δόσης επικαλύπτονται.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και κατανομή

Η τενεκτεπλάση είναι μια ενδοφλέβια χορηγούμενη, ανασυνδυσασμένη πρωτεΐνη που ενεργοποιεί το πλασμινογόνο. Μετά από ενδοφλέβια εφάπαξ χορήγηση 30 mg τενεκτεπλάσης σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου η αρχικώς εκτιμώμενη συγκέντρωση πλάσματος της τενεκτεπλάσης ήταν 6.45 ± 3.60 $\mu\text{g/mL}$ (μέσος \pm SD). Η φάση κατανομής αντιπροσωπεύει $31\% \pm 22\%$ έως $69\% \pm 15\%$ (μέσος \pm SD) της συνολικής AUC μετά από χορήγηση δόσεων που κυμαίνονται από 5 έως 50 mg.

Τα στοιχεία για την ιστική κατανομή συγκεντρώθηκαν από μελέτες με ραδιοσημασμένη τενεκτεπλάση σε επίμυες. Το ήπαρ ήταν το κύριο όργανο όπου υπήρξε κατανομή της τενεκτεπλάσης. Δεν είναι γνωστό εάν και σε ποιο βαθμό η τενεκτεπλάση δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος στους ανθρώπους. Ο μέσος χρόνος παραμονής (MRT) στο σώμα είναι περίπου 1 ώρα και ο μέσος (\pm SD) όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση (Vss) κυμαίνεται από 6.3 ± 2 L έως 15 ± 7 L.

Βιομετασχηματισμός

Η τενεκτεπλάση απομακρύνεται από την κυκλοφορία μέσω σύνδεσης σε ειδικούς υποδοχείς στο ήπαρ, όπου καταβολίζεται σε μικρότερα πεπτιδία. Εντούτοις, η σύνδεση στους ηπατικούς υποδοχείς είναι μειωμένη σε σχέση με το φυσικό t-PA οδηγώντας σε παρατεταμένο χρόνο ημιζωής.

Αποβολή

Μετά από μια εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση της τενεκτεπλάσης σε ασθενείς με OEM το αντιγόνο της τενεκτεπλάσης παρουσιάζει μια διφασική απομάκρυνση από το πλάσμα. Η κάθαρση της τενεκτεπλάσης σε επίπεδα θεραπευτικών δόσεων δεν είναι δοσοεξαρτώμενη. Ο αρχικός, επικρατών χρόνος ημιζωής είναι 24 ± 5.5 λεπτά (μέσος \pm SD) και είναι 5 φορές μεγαλύτερος από του φυσικού

t-PA. Ο τελικός χρόνος ημιζωής είναι 129 ± 87 λεπτά και η κάθαρση από το πλάσμα είναι 119 ± 49 ml/λεπτό.

Η αύξηση του βάρους σώματος είχε ως αποτέλεσμα μέτρια αύξηση της κάθαρσης της τενεκτεπλάσης, και η αύξηση της ηλικίας έδειξε μια μικρή μείωση της κάθαρσης. Οι γυναίκες παρουσιάζουν γενικά χαμηλότερη κάθαρση από τους άνδρες, αλλά αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το ότι οι γυναίκες είναι γενικώς ελαφρύτερες από τους άνδρες.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η ανάλυση γραμμικότητας της δόσης με βάση την AUC έδειξε ότι η τενεκτεπλάση εμφανίζει μη-γραμμική φαρμακοκινητική στο εύρος των δόσεων που μελετήθηκαν, δηλαδή από 5 έως 50 mg.

Νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια

Εξαιτίας του ότι η αποβολή της τενεκτεπλάσης γίνεται μέσω του ήπατος, δεν αναμένεται η νεφρική δυσλειτουργία να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της. Αυτό υποστηρίζεται από δεδομένα σε πειραματόζωα. Ωστόσο, η επίδραση της νεφρικής και ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της τενεκτεπλάσης στους ανθρώπους δεν έχει διερευνηθεί εξειδικευμένα. Συνεπώς, δεν υπάρχει οδηγία για προσαρμογή της δόσης της τενεκτεπλάσης σε ασθενείς με ηπατική και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε επίμυες, κουνέλια και σκύλους οδήγησε μόνο σε δοσοεξαρτώμενες και αναστρέψιμες μεταβολές των πηκτικών παραμέτρων με τοπική αιμορραγία στο σημείο της ένεσης, το οποίο θεωρήθηκε συνέπεια της φαρμακοδυναμικής επίδρασης της τενεκτεπλάσης. Οι μελέτες τοξικότητας με πολλαπλή χορήγηση σε επίμυες και σκύλους επιβεβαίωσαν τις παραπάνω παρατηρήσεις αλλά η διάρκεια των μελετών περιορίστηκε στις δύο εβδομάδες από το σχηματισμό αντισωμάτων έναντι της ανθρώπινης πρωτεΐνης τενεκτεπλάσης, που οδήγησε σε αναφυλαξία.

Στοιχεία φαρμακολογικής ασφάλειας σε κυνομόλγους πθήκους έδειξαν πτώση της αρτηριακής πίεσης συνοδευόμενη από αλλαγές του ΗΚΓ, αλλά αυτά συνέβησαν σε δόσεις που ήταν αξιοσημείωτα υψηλότερες από την κλινική έκθεση.

Αναφορικά με την ένδειξη και την εφάπαξ χορήγηση στους ανθρώπους, ο έλεγχος αναπαραγωγικής τοξικότητας περιορίστηκε σε μια μελέτη εμβρυοτοξικότητας στα κουνέλια, ως ευαίσθητο ζωικό είδος. Η τενεκτεπλάση προκάλεσε γενικευμένη εμβρυϊκή θνησιμότητα κατά τη διάρκεια της μεσοεμβρυϊκής περιόδου. Όταν η τενεκτεπλάση δόθηκε κατά τη διάρκεια της μέσης ή ύστερης εμβρυϊκής περιόδου τα έγκυα ζώα παρουσίασαν κολπική αιμορραγία την ημέρα μετά την πρώτη δόση. Δευτερογενής θνησιμότητα παρατηρήθηκε 1-2 ημέρες αργότερα. Στοιχεία για την τελική περίοδο της κύησης δεν είναι διαθέσιμα.

Μεταλλαξιογένεση και καρκινογένεση δεν αναμένονται για αυτή την κατηγορία ανασυνδυασμένων πρωτεϊνών και δοκιμασίες για γονοτοξικότητα και καρκινογένεση δεν ήταν αναγκαίες.

Δεν παρατηρήθηκε τοπικός ερεθισμός του αιμοφόρου αγγείου μετά από ενδοφλέβια, ενδαρτηριακή ή εξωαγγειακή χορήγηση του τελικού παρασκευάσματος της τενεκτεπλάσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κόνις

L-αργινίνη

Φωσφορικό οξύ

Πολυσορβικό 20

Ίχθυος υπολείμματος προερχόμενο από τη διαδικασία παρασκευής: Γενταμυκίνη

Διαλύτης

Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Το Metalyse είναι ασύμβατο με διαλύματα γλυκόζης.

6.3 Διάρκεια ζωής

Διάρκεια ζωής του προϊόντος

2 χρόνια

Ανασυσταθέν διάλυμα

Η χημική και φυσική σταθερότητα για χρήση έχει αποδειχθεί για 24 ώρες στους 2-8⁰ C και για 8 ώρες στους 30⁰ C.

Από μικροβιολογικής απόψεως, το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος φύλαξης και οι συνθήκες φύλαξης αποτελούν ευθύνη του χρήστη και συνήθως δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2-8⁰ C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης του ανασυσταθέντος φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινα φιαλίδια τύπου I των 20 ml με επικαλυμμένο (B2-42) γκρίζο πώμα από καουτσούκ με κάλυμμα γεμισμένα με κόνι για διάλυμα προς έγχυση. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 40 mg τενεκτεπλάσης. Πλαστική προγεμισμένη σύριγγα των 10 ml με 8 ml διαλύτη.

Αποστειρωμένος προσαρμογέας φιαλιδίου.

Αποστειρωμένη βελόνα μιας χρήσεως.

Αποστειρωμένη βελόνα μιας χρήσεως.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η ανασύσταση του Metalyse πρέπει να γίνεται με την προσθήκη όλου του όγκου του ενέσιμου υδάτος από τη προγεμισμένη σύριγγα στο φιαλίδιο που περιέχει τη σκόνη προς έγχυση.

1. Βεβαιωθείτε ότι το κατάλληλο μέγεθος φιαλιδίου έχει επιλεγθεί ανάλογα με το σωματικό βάρος του ασθενούς.

Κατηγορία βάρους σώματος του ασθενή (kg)	Όγκος ανασυσταμένου διαλύματος (ml)	Τενεκτεπλάση (U)	Τενεκτεπλάση (mg)
< 60	6	6.000	30
≥ 60 έως < 70	7	7.000	35
≥ 70 έως < 80	8	8.000	40
≥ 80 έως < 90	9	9.000	45
≥ 90	10	10.000	50

2. Ελέγξτε πως το καπάκι του φιαλιδίου είναι ακέραιο
3. Αφαιρέστε το κάλυμμα από το φιαλίδιο.
4. Αφαιρέστε το κάλυμμα από το στόμιο της σύριγγας. Ακολούθως βιδώστε αμέσως την προγεμισμένη σύριγγα στο προσαρμοζόμενο στο φιαλίδιο εξάρτημα και τρυπήστε το πώμα του φιαλιδίου στο κέντρο με τη μύτη του προσαρμογέα.
5. Προσθέστε το ενέσιμο ύδωρ στο φιαλίδιο πιέζοντας το έμβολο της σύριγγας αργά προς τα κάτω για αποφυγή σχηματισμού αφρού.
6. Κάνετε την ανασύσταση περιστρέφοντας ήρεμα το φιαλίδιο
7. Το ανασυσταμένο διάλυμα είναι ένα άχρωμο έως υποκίτρινο διαυγές διάλυμα. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διάλυμα το οποίο είναι διαυγές και χωρίς σωματίδια,.
8. Ακριβώς πριν τη χορήγηση του διαλύματος, αντιστρέψτε το φιαλίδιο με τη σύριγγα που είναι ακόμη συνδεδεμένη ώστε η σύριγγα να βρίσκεται κάτω από το φιαλίδιο.
9. Μεταφέρετε τον κατάλληλο όγκο του ανασυσταμένου διαλύματος Metalyse στη σύριγγα, ανάλογα με το βάρος του ασθενούς.
10. Αποσυνδέστε τη σύριγγα από τον προσαρμογέα του φιαλιδίου.
11. Το Metalyse πρέπει να χορηγείται στον ασθενή ενδοφλέβια σε περίπου 10 δευτερόλεπτα. Δεν πρέπει να χορηγείται σε γραμμή που περιέχει γλυκόζη.
12. Οποιαδήποτε αχρησιμοποίητη ποσότητα πρέπει να απορρίπτεται.

Εναλλακτικά η ανασύσταση μπορεί να γίνει με την περιεχόμενη βελόνα.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/169/005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Φεβρουαρίου 2001

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Φεβρουαρίου 2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Metalyse 10.000 μονάδες κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 10.000 μονάδες (50 mg) τενεκτεπλάσης.

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 10 ml διαλύτη.

Το ανασυσταθέν διάλυμα περιέχει 1.000 μονάδες (5 mg) τενεκτεπλάση ανά ml.

Η ισχύς της τενεκτεπλάσης εκφράζεται σε μονάδες (U) χρησιμοποιώντας ένα πρότυπο αναφοράς που είναι ειδικό για την τενεκτεπλάση και δεν είναι συγκρίσιμο με τις μονάδες που χρησιμοποιούνται για άλλους θρομβολυτικούς παράγοντες.

Η τενεκτεπλάση είναι ένας ινωδοεκλεκτικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου ο οποίος παράγεται στην κυτταρική σειρά της ωοθήκης ενός κινεζικού χάμστερ με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

Η κόνις είναι λευκή έως υπόλευκη.

Ο διαλύτης είναι διαυγής και άχρωμος.

Το ανασυσταθέν παρασκεύασμα είναι ένα διαυγές και άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Metalyse ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για τη θρομβολυτική θεραπεία πιθανού εμφράγματος του μυοκαρδίου με επίμονη ανάσπαση του ST διαστήματος ή προσφάτου αποκλεισμού του αριστερού σκέλους εντός 6 ωρών μετά την έναρξη των συμπτωμάτων του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το Metalyse θα πρέπει να χρησιμοποιείται από ιατρούς με εμπειρία στη χορήγηση θρομβολυτικής θεραπείας, που διαθέτουν τα κατάλληλα μηχανήματα παρακολούθησης της χορήγησης αυτής.

Η θεραπεία με Metalyse θα πρέπει να αρχίζει όσο γίνεται νωρίτερα μετά την έναρξη των συμπτωμάτων.

Το Metalyse πρέπει να χορηγείται με βάση το βάρος σώματος μέχρι μια μέγιστη δόση των 10.000 μονάδων (50 mg τενεκτεπλάσης). Ο απαιτούμενος όγκος για χορήγηση της σωστής δόσης μπορεί να υπολογισθεί από το ακόλουθο σχήμα :

Κατηγορία βάρους σώματος του ασθενή (kg)	Τενεκτεπλάση (U)	Τενεκτεπλάση (mg)	Όγκος ανασυσταμένου διαλύματος (ml)
< 60	6.000	30	6
≥ 60 έως < 70	7.000	35	7
≥ 70 έως < 80	8.000	40	8
≥ 80 έως < 90	9.000	45	9
≥ 90	10.000	50	10

Για λεπτομέρειες, βλ. παράγραφο 6.6: Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Ηλικιωμένοι (> 75 ετών)

Το Metalyse θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ηλικιωμένους (> 75 ετών) λόγω υψηλότερου κινδύνου αιμορραγίας (βλ. πληροφορίες για την αιμορραγία στην παράγραφο 4.4 και για την μελέτη STREAM στην παράγραφο 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Metalyse σε παιδιά (κάτω των 18 ετών) δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Η απαιτούμενη δόση πρέπει να χορηγείται ως μία εφάπαξ ενδοφλέβια bolus ένεση σε περίπου 10 δευτερόλεπτα.

Μια προϋπάρχουσα ενδοφλέβια γραμμή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη χορήγηση του Metalyse μόνο σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Το Metalyse δεν είναι συμβατό με διάλυμα γλυκόζης.

Δεν πρέπει να γίνεται προσθήκη άλλου φαρμακευτικού προϊόντος στο ενέσιμο διάλυμα.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Επικουρική αγωγή

Αντιθρομβωτική επικουρική αγωγή με αναστολείς αιμοπεταλίων και αντιπηκτικά θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με τις τρέχουσες σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες για την αγωγή ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάρπωση του διαστήματος ST. Για επέμβαση στα στεφανιαία αγγεία βλ. παράγραφο 4.4.

Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και ενοξαπαρίνη έχουν χρησιμοποιηθεί ως αντιθρομβωτική επικουρική αγωγή σε κλινικές μελέτες με Metalyse.

Έναρξη αγωγής με ακετυλοσαλικυλικό οξύ θα πρέπει να γίνει όσο το δυνατόν συντομότερα μετά την

έναρξη των συμπτωμάτων και η αγωγή να συνεχιστεί εφ' όρου ζωής εκτός αν αντενδείκνυται.

4.3 Αντενδείξεις

Το Metalyse δε θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό αναφυλακτοειδούς αντίδρασης (δηλαδή απειλητική για τη ζωή) σε οποιοδήποτε από τα συστατικά (δηλαδή τενεκτεπλάση ή οποιοδήποτε έκδοχο) ή γενταμυκίνη (ένα ίχνος υπολείμματος από τη διαδικασία παρασκευής). Εάν η θεραπεία με Metalyse παρόλ' αυτά θεωρείται απαραίτητη, μέσα για ανάνηψη θα πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα σε περίπτωση ανάγκης.

Επιπρόσθετα, το Metalyse, αντενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις επειδή η θρομβολυτική θεραπεία σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας:

- Σημαντική διαταραχή της πήκτικότητας του αίματος επί του παρόντος ή κατά τους τελευταίους 6 μήνες.
- Ασθενείς που λαμβάνουν αποτελεσματική αντιπηκτική θεραπεία από του στόματος π.χ. νατριούχο βαρφαρίνη (INR>1.3) (βλ. παράγραφο 4.4, υποπαράγραφος «Αιμορραγία»).
- Ιστορικό βλάβης του κεντρικού νευρικού συστήματος (π.χ. νεόπλασμα, ανεύρυσμα, ενδοεγκεφαλική ή νωτιαία χειρουργική επέμβαση)
- Γνωστή αιμορραγική διάθεση
- Βαρεία μη ελεγχόμενη υπέρταση
- Μεγάλη χειρουργική επέμβαση, βιοψία παρεγχυματικού οργάνου ή σημαντικό τραύμα εντός των 2 τελευταίων μηνών (αυτό περιλαμβάνει και τραύμα που σχετίζεται με το παρόν OEM)
- Πρόσφατη κρανιοεγκεφαλική κάκωση
- Παρατεταμένη καρδιοπνευμονική ανάνηψη (>2 λεπτά) εντός των δύο τελευταίων εβδομάδων
- Οξεία περικαρδίτιδα και/ή υποξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα
- Οξεία παγκρεατίτιδα
- Βαρεία ηπατική δυσλειτουργία, περιλαμβανομένων της ηπατικής ανεπάρκειας, της κίρρωσης, της πυλαίας υπέρτασης (οισοφαγικοί κιρσοί) και της ενεργού ηπατίτιδας
- Ενεργό πεπτικό έλκος
- Αρτηριακά ανeurύσματα και γνωστές αρτηριακές /φλεβικές δυσπλασίες
- Σε νεόπλασμα με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας
- Οποιοδήποτε γνωστό ιστορικό αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή εγκεφαλικού επεισοδίου άγνωστης αιτιολογίας
- Γνωστό ιστορικό ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου τους προηγούμενους 6 μήνες
- Άνοια

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επέμβαση στα στεφανιαία αγγεία

Εάν έχει προγραμματιστεί πρωτογενής διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) σύμφωνα με τις τρέχουσες σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες, δε θα πρέπει να χορηγηθεί τενεκτεπλάση (βλ. παράγραφο 5.1 μελέτη ASSENT-4).

Οι ασθενείς που δε μπορούν να υποβληθούν σε πρωτογενή PCI εντός μίας ώρας όπως συνιστάται από τις κατευθυντήριες οδηγίες και λαμβάνουν τενεκτεπλάση ως κύρια μέθοδο επαναγγείωσης θα πρέπει να μεταφέρονται χωρίς καθυστέρηση σε μία μονάδα με δυνατότητα επέμβασης στα στεφανιαία αγγεία για αγγειογραφία και έγκαιρη επικοινωνική στεφανιαία επέμβαση εντός 6-24 ωρών ή νωρίτερα εάν αυτό ενδείκνυται ιατρικά (βλ. παράγραφο 5.1 μελέτη STREAM).

Αιμορραγία

Η πιο συχνή επιπλοκή που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με τενεκτεπλάση είναι η αιμορραγία. Η ταυτόχρονη χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας με ηπαρίνη μπορεί να συμβάλλει στην πρόκληση αιμορραγίας. Καθώς το ινώδες λύεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με τενεκτεπλάση, μπορεί να εμφανισθεί αιμορραγία σε σημεία πρόσφατης παρακέντησης. Ως εκ τούτου, κατά τη διάρκεια θρομβολυτικής θεραπείας όλα τα πιθανά σημεία αιμορραγίας (περιλαμβανομένων των σημείων εισόδου καθετήρων, αρτηριακές και φλεβικές παρακεντήσεις, περιοχές λύσεως συνέχειας του δέρματος καθώς και σημεία ενέσεων) θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Η χρήση άκαμπτων καθετήρων, οι ενδομυϊκές ενέσεις και οι μη απαραίτητοι χειρισμοί του ασθενούς θα πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τενεκτεπλάση.

Συχνότερα, έχει παρατηρηθεί αιμορραγία στο σημείο της έγχυσης και μερικές φορές αιμορραγία του ουροποιογεννητικού και των ούλων.

Σε περίπτωση που συμβεί σοβαρή αιμορραγία, ιδιαίτερα εγκεφαλική αιμορραγία, η συγχωρηγούμενη ηπαρίνη, πρέπει να διακοπεί αμέσως. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης πρωταμίνης εάν εντός 4 ωρών πριν την αιμορραγία έχει χορηγηθεί ηπαρίνη. Στους λίγους ασθενείς, που δεν απαντούν σε αυτά τα συντηρητικά μέτρα, μπορεί να ενδείκνυται προσεκτική χρήση προϊόντων μετάγγισης. Μετάγγιση κρυοϊζήματος, φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος και αιμοπεταλίων πρέπει να εξετάζεται και να ακολουθείται από κλινική και εργαστηριακή επαναξιολόγηση μετά από κάθε χορήγηση. Τα επιθυμητά επίπεδα ινωδογόνου μετά από έγχυση κρυοϊζήματος είναι 1 g/l. Αντιϊνωδολυτικοί παράγοντες είναι διαθέσιμοι ως τελευταία εναλλακτική θεραπεία. Στις ακόλουθες καταστάσεις, οι κίνδυνοι της θεραπείας με τενεκτεπλάση μπορεί να είναι αυξημένοι και πρέπει να σταθμίζονται έναντι των αναμενόμενων οφελών:

- Συστολική πίεση αίματος > 160 mm Hg
- Αγγειοεγκεφαλική νόσος
- Πρόσφατη αιμορραγία (εντός των 10 τελευταίων μερών) του γαστρεντερικού ή ουροποιογεννητικού συστήματος
- Μεγάλη πιθανότητα θρόμβου στην αριστερή καρδιά π.χ. στένωση μιτροειδούς με κολλική μαρμαρυγή.
- Πρόσφατη (εντός 2 τελευταίων ημερών) ενδομυϊκή ένεση
- Προχωρημένη ηλικία, δηλαδή άνω των 75 ετών
- Χαμηλό σωματικά βάρος < 60kg.
- Ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικό: Η χρήση του Metalyse μπορεί να εξεταστεί όταν η δοσολογία ή ο χρόνος από την τελευταία λήψη της αντιπηκτικής θεραπείας καθιστά την υπολειπόμενη αντιπηκτική κάλυψη όχι πιθανή και εάν κατάλληλος(ι) έλεγχος(ι) για το(α) αντίστοιχο(α) φαρμακευτικό(ά) προϊόν(τα) δεν δείχνει κλινικά σημαντική δραστηριότητα στο σύστημα πήξης (π.χ. INR ≤ 1.3 για ανταγωνιστές της βιταμίνης K ή εάν άλλος(ι) σχετικός(οί) έλεγχος(ι) είναι εντός του αντιστοίχου ανώτερου φυσιολογικού ορίου).

Αρρυθμίες

Η θρομβόλυση στα στεφανιαία αγγεία μπορεί να προκαλέσει αρρυθμίες που σχετίζονται με την επαναιμάτωση. Όταν χορηγείται τενεκτεπλάση, συνιστάται να είναι διαθέσιμη αντιαρρυθμική θεραπεία για βραδυκαρδία και/ή κοιλιακές ταχυαρρυθμίες (βηματοδότης, απινιδωτής).

GPIIb/IIIa ανταγωνιστές

Η σύγχρονη χορήγηση GPIIb/IIIa ανταγωνιστών αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Υπερευαισθησία/ Επαναχορήγηση

Δεν έχει παρατηρηθεί παρατεταμένος σχηματισμός αντισωμάτων έναντι του μορίου της τενεκτεπλάσης μετά τη θεραπεία. Παρόλ'αυτά, δεν υπάρχει συστηματική εμπειρία στην

επαναχορήγηση της τενεκτεπλάσης. Χρειάζεται προσοχή όταν η τενεκτεπλάση χορηγείται σε άτομα με γνωστή υπερευαισθησία (άλλη εκτός της αναφυλακτοειδούς αντίδρασης) στη δραστική ουσία, σε οποιαδήποτε από τα έκδοχα, ή στη γενταμυκίνη (ένα ίχνος υπολείμματος από τη διαδικασία παρασκευής). Εάν εμφανιστεί αναφυλακτοειδής αντίδραση, η ένεση θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και να γίνει έναρξη κατάλληλης θεραπείας. Σε κάθε περίπτωση, η τενεκτεπλάση δεν θα πρέπει να επαναχορηγείται πριν από εκτίμηση των αιμοστατικών παραγόντων όπως ινωδογόνο, πλασμινογόνο και άλφα-2-αντιπ्लाσμίνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Metalyse σε συνιστάται για χρήση σε παιδιά (κάτω των 18 ετών) εξαιτίας της έλλειψης δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων με την τενεκτεπλάση και άλλα προϊόντα που χορηγούνται συνήθως σε ασθενείς με OEM. Εντούτοις η ανάλυση των στοιχείων από περισσότερους των 12.000 ασθενών που έλαβαν θεραπεία κατά τη διάρκεια των Φάσεων I, II και III δεν έδειξε κάποιες κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα, που χρησιμοποιούνται συνήθως σε OEM και συγχορηγούνται με την τενεκτεπλάση.

Ο κίνδυνος αιμορραγίας πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με τενεκτεπλάση μπορεί να αυξηθεί με τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την πήξη ή αυτών που τροποποιούν τις λειτουργίες των αιμοπεταλίων (π.χ. τικλοπιδίνη, κλοπιδογρέλη, LMWH).

Η σύγχρονη χορήγηση GPIIb/IIIa ανταγωνιστών αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση του Metalyse σε έγκυες γυναίκες.

Τα μη κλινικά δεδομένα με την τενεκτεπλάση έχουν δείξει αιμορραγία με δευτερογενή θνησιμότητα για τις μητέρες των πειραματόζωων εξαιτίας της γνωστής φαρμακολογικής δραστηριότητας της δραστικής ουσίας και σε λίγες περιπτώσεις έλαβε χώρα αποβολή και παλινδρόμηση του εμβρύου (επιδράσεις που έχουν παρατηρηθεί μόνο με χορήγηση επαναλαμβανόμενης δόσης). Η τενεκτεπλάση δεν θεωρείται τερατογόνος (βλ. παράγραφο 5.3).

Το όφελος της θεραπείας πρέπει να εκτιμάται έναντι των πιθανών κινδύνων σε περίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τενεκτεπλάση απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο θηλασμός θα πρέπει να αποφεύγεται τις πρώτες 24 ώρες μετά τη θρομβολυτική θεραπεία.

Γονιμότητα

Κλινικά δεδομένα καθώς και μη κλινικές μελέτες για τη γονιμότητα δεν είναι διαθέσιμα για την τενεκτεπλάση (Metalyse).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν εφαρμόζεται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η αιμορραγία είναι μία πολύ συχνής ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με τη χρήση της τενεκτεπλάσης. Το είδος της αιμορραγίας είναι επί το πλείστο επιφανειακό στο σημείο της έγχυσης. Εκχύμωση παρατηρείται συχνά, αλλά συνήθως δεν απαιτείται καμία ιδιαίτερη αγωγή. Θάνατος και μόνιμη αναπηρία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που εμφάνισαν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (περιλαμβανομένης της ενδοκράνιας αιμορραγίας) και άλλα σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω κατατάσσονται με βάση τη συχνότητα και την κατηγορία οργανικού συστήματος. Κατηγορίες συχνότητας καθορίζονται με βάση την ακόλουθη συνθήκη: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), άγνωστες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Ο πίνακας 1 παρουσιάζει τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	
Σπάνιες	Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις (περιλαμβανομένων εξάνθημα, κνίδωση, βρογχόσπασμο, οίδημα του λάρυγγα)
Διαταραχές νευρικού συστήματος	
Όχι συχνές	Ενδοκρανιακή αιμορραγία (όπως εγκεφαλική αιμορραγία, εγκεφαλικό αιμάτωμα, αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, αιμορραγική εξέλιξη εγκεφαλικού επεισοδίου, ενδοκρανιακό αιμάτωμα, υπαραχνοειδής αιμορραγία) περιλαμβανομένων των σχετιζόμενων συμπτωμάτων όπως υπνηλία, αφασία, ημιπάρεση, σπασμοί
Οφθαλμικές διαταραχές	
Όχι συχνές	Αιμορραγία του οφθαλμού
Καρδιακές διαταραχές	
Όχι συχνές	Αρρυθμίες επαναιμάτωσης (όπως ασυστολία, επιταχυνόμενη ιδιοκοιλιακή αρρυθμία, αρρυθμία, έκτακτες συστολές, κολπική μαρμαρυγή, κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού έως κολποκοιλιακός αποκλεισμός πλήρους, βραδυκαρδία, ταχυκαρδία, κοιλιακή αρρυθμία, κοιλιακή μαρμαρυγή, κοιλιακή ταχυκαρδία) συμβαίνουν σε κοντινή χρονική σχέση με την αγωγή με τενεκτεπλάση. Οι αρρυθμίες επαναιμάτωσης ενδέχεται να οδηγήσουν σε καρδιακή ανακοπή, μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή και μπορεί να απαιτούν τη χορήγηση των συμβατικών αντιαρρυθμικών θεραπειών
Σπάνιες	Αιμορραγία του περικαρδίου
Αγγειακές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Αιμορραγία
Σπάνιες	Εμβολή (θρομβωτικός εμβολισμός)

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές	Επίσταξη
Σπάνιες	Πνευμονική αιμορραγία
Γαστρεντερικές διαταραχές	
Συχνές	Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (όπως γαστρορραγία, αιμορραγία γαστρικού έλκους, αιμορραγία του ορθού, αιματέμεση, μέλαινα, αιμορραγία του στόματος)
Όχι συχνές	Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία (όπως οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα)
Άγνωστες	Ναυτία, έμετος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Εκχύμωση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές	Αιμορραγία της ουρογεννητικής οδού (όπως αιματουρία, αιμορραγία των ουροφόρων οδών)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Αιμορραγία της θέσης ένεσης, αιμορραγία στη θέση παρακέντησης
Έρευνες	
Σπάνιες	Αρτηριακή πίεση μειωμένη
Άγνωστες	Θερμοκρασία του σώματος αυξημένη
Κακώσεις,δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Άγνωστες	Εμβολή από λίπος, η οποία ενδέχεται να οδηγήσει σε αντίστοιχες συνέπειες στα σχετιζόμενα όργανα

Όπως και με άλλους θρομβολυτικούς παράγοντες, τα ακόλουθα συμβάντα έχουν αναφερθεί ως συνέπεια του εμφράγματος του μυοκαρδίου και/ή χορήγησης θρομβολυτικών:

- πολύ συχνά: υπόταση, διαταραχές της καρδιακής συχνότητας και του καρδιακού ρυθμού, στηθάγχη
- συχνά: υποτροπή ισχαιμίας, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιογενές shock, περικαρδίτιδα, πνευμονικό οίδημα
- όχι συχνά: καρδιακή ασυστολία, ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας, περικαρδιακή συλλογή, φλεβική θρόμβωση, καρδιακός επιπωματισμός, ρήξη μυοκαρδίου
- σπάνια: πνευμονική εμβολή

Αυτά τα καρδιαγγειακά συμβάντα μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή και μπορεί να οδηγήσουν στο θάνατο.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας μπορεί να υπάρξει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας. Σε περίπτωση σοβαρής, παρατεταμένης αιμορραγίας μπορεί να απαιτηθεί θεραπεία υποκατάστασης (πλάσμα, αιμοπετάλια), βλ. Παρ. 4.4.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:

Αντιθρομβωτικοί παράγοντες, ένζυμα· κωδικός ATC: B01A D11

Μηχανισμός δράσης

Η τενεκτεπλάση είναι ανασυνδυασμένος ενεργοποιητής του πλασμινογόνου εκλεκτικός για το ινώδες που προέρχεται από το φυσικό t-PA μέσω τροποποίησης τριών σημείων της πρωτεϊνικής δομής. Συνδέεται στο ινώδες μέρος του θρόμβου (θρόμβος αίματος) και μετατρέπει επιλεκτικά το πλασμινογόνο που είναι συνδεδεμένο με το θρόμβο σε πλασμίνη, η οποία προκαλεί αποδόμηση του ινώδους πλέγματος του θρόμβου. Συγκρινόμενο με το φυσικό t-PA, η τενεκτεπλάση έχει υψηλότερη συγγένεια με το ινώδες και μεγαλύτερη αντίσταση στην απενεργοποίησή του από τον ενδογενή αναστολέα (PAI-1).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μετά τη χορήγηση τενεκτεπλάσης, έχει παρατηρηθεί δοσοεξαρτώμενη κατανάλωση της α2-αντιπλασμίνης (αναστολέας της πλασμίνης στην υγρή φάση), με συνέπεια την αύξηση του επιπέδου παραγωγής συστηματικής πλασμίνης. Αυτό το εύρημα είναι συμβατό της επιθυμητής δράσης ενεργοποίησης του πλασμινογόνου. Σε συγκριτικές μελέτες με ασθενείς που έλαβαν τη μέγιστη δόση τενεκτεπλάσης (10.000 U, που αντιστοιχούν σε 50 mg), έχει παρατηρηθεί λιγότερο από 15% μείωση του ινωδογόνου και λιγότερο από 25% μείωση του πλασμινογόνου, ενώ η αλτεπλάση προκάλεσε μείωση κατά 50% περίπου των επιπέδων ινωδογόνου και πλασμινογόνου. Δεν βρέθηκε κλινικά σημαντικός σχηματισμός αντισωμάτων στις 30 ημέρες.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Δεδομένα που αφορούν στη βατότητα, από αγγειογραφικές μελέτες των φάσεων I και II, σε ασθενείς που εκδήλωσαν OEM υποδεικνύουν ότι η τενεκτεπλάση χορηγούμενη ως εφάπαξ ενδοφλέβια bolus ένεση είναι αποτελεσματική στη διάλυση θρόμβων αίματος της αποφραγμένης αρτηρίας, με δοσοεξαρτώμενο τρόπο.

ASSENT-2

Μία ευρείας κλίμακας μελέτη θνησιμότητας (ASSENT-2), σε περίπου 17.000 ασθενείς έδειξε ότι η τενεκτεπλάση είναι θεραπευτικά ισοδύναμη με την αλτεπλάση στη μείωση της θνησιμότητας (6,2% και για της δύο θεραπείες, στις 30 ημέρες, άνω όριο του 95% διαστήματος αξιοπιστίας για την αναλογία σχετικού κινδύνου 1.124) και ότι η χρήση της τενεκτεπλάσης σχετίζεται με σημαντικά μειωμένη εμφάνιση μη ενδοκρανιακών αιμορραγιών (26,4% έναντι 28,9%, p=0,0003). Αυτό μεταφράζεται σε σημαντική μείωση της ανάγκης μεταγγίσεων (4,3% έναντι 5,5%, p=0,0002). Ενδοκρανιακή αιμορραγία εμφανίσθηκε σε ποσοστό 0,93% έναντι 0,94% για την τενεκτεπλάση και την αλτεπλάση, αντίστοιχα.

Η βατότητα των στεφανιαίων και περιορισμένα στοιχεία κλινικής έκβασης δείχνουν ότι ασθενείς με OEM έχουν επιτυχώς θεραπευθεί και μετέπειτα από 6 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων.

ASSENT-4

Η μελέτη ASSENT-4 PCI σχεδιάστηκε για να δείξει εάν σε 4.000 ασθενείς με εκτεταμένα μυοκαρδιακά εμφράγματα, η προθεραπευτική αγωγή με τενεκτεπλάση πλήρους δόσεως και ταυτόχρονη εφ' άπαξ χορήγηση έως 4,000 IU μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης χορηγούμενη πριν την πρωτογενή PCI, λαμβάνουσα χώρα εντός 60 έως 180 λεπτών, οδηγεί σε καλύτερα αποτελέσματα από ότι η PCI μεμονωμένα. Η μελέτη περατώθηκε πρόωρα με 1.667 τυχαίοποιημένους ασθενείς εξαιτίας μιας αριθμητικά υψηλότερης θνησιμότητας στην ομάδα που ελάμβανε τενεκτεπλάση επιπρόσθετα της PCI. Η συχνότητα του κύριου τελικού σημείου, συνιστώμενου από θάνατο ή

καρδιογενή καταπληξία ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια εντός 90 ημερών, ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα που ελάμβανε την ερευνητική αγωγή της τενεκτεπλάσης ακολουθούμενη από άμεση PCI ρουτίνας: 18.6 % (151/810) σε σύγκριση με 13.4 % (110/819) στην ομάδα με μόνο PCI, $p = 0.0045$. Αυτή η σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων για το κύριο τελικό σημείο στις 90 ημέρες ήταν ήδη παρούσα κατά τη νοσηλεία και στις 30 ημέρες.

Αριθμητικά όλες οι συνιστώσες, του κλινικού σύνθετου τελικού σημείου ήταν υπέρ της θεραπείας με PCI μόνο: θάνατος 6.7% έναντι 4.9% $p=0.14$, καρδιογενής καταπληξία: 6.3% έναντι 4.8% $p=0.19$, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια: 12.0% έναντι 9.2% $p=0.06$ αντίστοιχα. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία νέο έμφραγμα και επανάληψη της επαναγγείωσης των αγγείων στόχων ήταν σημαντικά αυξημένα στην ομάδα στην οποία είχε χορηγηθεί προθεραπευτικά τενεκτεπλάση: νέο έμφραγμα: 6.1% έναντι 3.7% $p=0.0279$, επανάληψη της επαναγγείωσης των αγγείων στόχων: 6.6 % έναντι 3.4% $p=0.0041$.

Τα παρακάτω ανεπιθύμητα συμβάντα έλαβαν χώρα συχνότερα με τενεκτεπλάση προ της PCI: ενδοκρανιακή αιμορραγία: 1% έναντι 0% $p=0.0037$, εγκεφαλικό επεισόδιο: 1.8% έναντι 0% $p<0.0001$, μείζονες αιμορραγίες: 5.6% έναντι 4.4% $p=0.3118$, ελάσσονες αιμορραγίες: 25.3% έναντι 19.0% $p=0.0021$, μεταγγίσεις αίματος: 6.2% έναντι 4.2% $p=0.0873$, αιφνίδια απόφραξη αγγείου: 1.9% έναντι 0.1% $p=0.0001$.

Μελέτη STREAM

Η μελέτη STREAM σχεδιάστηκε ώστε να εκτιμηθούν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια μίας φαρμακο-επεμβατικής στρατηγικής έναντι μίας καθιερωμένης στρατηγικής πρωτογενούς PCI σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, με ανάρση του διαστήματος ST, εντός 3 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, χωρίς δυνατότητα να υποβληθούν σε πρωτογενή PCI εντός μίας ώρας από την πρώτη ιατρική επαφή. Η φαρμακο-επεμβατική στρατηγική αποτελούνταν από πρώιμη ινοδωλυτική αγωγή με δόση εφόδου τενεκτεπλάσης και επιπρόσθετη αντιαιμοπεταλιακή και αντιπηκτική θεραπεία ακολουθούμενη από αγγειογραφία εντός 6-24 ωρών ή στεφανιαία επέμβαση διάσωσης.

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από 1.892 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν μέσω ενός διαδραστικού συστήματος φωνητικής απόκρισης. Το κύριο τελικό σημείο, το σύνθετο σημείο του θανάτου ή της καρδιογενούς καταπληξίας ή της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή της επανέμφραξης εντός 30 ημερών, παρατηρήθηκε σε 12.4% (116/939) του φαρμακο-επεμβατικού σκέλους έναντι 14.3% (135/943) του σκέλους της πρώιμης PCI (σχετικός κίνδυνος 0.86 (0.68-1.09)).

Οι μεμονωμένες συνιστώσες του κύριου σύνθετου τελικού σημείου για τη φαρμακο-επεμβατική στρατηγική έναντι της πρώιμης PCI αντίστοιχα παρατηρήθηκαν με τις ακόλουθες συχνότητες:

	Φάρμακο-επέμβαση (n=944)	Πρώιμη PCI (n=948)	p
Σύνθετο σημείο θανάτου, καταπληξίας, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, επανέμφραξης	116/939 (12.4%)	135/943 (14.3%)	0.21
Θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας	43/939 (4.6%)	42/946 (4.4%)	0.88
Καρδιογενής καταπληξία	41/939 (4.4%)	56/944 (5.9%)	0.13
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	57/939 (6.1%)	72/943 (7.6%)	0.18
Επανέμφραξη	23/938 (2.5%)	21/944 (2.2%)	0.74
Καρδιακή θνησιμότητα	31/939 (3.3%)	32/946 (3.4%)	0.92

Οι παρατηρηθείσες επιπτώσεις των μειζόνων και ελασσόνων αιμορραγιών εκτός των ενδοκρανιακών (non-ICH) αιμορραγιών ήταν παρόμοιες και στις δύο ομάδες:

	Φάρμακο-επέμβαση (n=944)	Πρώιμη PCI (n=948)	p
Μείζονες non-ICH αιμορραγίες	61/939 (6.5%)	45/944 (4.8%)	0.11
Ελάσσονες non-ICH αιμορραγίες	205/939 (21.8%)	191/944 (20.2%)	0.40

Επίπτωση των συνολικών εγκεφαλικών επεισοδίων και της ενδοκρανιακής αιμορραγίας

	Φάρμακο-επέμβαση (n=944)	Πρώιμη PCI (n=948)	p
Συνολικά εγκεφαλικά επεισόδια (όλοι οι τύποι)	15/939 (1.6%)	5/946 (0.5%)	0.03*
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	9/939 (0.96%)	2/946 (0.21%)	0.04**
Ενδοκρανιακή αιμορραγία μετά από τροποποίηση πρωτοκόλλου ώστε να μειωθεί στο ήμισυ η δόση σε ασθενείς ≥ 75 ετών :	4/747 (0.5%)	2/758 (0.3%)	0.45

* οι επιπτώσεις και στις δύο ομάδες είναι αυτές που αναμένονταν στους ασθενείς STEMI που έλαβαν αγωγή με ινοδωλυτικά ή με πρώιμη PCI (όπως παρατηρήθηκε σε προηγούμενες μελέτες).

** η επίπτωση στη φαρμακο-επεμβατική ομάδα είναι όπως αναμένεται για την ινοδύλωση με τενεκτεπλάση (όπως παρατηρήθηκε σε προηγούμενες μελέτες).

Μετά από μείωση δόσης της τενεκτεπλάσης κατά το ήμισυ σε ασθενείς ≥ 75 ετών δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω ενδοκρανιακή αιμορραγία (0 έως 97 ασθενείς) (95% CI: 0.0-3.7) έναντι 8.1% (3 έως 37 ασθενείς) (95% CI: 1.7-21.9) πριν τη μείωση της δόσης. Τα όρια του διαστήματος εμπιστοσύνης των παρατηρούμενων επιπτώσεων πριν και μετά τη μείωση της δόσης επικαλύπτονται.

Σε ασθενείς ≥ 75 ετών οι παρατηρηθείσες επιπτώσεις του κύριου σύνθετου τελικού σημείου αποτελεσματικότητας για τη φαρμακο-επεμβατική στρατηγική και την πρώιμη PCI ήταν ως εξής: πριν τη μείωση της δόσης 11/37 (29.7%) (95% CI: 15.9- 47.0) έναντι 10/32 (31.3%) (95% CI: 16.1- 50.0), μετά τη μείωση της δόσης: 25/97 (25.8%) (95% CI: 17.4-35.7) έναντι 25/88 (24.8%) (95% CI: 19.3-39.0). Και στις δύο ομάδες τα όρια του διαστήματος εμπιστοσύνης των παρατηρούμενων επιπτώσεων πριν και μετά τη μείωση της δόσης επικαλύπτονται.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και κατανομή

Η τενεκτεπλάση είναι μια ενδοφλέβια χορηγούμενη, ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη που ενεργοποιεί το πλασμινογόνο. Μετά από ενδοφλέβια εφάπαξ χορήγηση 30 mg τενεκτεπλάσης σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου η αρχικώς εκτιμώμενη συγκέντρωση πλάσματος της τενεκτεπλάσης ήταν 6.45 ± 3.60 $\mu\text{g/mL}$ (μέσος \pm SD). Η φάση κατανομής αντιπροσωπεύει $31\% \pm 22\%$ έως $69\% \pm 15\%$ (μέσος \pm SD) της συνολικής AUC μετά από χορήγηση δόσεων που κυμαίνονται από 5 έως 50 mg.

Τα στοιχεία για την ιστική κατανομή συγκεντρώθηκαν από μελέτες με ραδιοσημασμένη τενεκτεπλάση σε επίμυες. Το ήπαρ ήταν το κύριο όργανο όπου υπήρξε κατανομή της τενεκτεπλάσης. Δεν είναι γνωστό εάν και σε ποιο βαθμό η τενεκτεπλάση δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος στους ανθρώπους. Ο μέσος χρόνος παραμονής (MRT) στο σώμα είναι περίπου 1 ώρα και ο μέσος (\pm SD) όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση (Vss) κυμαίνεται από 6.3 ± 2 L έως 15 ± 7 L.

Βιομετασχηματισμός

Η τενεκτεπλάση απομακρύνεται από την κυκλοφορία μέσω σύνδεσης σε ειδικούς υποδοχείς στο ήπαρ, όπου καταβολίζεται σε μικρότερα πεπτίδια. Εντούτοις, η σύνδεση στους ηπατικούς υποδοχείς είναι μειωμένη σε σχέση με το φυσικό t-PA οδηγώντας σε παρατεταμένο χρόνο ημιζωής.

Αποβολή

Μετά από μια εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση της τενεκτεπλάσης σε ασθενείς με OEM το αντιγόνο της τενεκτεπλάσης παρουσιάζει μια διαφασική απομάκρυνση από το πλάσμα. Η κάθαρση της τενεκτεπλάσης σε επίπεδα θεραπευτικών δόσεων δεν είναι δοσοεξαρτώμενη. Ο αρχικός, επικρατών χρόνος ημιζωής είναι 24 ± 5.5 λεπτά (μέσος \pm SD) και είναι 5 φορές μεγαλύτερος από του φυσικού t-PA. Ο τελικός χρόνος ημιζωής είναι 129 ± 87 λεπτά και η κάθαρση από το πλάσμα είναι 119 ± 49 ml/λεπτό.

Η αύξηση του βάρους σώματος είχε ως αποτέλεσμα μέτρια αύξηση της κάθαρσης της τενεκτεπλάσης, και η αύξηση της ηλικίας έδειξε μια μικρή μείωση της κάθαρσης. Οι γυναίκες παρουσιάζουν γενικά χαμηλότερη κάθαρση από τους άνδρες, αλλά αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το ότι οι γυναίκες είναι γενικώς ελαφρύτερες από τους άνδρες.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η ανάλυση γραμμικότητας της δόσης με βάση την AUC έδειξε ότι η τενεκτεπλάση εμφανίζει μη-γραμμική φαρμακοκινητική στο εύρος των δόσεων που μελετήθηκαν, δηλαδή από 5 έως 50 mg.

Νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια

Εξαιτίας του ότι η αποβολή της τενεκτεπλάσης γίνεται μέσω του ήπατος, δεν αναμένεται η νεφρική δυσλειτουργία να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της. Αυτό υποστηρίζεται από δεδομένα σε πειραματόζωα. Ωστόσο, η επίδραση της νεφρικής και ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της τενεκτεπλάσης στους ανθρώπους δεν έχει διερευνηθεί εξειδικευμένα. Συνεπώς, δεν υπάρχει οδηγία για προσαρμογή της δόσης της τενεκτεπλάσης σε ασθενείς με ηπατική και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε επίμυες, κουνέλια και σκύλους οδήγησε μόνο σε δοσοεξαρτώμενες και αναστρέψιμες μεταβολές των πηκτικών παραμέτρων με τοπική αιμορραγία στο σημείο της ένεσης, το οποίο θεωρήθηκε συνέπεια της φαρμακοδυναμικής επίδρασης της τενεκτεπλάσης. Οι μελέτες τοξικότητας με πολλαπλή χορήγηση σε επίμυες και σκύλους επιβεβαίωσαν τις παραπάνω παρατηρήσεις αλλά η διάρκεια των μελετών περιορίστηκε στις δύο εβδομάδες από το σχηματισμό αντισωμάτων έναντι της ανθρώπινης πρωτεΐνης τενεκτεπλάσης, που οδήγησε σε αναφυλαξία.

Στοιχεία φαρμακολογικής ασφάλειας σε κυνομόλγους πιθήκους έδειξαν πτώση της αρτηριακής πίεσης συνοδευόμενη από αλλαγές του ΗΚΓ, αλλά αυτά συνέβησαν σε δόσεις που ήταν αξιοσημείωτα υψηλότερες από την κλινική έκθεση.

Αναφορικά με την ένδειξη και την εφάπαξ χορήγηση στους ανθρώπους, ο έλεγχος αναπαραγωγικής τοξικότητας περιορίστηκε σε μια μελέτη εμβρυοτοξικότητας στα κουνέλια, ως ευαίσθητο ζωικό είδος. Η τενεκτεπλάση προκάλεσε γενικευμένη εμβρυϊκή θνησιμότητα κατά τη διάρκεια της μεσοεμβρυϊκής περιόδου. Όταν η τενεκτεπλάση δόθηκε κατά τη διάρκεια της μέσης ή ύστερης εμβρυϊκής περιόδου τα έγκυα ζώα παρουσίασαν κολπική αιμορραγία την ημέρα μετά την πρώτη δόση. Δευτερογενής θνησιμότητα παρατηρήθηκε 1-2 ημέρες αργότερα. Στοιχεία για την τελική περίοδο της κύσεως δεν είναι διαθέσιμα.

Μεταλλαξιογένεση και καρκινογένεση δεν αναμένονται για αυτή την κατηγορία ανασυνδυασμένων πρωτεϊνών και δοκιμασίες για γονοτοξικότητα και καρκινογένεση δεν ήταν αναγκαίες.

Δεν παρατηρήθηκε τοπικός ερεθισμός του αιμοφόρου αγγείου μετά από ενδοφλέβια, ενδαρτηριακή ή εξωαγγειακή χορήγηση του τελικού παρασκευάσματος της τενεκτεπλάσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κόνις

L-αργινίνη,
Φωσφορικό οξύ
Πολυσορβικό 20
Ίχθος υπολείμματος προερχόμενο από τη διαδικασία παρασκευής: Γενταμυκίνη

Διαλύτης

Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Το Metalyse είναι ασύμβατο με διαλύματα γλυκόζης.

6.3 Διάρκεια ζωής

Διάρκεια ζωής του προϊόντος

2 χρόνια

Ανασυσταθέν διάλυμα

Η χημική και φυσική σταθερότητα για χρήση έχει αποδειχθεί για 24 ώρες στους 2-8° C και για 8 ώρες στους 30° C.

Από μικροβιολογικής απόψεως, το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος φύλαξης και οι συνθήκες φύλαξης αποτελούν ευθύνη του χρήστη και συνήθως δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2-8° C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης του ανασυσταθέντος φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινα φιαλίδια τύπου I των 20 ml με επικαλυμμένο (B2-42) γκρίζο πώμα από καουτσούκ με κάλυμμα γεμισμένα με κόνι για διάλυμα προς έγχυση. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 mg τενεκτεπλάσης. Πλαστική προγεμισμένη σύριγγα των 10 ml με 10 ml διαλύτη. Αποστειρωμένος προσαρμογέας φιαλιδίου. Αποστειρωμένη βελόνα μιας χρήσεως.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η ανασύσταση του Metalyse πρέπει να γίνεται με την προσθήκη όλου του όγκου του ενέσιμου ύδατος από τη προγεμισμένη σύριγγα στο φιαλίδιο που περιέχει τη σκόνη προς έγχυση.

1. Βεβαιωθείτε ότι το κατάλληλο μέγεθος φιαλιδίου έχει επιλεγθεί ανάλογα με το σωματικό βάρος του ασθενούς.

Κατηγορία βάρους σώματος του ασθενή (kg)	Όγκος ανασυσταμένου διαλύματος (ml)	Τενεκτεπλάση (U)	Τενεκτεπλάση (mg)
< 60	6	6.000	30
≥ 60 έως < 70	7	7.000	35
≥ 70 έως < 80	8	8.000	40
≥ 80 έως < 90	9	9.000	45
≥ 90	10	10.000	50

2. Ελέγξτε πως το καπάκι του φιαλιδίου είναι ακέραιο
3. Αφαιρέστε το κάλυμμα από το φιαλίδιο.
4. Αφαιρέστε το κάλυμμα από το στόμιο της σύριγγας. Ακολούθως βιδώστε αμέσως την προγεμισμένη σύριγγα στο προσαρμοζόμενο στο φιαλίδιο εξάρτημα και τρυπήστε το πόμα του φιαλιδίου στο κέντρο με τη μύτη του προσαρμογέα.
5. Προσθέστε το ενέσιμο ύδωρ στο φιαλίδιο πιέζοντας το έμβολο της σύριγγας αργά προς τα κάτω για αποφυγή σχηματισμού αφρού.
6. Κάνετε την ανασύσταση περιστρέφοντας ήρεμα το φιαλίδιο
7. Το ανασυσταμένο διάλυμα είναι ένα άχρωμο έως υποκίτρινο διαυγές διάλυμα. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διάλυμα το οποίο είναι διαυγές και χωρίς σωματίδια,.
8. Ακριβώς πριν τη χορήγηση του διαλύματος, αντιστρέψτε το φιαλίδιο με τη σύριγγα που είναι ακόμη συνδεδεμένη ώστε η σύριγγα να βρίσκεται κάτω από το φιαλίδιο.
9. Μεταφέρετε τον κατάλληλο όγκο του ανασυσταμένου διαλύματος Metalyse στη σύριγγα, ανάλογα με το βάρος του ασθενούς.
10. Αποσυνδέστε τη σύριγγα από τον προσαρμογέα του φιαλιδίου.
11. Το Metalyse πρέπει να χορηγείται στον ασθενή ενδοφλέβια σε περίπου 10 δευτερόλεπτα. Δεν πρέπει να χορηγείται σε γραμμή που περιέχει γλυκόζη.
12. Οποιαδήποτε αχρησιμοποίητη ποσότητα πρέπει να απορρίπτεται.

Εναλλακτικά η ανασύσταση μπορεί να γίνει με την περιεχόμενη βελόνα.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/169/006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Φεβρουαρίου 2001

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Φεβρουαρίου 2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ)
ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστηκής(ών) ουσίας(ών)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Birkendorfer Strasse 65, 88397 Biberach/Riss
Γερμανία

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση
των παρτίδων

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Birkendorfer Strasse 65, 88397 Biberach/Riss
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I:
Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω
φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης
(κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ
και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα
φάρμακα.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ
ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Δεν εφαρμόζεται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Metalyse 8.000 U
Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Tenecteplase

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 8.000 μονάδες (40 mg) τενεκτεπλάσης.
Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 8 ml διαλύτη.
Το ανασυσταθέν διάλυμα περιέχει 1.000 μονάδες (5 mg) τενεκτεπλάση ανά ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: L-αργινίνη, φωσφορικό οξύ και πολυσορβικό 20
Ίχνος υπολείμματος προερχόμενο από τη διαδικασία παρασκευής: Γενταμυκίνη
Ο διαλύτης είναι ενέσιμο ύδωρ.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

1 Φιαλίδιο με κόνι για ενέσιμο διάλυμα με 40 mg τενεκτεπλάσης
1 Προγεμισμένη σύριγγα με 8 ml διαλύτη για παρεντερική χρήση

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για ενδοφλέβια χρήση, μετά την ανασύσταση με 8 ml διαλύτη.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Παρακαλούμε να ακολουθείτε επακριβώς τις οδηγίες χρήσης. Αποτυχία να πράξετε με αυτό τον τρόπο μπορεί να οδηγήσει στη χορήγηση μεγαλύτερης, από την αναγκαία, δόσης Metalyse.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {MM/EEEE}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C
Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/169/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΠΛΕΥΡΑ ΤΟΥ ΚΑΠΑΚΙΟΥ ΤΗΣ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΜΕ ΤΗ ΜΟΡΦΗ ΕΙΚΟΝΟΓΡΑΦΗΜΕΝΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ

Οδηγίες χρήσης

1. Αφαιρέστε το κάλυμμα από το στόμιο της σύριγγας. Αφαιρέστε το κάλυμμα από το φιαλίδιο.

2. Βιδώστε την προγεμισμένη σύριγγα στο προσαρμοζόμενο στο φιαλίδιο εξάρτημα σφιχτά.

3. Τρυπήστε το πόμα του φιαλιδίου στο κέντρο με τη μύτη του προσαρμογέα.

4. Προσθέστε το ενέσιμο ύδωρ πιέζοντας το έμβολο της σύριγγας αργά προς τα κάτω για αποφυγή σχηματισμού αφρού.

5. Κάνετε την ανασύσταση περιστρέφοντας ήρεμα το φιαλίδιο.

6. Αντιστρέψτε το φιαλίδιο/σύριγγα και μεταφέρετε τον κατάλληλο όγκο του διαλύματος στη σύριγγα σύμφωνα με τις οδηγίες δοσολογίας.

7. Αποσυνδέστε τη σύριγγα από τον προσαρμογέα του φιαλιδίου. Τώρα το διάλυμα είναι έτοιμο για ενδοφλέβια χορήγηση bolus.

Ανοίξτε το επάνω μέρος του προσαρμοζόμενου στο φιαλίδιο εξαρτήματος.

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός}
SN: {αριθμός}
NN: {αριθμός}

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Metalyse 8.000 U
Κόνις για ενέσιμο διάλυμα
Tenecteplase

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση, μετά την ανασύσταση με 8 ml διαλύτη.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {MM/EEEE}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΤΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ ΓΙΑ ΤΟ ΔΙΑΛΥΤΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαλύτης για το Metalyse 8.000 U
Διαλύτης για παρεντερική χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ανασυσταμένο διάλυμα, για ασθενείς βάρους σώματος (kg):

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {MM/EEEE}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

8 ml ενέσιμου ύδατος

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Metalyse 10.000 U
Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Tenecteplase

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 10.000 μονάδες (50 mg) τενεκτεπλάσης.
Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 10 ml διαλύτη.
Το ανασυσταθέν διάλυμα περιέχει 1.000 μονάδες (5 mg) τενεκτεπλάση ανά ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: L-αργινίνη, φωσφορικό οξύ και πολυσορβικό 20
Τυχόν υπολείμματος προερχόμενο από τη διαδικασία παρασκευής: Γενταμυκίνη
Ο διαλύτης είναι ενέσιμο ύδωρ.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

1 Φιαλίδιο με κόνι για ενέσιμο διάλυμα με 50 mg τενεκτεπλάσης
1 Προγεμισμένη σύριγγα με 10 ml διαλύτη για παρεντερική χρήση

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για ενδοφλέβια χρήση, μετά την ανασύσταση με 10 ml διαλύτη.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Παρακαλούμε να ακολουθείτε επακριβώς τις οδηγίες χρήσης. Αποτυχία να πράξετε με αυτό τον τρόπο μπορεί να οδηγήσει στη χορήγηση μεγαλύτερης, από την αναγκαία, δόσης Metalyse.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {MM/EEEE}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/169/006

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΠΛΕΥΡΑ ΤΟΥ ΚΑΠΑΚΙΟΥ ΤΗΣ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΜΕ ΤΗ ΜΟΡΦΗ ΕΙΚΟΝΟΓΡΑΦΗΜΕΝΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ

Οδηγίες χρήσης

1. Αφαιρέστε το κάλυμμα από το στόμιο της σύριγγας. Αφαιρέστε το κάλυμμα από το φιαλίδιο.

2. Βιδώστε την προγεμισμένη σύριγγα στο προσαρμοζόμενο στο φιαλίδιο εξάρτημα σφιχτά.

3. Τρυπήστε το πόμα του φιαλιδίου στο κέντρο με τη μύτη του προσαρμογέα.

4. Προσθέστε το ενέσιμο ύδωρ πιέζοντας το έμβολο της σύριγγας αργά προς τα κάτω για αποφυγή σχηματισμού αφρού.

5. Κάνετε την ανασύσταση περιστρέφοντας ήρεμα το φιαλίδιο.

6. Αντιστρέψτε το φιαλίδιο/σύριγγα και μεταφέρετε τον κατάλληλο όγκο του διαλύματος στη σύριγγα σύμφωνα με τις οδηγίες δοσολογίας.

7. Αποσυνδέστε τη σύριγγα από τον προσαρμογέα του φιαλιδίου. Τώρα το διάλυμα είναι έτοιμο για ενδοφλέβια χορήγηση bolus.

Ανοίξτε το επάνω μέρος του προσαρμοζόμενου στο φιαλίδιο εξαρτήματος.

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός}
SN: {αριθμός}
NN: {αριθμός}

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Metalyse 10.000 U
Κόνις για ενέσιμο διάλυμα
Tenecteplase

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση, μετά την ανασύσταση με 10 ml διαλύτη.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {MM/EEEE}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΤΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ ΓΙΑ ΤΟ ΔΙΑΛΥΤΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαλύτης για το Metalyse 10.000 U
Διαλύτης για παρεντερική χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ανασυσταμένο διάλυμα, για ασθενείς βάρους σώματος (kg):

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {MM/EEEE}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

10 ml ενέσιμου ύδατος

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Metalyse 8.000 μονάδες κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα Τενεκτεπλάση

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν πάρετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Metalyse και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Metalyse
3. Πώς να πάρετε το Metalyse
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Metalyse
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Metalyse και ποια είναι η χρήση του

Το Metalyse είναι κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα. Αυτό σημαίνει ότι κάθε συσκευασία περιέχει:

- ένα φιαλίδιο των 8.000 μονάδων Metalyse κόνεως
- και μία προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει 8 ml ενέσιμου ύδατος

Πριν από τη χρήση, ο διαλύτης (ενέσιμο ύδωρ) προστίθεται στην κόνι για το σχηματισμό διαλύματος, το οποίο χορηγείται με ένεση.

Το Metalyse ανήκει στην ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται θρομβολυτικοί παράγοντες. Τα φάρμακα αυτά βοηθούν στη διάλυση των θρόμβων αίματος. Η τενεκτεπλάση είναι ένας ανασυνδυασμένος ινωδοεκλεκτικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου.

Το Metalyse ενδείκνυται για τη θεραπεία του εμφράγματος του μυοκαρδίου (καρδιακή προσβολή) εντός 6 ωρών μετά την έναρξη των συμπτωμάτων και βοηθά τη διάλυση των θρόμβων του αίματος, οι οποίοι έχουν σχηματισθεί στα αγγεία της καρδιάς. Η δράση αυτή εμποδίζει το σχηματισμό της βλάβης, η οποία προκαλείται από την καρδιακή προσβολή και έχει αποδειχθεί ότι σώζει ζωές.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Metalyse

Το Metalyse δεν θα συνταγογραφείται και δεν θα δίνεται από τον γιατρό σας

- εάν είχατε εμφανίσει στο παρελθόν μια ξαφνική απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση (σοβαρή υπερευαισθησία) στη δραστική ουσία τενεκτεπλάση, στη γενταμυκίνη (ένα ίχνοσ υπολείμματος από τη διαδικασία παρασκευής) ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Metalyse. Εάν παρόλ'αυτά η θεραπεία με Metalyse κρίνεται απαραίτητη, μέσα για ανάνηψη θα πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα σε περίπτωση ανάγκης.

- αν έχετε ή είχατε προσφάτως ασθένεια η οποία αυξάνει την πιθανότητα να αιμορραγήσετε, (αιμορραγία) και:
 - ❖ διαταραχές πήκτικότητας ή αιμορραγική διάθεση
 - ❖ εγκεφαλικό (αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο)
 - ❖ πολύ υψηλή, μη ελεγχόμενη αρτηριακή πίεση
 - ❖ κρानιοεγκεφαλική κάκωση
 - ❖ βαρεία ηπατική νόσο
 - ❖ έλκος στομάχου (πεπτικό έλκος)
 - ❖ κισσώδεις φλέβες στον οισοφάγο (οισοφαγικοί κισσοί)
 - ❖ δυσπλασίες των αγγείων του αίματος (π.χ. ανεύρυσμα)
 - ❖ ορισμένα νεοπλασμάτα
 - ❖ φλεγμονή του στρώματος γύρω από την καρδιά (περικαρδίτιδα)· φλεγμονή ή λοίμωξη των καρδιακών βαλβίδων (ενδοκαρδίτιδα)
 - ❖ άνοια
- αν παίρνετε δισκία/κάψουλες για να μην πήξει το αίμα, όπως η βαρφαρίνη ή η κουμαρίνη (αντιπηκτικά)·
- αν έχετε φλεγμονή στο πάγκρεας (παγκρεατίτιδα)·
- αν κάνατε πρόσφατα σοβαρή εγχείρηση, συμπεριλαμβανομένων των εγκεφαλικών ή νωτιαίων χειρουργικών επεμβάσεων·
- αν σας εφαρμόστηκε καρδιοπνευμονική ανάνηψη (μαλάξεις θώρακος) με διάρκεια άνω των 2 λεπτών, εντός των δύο τελευταίων εβδομάδων.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ο γιατρός σας θα προσέξει ιδιαίτερω με το Metalyse:

- αν είχατε οποιαδήποτε αλλεργική αντίδραση άλλη εκτός από μια ξαφνική απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση (σοβαρή υπερευαισθησία) στη δραστική ουσία τενεκτεπλάση, στη γενταμυκίνη (ένα ίχνος υπολείμματος από τη διαδικασία παρασκευής), ή σε οποιοδήποτε από τα άλλα συστατικά του Metalyse (βλ. παράγραφο 6: «Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες»)
- αν έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση
- αν έχετε προβλήματα με την κυκλοφορία του αίματος στον εγκέφαλο (αγγειοεγκεφαλική νόσο)
- αν είχατε αιμορραγία του γαστρεντερικού ή του ουροποιητικού συστήματος εντός των δέκα τελευταίων ημερών (αυτό μπορεί να προκαλέσει εμφάνιση αίματος στα κόπρανα ή στα ούρα)
- αν έχετε βαλβιδοπάθεια (π.χ. στένωση μιτροειδούς) συνοδευόμενη από αρρυθμία (π.χ. κολπική μαρμαρυγή)
- αν είχατε κάνει ενδομυϊκή ένεση εντός των δύο τελευταίων ημερών
- αν η ηλικία σας είναι άνω των 75 ετών
- αν το σωματικό σας βάρος είναι κάτω των 60 kg
- αν έχετε λάβει ποτέ πριν Metalyse

Παιδιά και έφηβοι

Η χρήση του Metalyse σε παιδιά και εφήβους έως την ηλικία των 18 ετών δε συνιστάται.

Άλλα φάρμακα και Metalyse

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας χορηγήσουν αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Metalyse

Ο γιατρός υπολογίζει τη δόση του Metalyse ανάλογα με το βάρος του σώματός σας, βασισμένο στο ακόλουθο σχήμα:

Βάρος σώματος (kg)	λιγότερο από 60	60 έως 70	70 έως 80	80 έως 90	πάνω από 90
Metalyse (U)	6.000	7.000	8.000	9.000	10.000

Ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει το φαρμακευτικό προϊόν ώστε να εμποδιστεί η πήξη του αίματος επιπρόσθετα του Metalyse, όσο το δυνατό γρηγορότερα μετά την έναρξη του θωρακικού πόνου.

Το Metalyse χορηγείται με μία ενδοφλέβια ένεση από γιατρό, ο οποίος είναι έμπειρος στη χρήση τέτοιου είδους φαρμακευτικών προϊόντων.

Ο γιατρός σας θα χορηγήσει το Metalyse όσο το δυνατόν γρηγορότερα μετά την έναρξη του θωρακικού πόνου, σε εφάπαξ δόση.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται παρακάτω εκδηλώθηκαν σε ανθρώπους στους οποίους χορηγήθηκε το Metalyse:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- αιμορραγία

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- αιμορραγία στο σημείο της ένεσης ή παρακέντησης
- ρινορραγίες
- ουρογεννητική αιμορραγία (μπορεί να παρατηρήσετε αίμα στα ούρα σας)
- εμφάνιση μολώπων
- γαστρεντερική αιμορραγία (αιμορραγία από το στομάχι ή το έντερο)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- ανώμαλος καρδιακός ρυθμός (αρρυθμίες από επαναιμάτωση), που μερικές φορές οδηγεί σε καρδιακή ανακοπή. Η καρδιακή ανακοπή μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.
- εσωτερική αιμορραγία στην κοιλιακή χώρα (οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία)
- αιμορραγία στον εγκέφαλο (εγκεφαλική αιμορραγία). Θάνατος ή μόνιμη αναπηρία μπορεί να εμφανισθεί μετά από αιμορραγία στον εγκέφαλο ή άλλα βαριά αιμορραγικά επεισόδια.
- αιμορραγία στους οφθαλμούς

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)
- αιμορραγία μέσα στους πνεύμονες (πνευμονική αιμορραγία)
- υπερευαισθησία (αναφυλακτικές αντιδράσεις) π.χ. εξάνθημα, κνίδωση, δυσκολία στην αναπνοή (βρογχόσπασμος)
- αιμορραγία στην χώρα γύρω από την καρδιά (αιμοπερικάρδιο)
- θρόμβος αίματος στον πνεύμονα (πνευμονική εμβολή) και στα αγγεία άλλων οργανικών συστημάτων (θρομβοτικός εμβολισμός)

Άγνωστες (η συχνότητα δε μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- εμβολή από λίπος (θρόμβοι αποτελούμενοι από λίπος)
- ναυτία
- έμετος
- αυξημένη θερμοκρασία σώματος (πυρετός)
- μεταγγίσεις αίματος ως συνέπεια της αιμορραγίας

Όπως με άλλους θρομβολυτικούς παράγοντες, τα ακόλουθα συμβάντα έχουν αναφερθεί ως επακόλουθο του εμφράγματος του μυοκαρδίου και/ή χορήγησης θρομβολυτικών:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)
- ανώμαλος καρδιακός ρυθμός
- θωρακικό άλγος (στηθάγχη)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Νέο θωρακικό άλγος (στηθάγχη) (υποτροπιάζουσα ισχαιμία)
- Καρδιακή προσβολή
- Καρδιακή ανεπάρκεια
- Καταπληξία οφειλόμενη σε καρδιακή ανεπάρκεια
- Φλεγμονή τοιχώματος της καρδιάς
- Υγρό στους πνεύμονες (πνευμονικό οίδημα)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Καρδιακή ανακοπή
- Πρόβλημα με βαλβίδα της καρδιάς ή το τοίχωμα της καρδιάς (ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας, περικαρδιακή συλλογή)
- Θρόμβος αίματος στις φλέβες (φλεβική θρόμβωση)
- Υγρό μεταξύ του τοιχώματος της καρδιάς και της καρδιάς (καρδιακός επιπωματισμός)
- Ρήξη του καρδιακού μυός (ρήξη του μυοκαρδίου)

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- Θρόμβος αίματος στον πνεύμονα (πνευμονική εμβολή)

Αυτά τα καρδιαγγειακά συμβάντα μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή και μπορεί να οδηγήσουν σε θάνατο.

Σε περίπτωση αιμορραγίας στον εγκέφαλο συμπτώματα που σχετίζονται με το νευρικό σύστημα έχουν αναφερθεί π.χ. νωθρότητα (υπνηλία), διαταραχές ομιλίας, παράλυση τμημάτων του σώματος (ημιπάρεση) και σπασμοί.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Metalyse

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά την ΛΗΞΗ.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως.

Όταν το Metalyse έχει ανασυσταθεί μπορεί να φυλαχθεί για 24 ώρες στους 2-8°C και για 8 ώρες στους 30°C. Εντούτοις, λόγω μικροβιολογικών αιτιών ο γιατρός σας θα χρησιμοποιήσει το διάλυμα αμέσως μετά την ανασύστασή του.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Metalyse

- Η δραστική ουσία είναι η τενεκτεπλάση. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 8.000 μονάδες (40 mg) τενεκτεπλάσης. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 8 ml διαλύτη. Όταν ανασυσταθεί με 8 ml διαλύτη κάθε ml περιέχει 1.000 U τενεκτεπλάσης.
- Τα άλλα συστατικά είναι L-αργινίνη, φωσφορικό οξύ και πολυσορβικό 20.
- Ο διαλύτης είναι ενέσιμο ύδωρ.
- Η γενταμυκίνη περιέχεται ως ίχνος υπολείμματος από τη διαδικασία παρασκευής.

Εμφάνιση του Metalyse και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο με λυοφιλοποιημένη κόνη με 40 mg τενεκτεπλάσης, μία προγεμισμένη σύριγγα με 8 ml διαλύτη έτοιμη προς χρήση, έναν προσαρμογέα για το φιαλίδιο και μία βελόνα.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Boehringer Ingelheim bv
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka

Tel: +421 2 5810 1211

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Metalyse 10.000 μονάδες κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα Τενεκτεπλάση

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν πάρετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Metalyse και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Metalyse
3. Πώς να πάρετε το Metalyse
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Metalyse
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Metalyse και ποια είναι η χρήση του

Το Metalyse είναι κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα. Αυτό σημαίνει ότι κάθε συσκευασία περιέχει:

- ένα φιαλίδιο των 10.000 μονάδων Metalyse κόνεως και
- μία προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει 10 ml ενέσιμου ύδατος.

Πριν από τη χρήση, ο διαλύτης (ενέσιμο ύδωρ) προστίθεται στην κόνι για το σχηματισμό διαλύματος, το οποίο χορηγείται με ένεση.

Το Metalyse ανήκει στην ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται θρομβολυτικοί παράγοντες. Τα φάρμακα αυτά βοηθούν στη διάλυση των θρόμβων αίματος. Η τενεκτεπλάση είναι ένας ανασυνδυασμένος ινωδοεκλεκτικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου.

Το Metalyse ενδείκνυται για τη θεραπεία του εμφράγματος του μυοκαρδίου (καρδιακή προσβολή) εντός 6 ωρών μετά την έναρξη των συμπτωμάτων και βοηθά τη διάλυση των θρόμβων του αίματος, οι οποίοι έχουν σχηματισθεί στα αγγεία της καρδιάς. Η δράση αυτή εμποδίζει το σχηματισμό της βλάβης, η οποία προκαλείται από την καρδιακή προσβολή και έχει αποδειχθεί ότι σώζει ζωές.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Metalyse

Το Metalyse δεν θα συνταγογραφείται και δεν θα δίνεται από τον γιατρό σας

- εάν είχατε εμφανίσει στο παρελθόν μια ξαφνική απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση (σοβαρή υπερευαισθησία) στη δραστική ουσία τενεκτεπλάση, στη γενταμυκίνη (ένα ίχνοσ υπολείμματος από τη διαδικασία παρασκευής) ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Metalyse. Εάν παρόλ' αυτά η θεραπεία με Metalyse κρίνεται απαραίτητη, μέσα για ανάνηψη θα πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα σε περίπτωση ανάγκης.

- αν έχετε ή είχατε προσφάτως ασθένεια η οποία αυξάνει την πιθανότητα να αιμορραγήσετε, (αιμορραγία) και:
 - ❖ διαταραχές πήκτικότητας ή αιμορραγική διάθεση
 - ❖ εγκεφαλικό (αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο)
 - ❖ πολύ υψηλή, μη ελεγχόμενη αρτηριακή πίεση
 - ❖ κρानιοεγκεφαλική κάκωση
 - ❖ βαριά ηπατική νόσο
 - ❖ έλκος στομάχου (πεπτικό έλκος)
 - ❖ κισώδεις φλέβες στον οισοφάγο (οισοφαγικοί κισοί)
 - ❖ δυσπλασίες των αγγείων του αίματος (π.χ. ανεύρυσμα)
 - ❖ ορισμένα νεοπλασμάτα
 - ❖ φλεγμονή του στρώματος γύρω από την καρδιά (περικαρδίτιδα)· φλεγμονή ή λοίμωξη των καρδιακών βαλβίδων (ενδοκαρδίτιδα)
 - ❖ άνοια ·
- αν παίρνετε δισκία/κάψουλες για να μην πήξει το αίμα, όπως η βαρφαρίνη ή η κουμαρίνη (αντιπηκτικά)·
- αν έχετε φλεγμονή στο πάγκρεας (παγκρεατίτιδα)·
- αν κάνατε πρόσφατα σοβαρή εγχείρηση, συμπεριλαμβανομένων των εγκεφαλικών ή νωτιαίων χειρουργικών επεμβάσεων·
- αν σας εφαρμόστηκε καρδιοπνευμονική ανάνηψη (μαλάξεις θώρακος) με διάρκεια άνω των 2 λεπτών, εντός των δύο τελευταίων εβδομάδων.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ο γιατρός σας θα προσέξει ιδιαίτερω με το Metalyse:

- αν είχατε οποιαδήποτε αλλεργική αντίδραση άλλη εκτός από μια ξαφνική απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση (σοβαρή υπερευαισθησία) στη δραστική ουσία τενεκτεπλάση, στη γενταμυκίνη (ένα ίχνος υπολείμματος από τη διαδικασία παρασκευής), ή σε οποιοδήποτε από τα άλλα συστατικά του Metalyse (βλ. παράγραφο 6: «Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες»)
- αν έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση
- αν έχετε προβλήματα με την κυκλοφορία του αίματος στον εγκέφαλο (αγγειοεγκεφαλική νόσο)
- αν είχατε αιμορραγία του γαστρεντερικού ή του ουροποιητικού συστήματος εντός των δέκα τελευταίων ημερών (αυτό μπορεί να προκαλέσει εμφάνιση αίματος στα κόπρανα ή στα ούρα)
- αν έχετε βαλβιδοπάθεια (π.χ. στένωση μιτροειδούς) συνοδευόμενη από αρρυθμία (π.χ. κολπική μαρμαρυγή)
- αν είχατε κάνει ενδομυϊκή ένεση εντός των δύο τελευταίων ημερών
- αν η ηλικία σας είναι άνω των 75 ετών
- αν το σωματικό σας βάρος είναι κάτω των 60 kg
- αν έχετε λάβει ποτέ πριν Metalyse

Παιδιά και έφηβοι

Η χρήση του Metalyse σε παιδιά και εφήβους έως την ηλικία των 18 ετών δε συνιστάται.

Άλλα φάρμακα και Metalyse

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας χορηγήσουν αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Metalyse

Ο γιατρός υπολογίζει τη δόση του Metalyse ανάλογα με το βάρος του σώματός σας, βασισμένο στο ακόλουθο σχήμα:

Βάρος σώματος (kg)	λιγότερο από 60	60 έως 70	70 έως 80	80 έως 90	πάνω από 90
Metalyse (U)	6.000	7.000	8.000	9.000	10.000

Ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει το φαρμακευτικό προϊόν ώστε να εμποδιστεί η πήξη του αίματος παρεντερικά επιπρόσθετα του Metalyse, όσο το δυνατό γρηγορότερα μετά την έναρξη του θωρακικού πόνου.

Το Metalyse χορηγείται με μία ενδοφλέβια ένεση από γιατρό, ο οποίος είναι έμπειρος στη χρήση τέτοιου είδους φαρμακευτικών προϊόντων.

Ο γιατρός σας θα χορηγήσει το Metalyse όσο το δυνατόν γρηγορότερα μετά την έναρξη του θωρακικού πόνου, σε εφάπαξ δόση.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται παρακάτω εκδηλώθηκαν σε ανθρώπους στους οποίους χορηγήθηκε το Metalyse:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- αιμορραγία

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- αιμορραγία στο σημείο της ένεσης ή παρακέντησης
- ρινορραγίες
- ουρογεννητική αιμορραγία (μπορεί να παρατηρήσετε αίμα στα ούρα σας)
- εμφάνιση μολώπων
- γαστρεντερική αιμορραγία (αιμορραγία από το στομάχι ή το έντερο)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- ανώμαλος καρδιακός ρυθμός (αρρυθμίες από επαναιμάτωση), που μερικές φορές οδηγεί σε καρδιακή ανακοπή. Η καρδιακή ανακοπή μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.
- εσωτερική αιμορραγία στην κοιλιακή χώρα (οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία)
- αιμορραγία στον εγκέφαλο (εγκεφαλική αιμορραγία). Θάνατος ή μόνιμη αναπηρία μπορεί να εμφανισθεί μετά από αιμορραγία στον εγκέφαλο ή άλλα βαριά αιμορραγικά επεισόδια.
- αιμορραγία στους οφθαλμούς

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)
- αιμορραγία μέσα στους πνεύμονες (πνευμονική αιμορραγία)
- υπερευαισθησία (αναφυλακτικές αντιδράσεις) π.χ. εξάνθημα, κνίδωση, δυσκολία στην αναπνοή (βρογχόσπασμος)
- αιμορραγία στην χώρα γύρω από την καρδιά (αιμοπερικάρδιο)
- θρόμβος αίματος στον πνεύμονα (πνευμονική εμβολή) και στα αγγεία άλλων οργανικών συστημάτων (θρομβοτικός εμβολισμός)

Άγνωστες (η συχνότητα δε μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- εμβολή από λίπος (θρόμβοι αποτελούμενοι από λίπος)
- ναυτία
- έμετος
- αυξημένη θερμοκρασία σώματος (πυρετός)
- μεταγγίσεις αίματος ως συνέπεια της αιμορραγίας

Όπως με άλλους θρομβολυτικούς παράγοντες, τα ακόλουθα συμβάντα έχουν αναφερθεί ως επακόλουθο του εμφράγματος του μυοκαρδίου και/ή χορήγησης θρομβολυτικών:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)
- ανώμαλος καρδιακός ρυθμός
- θωρακικό άλγος (στηθάγχη)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Νέο θωρακικό άλγος (στηθάγχη) (υποτροπιάζουσα ισχαιμία)
- Καρδιακή προσβολή
- Καρδιακή ανεπάρκεια
- Καταπληξία οφειλόμενη σε καρδιακή ανεπάρκεια
- Φλεγμονή τοιχώματος της καρδιάς
- Υγρό στους πνεύμονες (πνευμονικό οίδημα)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Καρδιακή ανακοπή
- Πρόβλημα με βαλβίδα της καρδιάς ή το τοίχωμα της καρδιάς (ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας, περικαρδιακή συλλογή)
- Θρόμβος αίματος στις φλέβες (φλεβική θρόμβωση)
- Υγρό μεταξύ του τοιχώματος της καρδιάς και της καρδιάς (καρδιακός επιπωματισμός)
- Ρήξη του καρδιακού μυός (ρήξη του μυοκαρδίου)

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- Θρόμβος αίματος στον πνεύμονα (πνευμονική εμβολή)

Αυτά τα καρδιαγγειακά συμβάντα μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή και μπορεί να οδηγήσουν σε θάνατο.

Σε περίπτωση αιμορραγίας στον εγκέφαλο συμπτώματα που σχετίζονται με το νευρικό σύστημα έχουν αναφερθεί π.χ. νωθρότητα (υπνηλία), διαταραχές ομιλίας, παράλυση τμημάτων του σώματος (ημιπάρεση) και σπασμοί.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Metalyse

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά την ΛΗΞΗ.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως.

Όταν το Metalyse έχει ανασυσταθεί μπορεί να φυλαχθεί για 24 ώρες στους 2-8⁰ C και για 8 ώρες στους 30⁰ C. Εντούτοις, λόγω μικροβιολογικών αιτιών ο γιατρός σας θα χρησιμοποιήσει το διάλυμα αμέσως μετά την ανασύστασή του.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Metalyse

- Η δραστική ουσία είναι η τενεκτεπλάση. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 10.000 μονάδες (50 mg) τενεκτεπλάσης. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 10 ml διαλύτη. Όταν ανασυσταθεί με 10 ml διαλύτη κάθε ml περιέχει 1.000 U τενεκτεπλάσης.
- Τα άλλα συστατικά είναι L-αργινίνη, φωσφορικό οξύ και πολυσορβικό 20.
- Ο διαλύτης είναι ενέσιμο ύδωρ.
- Η γενταμυκίνη περιέχεται ως ίχνος υπολείμματος από τη διαδικασία παρασκευής.

Εμφάνιση του Metalyse και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο με λυοφιλοποιημένη κόνη με 50 mg τενεκτεπλάσης, μία προγεμισμένη σύριγγα με 10 ml διαλύτη έτοιμη προς χρήση, έναν προσαρμογέα για το φιαλίδιο και μία βελόνα.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Boehringer Ingelheim bv
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka

Tel: +421 2 5810 1211

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.