

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Metalyse 8 000 jednotek (40 mg) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok  
Jedna injekční lahvička obsahuje 8 000 jednotek (40 mg) tenekteplasy.  
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 8 ml rozpouštědla.

Metalyse 10 000 jednotek (50 mg) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok  
Jedna injekční lahvička obsahuje 10 000 jednotek (50 mg) tenekteplasy.  
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 10 ml rozpouštědla.

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

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek je bílý až téměř bílý.  
Rozpouštědlo je čiré a bezbarvé.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

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

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

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

Přípravek Metalyse má být podáván na základě tělesné hmotnosti, přičemž maximální dávka činí

10 000 jednotek (50 mg tenekteplasy). Požadovaný objem roztoku k podání správné dávky lze zjistit dle následující tabulky:

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

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

#### *Starší pacienti (≥ 75 let)*

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

#### *Pediatrická populace*

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

#### Podpůrná léčba

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

Informace ke koronární intervenci viz bod 4.4.

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

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

#### Způsob podání

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

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

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na gentamicin (stopový zbytek z výrobního procesu). Pokud je léčba přípravkem Metalyse přesto považována za nezbytnou, musí být okamžitě k dispozici pro případ potřeby resuscitační vybavení.

Vzhledem k tomu, že je trombolytická léčba spojena s vyšším rizikem krvácení, je přípravek Metalyse dále kontraindikován v následujících případech:

- Významná krvácivá porucha v současnosti nebo během posledních 6 měsíců
- Pacienti užívající perorální antikoagulační léčbu, např. warfarin sodný (INR > 1,3), jejíž účinek je klinicky významný (viz bod 4.4, odstavec „Krvácení“)
- Anamnéza postižení centrálního nervového systému (tj. neoplazma, aneuryzma, intrakraniální nebo spinální chirurgický výkon)

- Znamá hemoragická diatéza
- Těžká nekontrolovaná hypertenze
- Velký chirurgický výkon, biopsie parenchymatózního orgánu nebo významné trauma v předešlých 2 měsících (včetně jakýchkoliv traumat v souvislosti se současným AIM)
- Nedávné trauma v oblasti hlavy nebo lebky
- Prolongovaná kardiopulmonální resuscitace (> 2 minuty) během předchozích 2 týdnů
- Akutní perikarditida a/nebo subakutní bakteriální endokarditida
- Akutní pankreatitida
- Těžká porucha jaterní funkce včetně jaterního selhání, cirhózy, portální hypertenze (jícnové varixy) a aktivní hepatitidy
- Aktivní peptická ulcerace
- Arteriální aneuryzma a známá arteriální/venózní malformace
- Neoplazma se zvýšeným rizikem krvácení
- Znamá anamnéza hemoragické mozkové příhody nebo mozkové příhody, jejíž povaha je neznámá
- Znamá anamnéza ischemické cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky během předcházejících 6 měsíců
- Demence

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

##### Sledovatelnost

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

##### Koronární intervence

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

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

##### Krvácení

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

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

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

alternativou je podání antifibrinolytických přípravků. V následujících případech je zvýšené riziko léčby tenekteplasou a léčba má být zvážena s ohledem na očekávaný přínos:

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

### Arytmie

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

### Antagonisté glykoproteinu IIb/IIIa

Současné použití antagonistů GPIIb/IIIa zvyšuje riziko krvácení.

### Hypersenzitivita/opakované podání

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

### Pediatrická populace

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

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

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

### Léčivé přípravky ovlivňující koagulaci/funkci krevních destiček

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

Současné použití antagonistů GPIIb/IIIa zvyšuje riziko krvácení.

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

##### Těhotenství

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

V případě infarktu myokardu během těhotenství musí být přínos léčby hodnocen proti potenciálním rizikům.

##### Kojení

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

##### Fertilita

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

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Není relevantní.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn bezpečnostního profilu

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

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

Tabulka 1 uvádí frekvence výskytu nežádoucích účinků.

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Vzácné	Anafylaktoidní reakce (včetně vyrážky, kopřivky, bronchospasmu, laryngeálního edému)
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Méně časté	Intrakraniální krvácení (jako je mozkové krvácení, mozkový hematom, hemoragická mozková příhoda, hemoragická transformace cévní mozkové příhody, intrakraniální hematom, subarachnoidální krvácení) včetně přidružených příznaků, jako je somnolence, afázie, hemiparéza, konvulze
<b>Poruchy oka</b>	
Méně časté	Oční krvácení
<b>Srdeční poruchy</b>	
Méně časté	Reperfuční arytmie (jako je asystolie, akcelerovaný idioventrikulární rytmus, arytmie, extrasystoly, fibrilace síní, atrioventrikulární blokáda prvního stupně až kompletní atrioventrikulární blokáda, bradykardie, tachykardie, komorová arytmie, fibrilace komor, komorová tachykardie) se vyskytují v těsné časové souvislosti s podáním tenekteplasy.
Vzácné	Perikardiální krvácení
<b>Cévní poruchy</b>	
Velmi časté	Krvácení
Vzácné	Embolie (trombotická embolizace)
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Časté	Epistaxe
Vzácné	Plicní krvácení
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Časté	Gastrointestinální krvácení (jako je žaludeční krvácení, krvácející žaludeční vřed, rektální krvácení, hemateméza, melena, krvácení úst)
Méně časté	Retroperitoneální krvácení (jako je retroperitoneální hematom)
Není známo	Nauzea, zvracení
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Časté	Ekchymóza
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Časté	Urogenitální krvácení (jako je hematurie, krvácení z močového traktu)
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Časté	Krvácení v místě injekce, krvácení v místě vpichu
<b>Vyšetření</b>	
Vzácné	Snížený krevní tlak
Není známo	Zvýšená tělesná teplota
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>	
Není známo	Tuková embolie, která může vyvolat odpovídající důsledky v postižených orgánech

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

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

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

V případě předávkování může nastat zvýšené riziko krvácení.

### Léčba

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotika, enzymy; ATC kód: B01AD11

#### Mechanismus účinku

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

#### Farmakodynamické účinky

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

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

#### ASSENT-2

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



vyskytovalo v četnosti 0,93 % u tenekteplasy oproti 0,94 % u alteplasy.

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

#### ASSENT-4

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

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

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

#### Studie STREAM

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

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

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

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

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

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

Výskyt cévních mozkových příhod a intrakraniálního krvácení celkově

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

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

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce a distribuce

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

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

### Biotransformace

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

## Eliminace

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

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

## Linearita/nelinearita

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

## Porucha funkce ledvin a jater

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

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Prášek

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

#### Rozpouštědlo

Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Přípravek Metalyse je nekompatibilní s infuzními roztoky glukózy.

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### Doba použitelnosti přípravku v původním obalu

3 roky

#### Rekonstituovaný roztok

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

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

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.  
Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Zkontrolujte, zda je víčko injekční lahvičky neporušené.
3. Odstraňte odtrhovací víčko injekční lahvičky.
4. Otevřete uzávěr adaptéru injekční lahvičky. Odstraňte kryt hrotu předplněné injekční stříkačky s rozpouštědlem. Potom ihned pevně zašroubujte předplněnou injekční stříkačku k adaptéru injekční lahvičky a pronikněte hrotem adaptéru skrz střed zátky injekční lahvičky.
5. Přidávejte do injekční lahvičky rozpouštědlo pomalým stlačením pístu injekční stříkačky tak, aby nedošlo ke zpěnění roztoku.
6. Injekční stříkačku ponechejte nasazenou na adaptér injekční lahvičky a rekonstituujte pomalým kroužením.
7. Rekonstituovaný injekční roztok je bezbarvý až lehce nažloutlý a čirý roztok. Podán smí být pouze čirý roztok bez částic.
8. Těsně před aplikací roztoku převraťte injekční lahvičku se stále připojenou injekční stříkačkou tak, aby byla stříkačka pod injekční lahvičkou.
9. Do injekční stříkačky natáhněte odpovídající objem rekonstituovaného roztoku přípravku Metalyse, určený podle tělesné hmotnosti pacienta.
10. Odšroubujte injekční stříkačku od adaptéru injekční lahvičky.
11. K podání přípravku Metalyse lze využít již zavedené intravenózní linky jen tehdy, jestliže byla použita pouze k podání roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Žádné další léčivé přípravky se nemají do připraveného injekčního roztoku přidávat.
12. Přípravek Metalyse musí být pacientovi aplikován intravenózně přibližně do 10 sekund. Nesmí být podáván infuzním setem obsahujícím glukózu, protože přípravek Metalyse není kompatibilní s roztokem glukózy.
13. Po podání přípravku Metalyse se má infuzní set propláchnout, aby byla podána celá dávka.
14. Nepoužitý rekonstituovaný roztok musí být zlikvidován.

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

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

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

EU/1/00/169/005

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

EU/1/00/169/006

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 23. února 2001

Datum posledního prodloužení registrace: 23. února 2006

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

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

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok.

Prášek je bílý až téměř bílý.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

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

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

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

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

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

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

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

#### *Starší pacienti (> 80 let)*

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

#### *Pediatrická populace*

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

#### Podpůrná léčba

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

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

#### Způsob podání

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

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

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

### **4.3 Kontraindikace**

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

Vzhledem k tomu, že je trombolytická léčba spojena s vyšším rizikem krvácení, je přípravek Metalyse dále kontraindikován v následujících případech:

- Významná krvácivá porucha v současnosti nebo během posledních 6 měsíců
- Pacienti s účinnou antikoagulací (např. INR > 1,3) (viz bod 4.4, odstavec „Krvácení“)
- Anamnéza intrakraniálního krvácení nebo podezření na něj
- Příznaky naznačující subarachnoidální krvácení navzdory normálnímu nálezu na snímku CT
- Závažná cévní mozková příhoda hodnocená klinicky (např. NIHSS > 25) a/nebo vhodným zobrazovacím vyšetřením
- Akutní ischemická cévní mozková příhoda bez invalidizujícího neurologického deficitu nebo



- rychle se zlepšující příznaky ještě před podáním injekce
- Anamnéza postižení centrálního nervového systému (tj. neoplazma, aneuryzma, intrakraniální nebo spinální chirurgický výkon)
- Znamá hemoragická diatéza
- Těžká nekontrolovaná arteriální hypertenze
- Velký chirurgický výkon, biopsie parenchymálního orgánu nebo významné trauma v posledních 2 měsících
- Nedávné trauma hlavy nebo lebky
- Prolongovaná kardiopulmonální resuscitace (> 2 minuty) během předchozích 2 týdnů
- Akutní perikarditida a/nebo subakutní bakteriální endokarditida
- Akutní pankreatitida
- Těžká porucha jaterní funkce včetně jaterního selhání, cirhózy, portální hypertenze (jícnové varixy) a aktivní hepatitidy
- Aktivní peptická ulcerace
- Arteriální aneuryzma a známá arteriální/venózní malformace
- Neoplazma se zvýšeným rizikem krvácení
- Příznaky ischemické ataky s nástupem více než 4,5 hodiny před injekcí nebo příznaky s neznámým okamžikem nástupu, pokud k němu mohlo dojít před více než 4,5 hodinami
- Křeče při nástupu cévní mozkové příhody
- Podávání heparinu v předchozích 48 hodinách a trombolastinový čas překračující horní mez normálního rozmezí používaného laboratoří
- Pacienti s anamnézou předchozí cévní mozkové příhody a souběžného diabetu
- Cévní mozková příhoda prodělaná v posledních 3 měsících
- Počet krevních destiček nižší než 100 000/mm<sup>3</sup>
- Systolický krevní tlak > 185 mm Hg nebo diastolický TK > 110 mm Hg nebo nutnost agresivní léčby (intravenózní farmakoterapie) ke snížení TK pod tyto hodnoty
- Hladina glukózy v krvi < 50 mg/dl nebo > 400 mg/dl (< 2,8 mM nebo > 22,2 mM)

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Sledovatelnost

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

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

##### Krvácení

Nejčastější komplikací během léčby tenekteplasou je krvácení. Současné podávání jiných léčivých látek ovlivňujících koagulaci nebo funkci krevních destiček (např. heparinu) může ke krvácení přispívat, viz body 4.2 a 4.3. Protože je fibrin v průběhu léčby tenekteplasou rozkládán, může se objevit krvácení z míst nedávných injekčních vpichů. Z tohoto důvodu vyžaduje trombolýtická léčba velkou pozornost zaměřenou na všechna místa možného krvácení (včetně míst zavedení katétrů, arteriálních a venózních punkcí, míst řezů a vpichů jehel). Během léčby tenekteplasou je třeba se vyhnout použití rigidních katétrů, aplikaci intramuskulárních injekcí a zbytečné manipulaci s pacientem.

V případě vzniku závažného krvácení, zejména mozkového krvácení, je třeba okamžitě ukončit současné podávání heparinu. Pokud byl heparin podán během 4 hodin před vznikem krvácení, je třeba zvážit podání protaminu. U menšiny pacientů, kteří nereagují na tato konzervativní opatření, může být indikováno uvážené podání transfuzních přípravků. Je třeba zvážit podání transfuze kryoprecipitátu, čerstvé zmražené plazmy a krevních destiček společně s klinickým a laboratorním vyšetřením po

každé aplikaci. Při podání infuze kryoprecipitátu je žádoucí cílová hladina fibrinogenu 1 g/l. Poslední alternativou je podání antifibrinolytických přípravků.

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

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

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

To se vztahuje zejména na následující případy:

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

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

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

#### Monitorování krevního tlaku

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

#### Zvláštní skupiny, u nichž je poměr přínosu a rizika snížený

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

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

#### Mozkový edém

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

### Hypersenzitivita/opakované podání

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

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

Nejčastější hypersenzitivní reakci hlášenou při použití přípravku Metalyse představuje angioedém. Riziko jeho vzniku se může zvýšit v indikaci akutní ischemické cévní mozkové příhody a/nebo při současné léčbě inhibitory ACE. Během podávání a až 24 hodin po podání přípravku Metalyse je třeba monitorovat, zda u pacientů nedojde ke vzniku angioedému. Jestliže se vyskytne závažná hypersenzitivní reakce (např. angioedém), je třeba neodkladně zahájit vhodnou léčbu. Ta může spočívat také v intubaci.

### Pediatrická populace

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

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

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

### Léčivé přípravky ovlivňující koagulaci/funkci krevních destiček

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

### Inhibitory ACE

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

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

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

### Těhotenství

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

Během těhotenství musí být přínos léčby hodnocen proti potenciálním rizikům.

### Kojení

Není známo, zda se tenekteplasa vylučuje do lidského mateřského mléka.

Pokud je přípravek Metalyse podáván kojící ženě, je nutná opatrnost, a je nutné rozhodnout, zda má být kojení přerušeno během prvních 24 hodin po aplikaci přípravku Metalyse.

### Fertilita

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

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Není relevantní.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

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

Tabulka 1 uvádí frekvence výskytu nežádoucích účinků.

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## 4.9 Předávkování

### Příznaky

V případě předávkování může nastat zvýšené riziko krvácení.

## Léčba

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotika, enzymy; ATC kód: B01AD11

#### Mechanismus účinku

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

#### Farmakodynamické účinky

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### Studie AcT

Klinické hodnocení porovnávající alteplasu s tenekteplasou (*Alteplase Compared to Tenecteplase, AcT*) bylo uspořádáno jako pragmatické, na registrech založené, prospektivní, randomizované, kontrolované, otevřené klinické hodnocení se zaslepeným hodnocením cílových parametrů, intravenózně podávané tenekteplasy oproti intravenózně podávané alteplase. Cílem bylo prokázat, že tenekteplasa je vůči alteplase non-inferiorní u pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou, je-li podána v době do 4,5 hodiny od okamžiku, kdy byli pacienti naposledy bez příznaků; tito pacienti byli způsobilí podstoupit intravenózní trombolýzu dle stávajících terapeutických doporučení. Klinické hodnocení dosáhlo primárního cíle a prokázalo non-inferioritu tenekteplasy v dávce 0,25 mg/kg (max. 25 mg) oproti alteplase v dávce 0,9 mg/kg (max. 90 mg): 296 (36,9 %) z 802 pacientů ve skupině s tenekteplasou a 266 (34,8 %) ze 765 pacientů ve skupině s alteplasou dosáhlo v den 90-120 skóre na modifikované Rankinově škále (mRS) v hodnotě 0-1 (neupravený rozdíl rizik 2,1 % (95% CI: -2,6 až 6,9)). Výsledky byly u populací mITT a mPP podobné.

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

U četnosti výskytu symptomatického intracerebrálního krvácení do 24 hodin nebyly žádné významné rozdíly. Četnost výskytu intrakraniálního krvácení definovaného pomocí zobrazovacích metod (hodnoceného zaslepeně ke stavu příznaků a přiřazení k léčbě) neprokázala žádný rozdíl mezi oběma skupinami a četnost výskytu parenchymálního hematomu typu 2 definovaného pomocí zobrazovacích metod (tj. hematom zasahující  $\geq 30$  % infarktem postižené oblasti se zřetelnou lokální expanzí) byla podobná četnosti výskytu symptomatického intracerebrálního krvácení zjištěné v klinickém

hodnocení. Žádný významný rozdíl nebyl ani v četnosti 90denní mortality 90 dnů po nasazení léčby. Orolinguální angioedém a periferní krvácení vyžadující transfuzi krve byly vzácné a jejich četnost byla v obou skupinách podobná (viz tabulka 2).

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

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

#### Studie EXTEND-IA TNK

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

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

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

Mezi sekundárními cílovými parametry byla hodnota na škále mRS v 90. den.

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce a distribuce

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

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

### Biotransformace

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

### Eliminace

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

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

### Linearita/nelinearita

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

### Porucha funkce ledvin a jater

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

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Farmakologická data bezpečnosti u opic cynomolgus ukázala pokles krevního tlaku následovaný



změnami EKG, k čemuž však docházelo při expozicích, které byly významně vyšší, než je klinická expozice.

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

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

### **6.2 Inkompatibility**

Přípravek Metalyse je nekompatibilní s infuzními roztoky glukózy.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Doba použitelnosti přípravku v původním obalu

3 roky

Rekonstituovaný roztok

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

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

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

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

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

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

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

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

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

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

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

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

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

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/00/169/007

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 23. února 2001

Datum posledního prodloužení registrace: 23. února 2006

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY /  
BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ /  
VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ  
POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

**A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky / biologických léčivých látek

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Birkendorfer Strasse 65  
88397 Biberach/Riss  
Německo

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Birkendorfer Strasse 65  
88397 Biberach/Riss  
Německo

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Paříž  
Francie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

**B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

**C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

**D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

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

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 8 000 jednotek (40 mg) tenekteplasy.  
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 8 ml rozpouštědla.  
Rekonstituovaný roztok obsahuje 1 000 jednotek (5 mg) tenekteplasy v 1 ml.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prášek: arginin, koncentrovaná kyselina fosforečná, polysorbát 20  
Stopový zbytek z výrobního procesu: gentamicin  
Rozpouštědlo: voda pro injekci

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

1 injekční lahvička s práškem pro injekční roztok  
1 předplněná injekční stříkačka s rozpouštědlem  
1 sterilní adaptér injekční lahvičky

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intravenózní podání po rekonstituci v 8 ml rozpouštědla

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Dodržujte, prosím, přesně návod k použití. Zanedbání může vést k aplikaci vyšší než požadované dávky přípravku Metalyse.



## 8. POUŽITELNOST

EXP

## 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

## 11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/169/005

## 13. ČÍSLO ŠARŽE

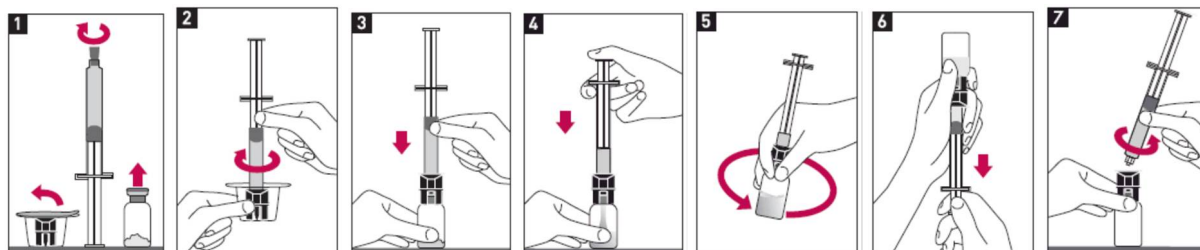
Lot

## 14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

## 15. NÁVOD K POUŽITÍ

Údaje uváděné na vnitřní straně víčka krabičky ve formě piktogramů

### Návod k použití



- 1 Otevřete uzávěr adaptéru injekční lahvičky. Odstraňte kryt hrotu injekční stříkačky. Odstraňte odtrhovací víčko injekční lahvičky.
- 2 Pevně zašroubujte předplněnou injekční stříkačku k adaptéru injekční lahvičky.
- 3 Pronikněte hrotem adaptéru injekční lahvičky skrz střed zátky injekční lahvičky.
- 4 Přidávejte vodu pro injekci pomalým stlačením pístu injekční stříkačky tak, aby nedošlo ke zpěnění

roztoku.

- 5 Injekční stříkačku ponechejte zavedenou do injekční lahvičky a rekonstituujte pomalým kroužením.
- 6 Převraťte injekční lahvičku/injekční stříkačku a podle pokynů pro dávkování natáhněte odpovídající objem roztoku do injekční stříkačky.
- 7 Odšroubujte injekční stříkačku od adaptéru injekční lahvičky. Roztok je nyní připraven pro i.v. bolusovou injekci.

## 16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

## 17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

## 18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

### ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Metalyse 8 000 U (40 mg)  
prášek pro injekční roztok  
tenekteplasa

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 8 000 jednotek (40 mg) tenekteplasy.  
Rekonstituovaný roztok obsahuje 1 000 jednotek (5 mg) tenekteplasy v 1 ml.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Arginin, koncentrovaná kyselina fosforečná, polysorbát 20  
Stopový zbytek z výrobního procesu: gentamicin

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok

1 injekční lahvička s práškem pro injekční roztok

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

i.v. po rekonstituci v 8 ml rozpouštědla

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/00/169/005

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

Neuplatňuje se.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

Neuplatňuje se.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK INJEKČNÍ STRÍKAČKY S ROZPOUŠTĚDLEM**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rozpouštědlo pro Metalyse 8 000 U (40 mg), intravenózní použití po rekonstituci

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

8 ml vody pro injekci

**6. JINÉ**

Po rekonstituci pro pacienty o tělesné hmotnosti (kg):

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

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

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 10 000 jednotek (50 mg) tenekteplasy.  
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 10 ml rozpouštědla.  
Rekonstituovaný roztok obsahuje 1 000 jednotek (5 mg) tenekteplasy v 1 ml.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prášek: arginin, koncentrovaná kyselina fosforečná, polysorbát 20  
Stopový zbytek z výrobního procesu: gentamicin  
Rozpouštědlo: voda pro injekci

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

1 injekční lahvička s práškem pro injekční roztok  
1 předplněná injekční stříkačka s rozpouštědlem  
1 sterilní adaptér injekční lahvičky

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intravenózní podání po rekonstituci v 10 ml rozpouštědla

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Dodržujte, prosím, přesně návod k použití. Zanedbání může vést k aplikaci vyšší než požadované dávky přípravku Metalyse.

## 8. POUŽITELNOST

EXP

## 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

## 11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/169/006

## 13. ČÍSLO ŠARŽE

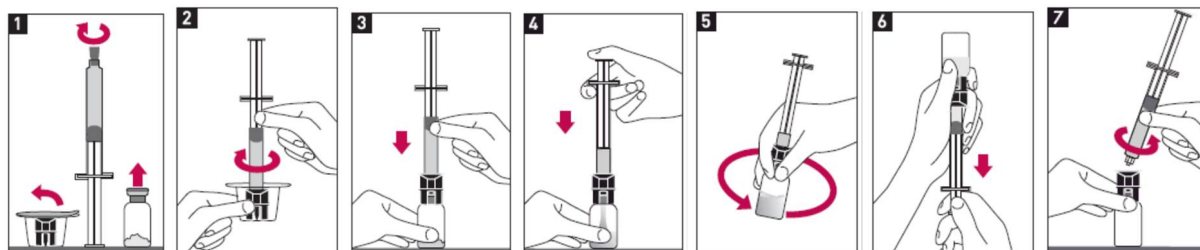
Lot

## 14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

## 15. NÁVOD K POUŽITÍ

Údaje uváděné na vnitřní straně víčka krabičky ve formě piktogramů

### Návod k použití



- 1 Otevřete uzávěr adaptéru injekční lahvičky. Odstraňte kryt hrotu injekční stříkačky. Odstraňte odtrhovací víčko injekční lahvičky.
- 2 Pevně zašroubujte předplněnou injekční stříkačku k adaptéru injekční lahvičky.
- 3 Pronikněte hrotem adaptéru injekční lahvičky skrz střed zátky injekční lahvičky.
- 4 Přidávejte vodu pro injekci pomalým stlačením pístu injekční stříkačky tak, aby nedošlo ke zpěnění

roztoku.

- 5 Injekční stříkačku ponechejte zavedenou do injekční lahvičky a rekonstituujte pomalým kroužením.
- 6 Převraťte injekční lahvičku/injekční stříkačku a podle pokynů pro dávkování natáhněte odpovídající objem roztoku do injekční stříkačky.
- 7 Odšroubujte injekční stříkačku od adaptéru injekční lahvičky. Roztok je nyní připraven pro i.v. bolusovou injekci.

## 16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

## 17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

## 18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC  
SN  
NN



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

### ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Metalyse 10 000 U (50 mg)  
prášek pro injekční roztok  
tenekteplasa

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 10 000 jednotek (50 mg) tenekteplasy.  
Rekonstituovaný roztok obsahuje 1 000 jednotek (5 mg) tenekteplasy v 1 ml.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Arginin, koncentrovaná kyselina fosforečná, polysorbát 20  
Stopový zbytek z výrobního procesu: gentamicin

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok

1 injekční lahvička s práškem pro injekční roztok

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

i.v. po rekonstituci v 10 ml rozpouštědla

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/00/169/006

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

Neuplatňuje se.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

Neuplatňuje se.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK INJEKČNÍ STRÍKAČKY S ROZPOUŠTĚDLEM**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rozpouštědlo pro Metalyse 10 000 U (50 mg), intravenózní použití po rekonstituci

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

10 ml vody pro injekci

**6. JINÉ**

Po rekonstituci pro pacienty o tělesné hmotnosti (kg):

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Metalyse 5 000 U (25 mg)  
prášek pro injekční roztok  
tenekteplasa

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 5 000 jednotek (25 mg) tenekteplasy a arginin, koncentrovanou kyselinu fosforečnou, polysorbát 20.  
Rekonstituovaný roztok obsahuje 1 000 jednotek (5 mg) tenekteplasy v 1 ml.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Stopový zbytek z výrobního procesu: gentamicin

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok

1 injekční lahvička s práškem pro injekční roztok

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
i.v. po rekonstituci v 5 ml sterilní vody pro injekci

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Dodržujte, prosím, přesně návod k použití. Zanedbání může vést k aplikaci vyšší než požadované dávky přípravku Metalyse.

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/00/169/007

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Metalyse 5 000 U (25 mg)  
prášek pro injekční roztok  
tenekteplasa

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

i.v. po rekonstituci v 5 ml vody pro injekci

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

1 injekční lahvička s práškem pro injekční roztok

**6. JINÉ**

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

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

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Metalyse a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Metalyse podán
3. Jak se přípravek Metalyse podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Metalyse uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Metalyse a k čemu se používá**

Přípravek Metalyse je prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Přípravek Metalyse patří do skupiny léků označovaných jako trombololytika. Tyto léky napomáhají rozpouštění krevních sraženin. Tenekteplasa je rekombinantní fibrin-specifický aktivátor plazminogenu.

Přípravek Metalyse je určen k léčbě infarktu myokardu (srdeční záchvat) během 6 hodin od začátku příznaků a napomáhá rozpouštění krevních sraženin, které vznikly v srdečních cévách. Tím pomáhá předcházet poškozením, která srdeční záchvat způsobuje, a je tak život zachraňujícím lékem.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Metalyse podán**

##### **Přípravek Metalyse Vám nebude lékařem předepsán a podán**

- jestliže jste již dříve měl(a) náhlou, život ohrožující alergickou reakci (závažnou reakci přecitlivělosti) na tenekteplasu, na kteroukoli další složku tohoto léčivého přípravku (uvedenou v bodě 6), nebo na gentamicin (stopový zbytek z výrobního procesu). Pokud je léčba přípravkem Metalyse přesto považována za nezbytnou, musí být okamžitě k dispozici pro případ potřeby vybavení pro resuscitaci (obnovení základních životních funkcí);
- jestliže v současnosti trpíte nebo jste v nedávné době trpěl(a) onemocněním, které zvyšuje riziko krvácení (hemoragie), jako je:
  - ❖ krvácivá porucha nebo sklon ke krvácení (hemoragie)
  - ❖ mozková mrtvice (cévní mozková příhoda)
  - ❖ velmi vysoký, nekontrolovaný krevní tlak
  - ❖ zranění hlavy
  - ❖ těžké onemocnění jater
  - ❖ žaludeční vřed (peptický vřed)
  - ❖ varikózní (křečové) žíly v jícnu (jícnové varixy)



- ❖ cévní abnormality (např. aneuryzma)
  - ❖ určité typy nádorů
  - ❖ zánět blány chránící srdce neboli osrdečníku (perikarditida), zánět nebo infekce srdečních chlopní (endokarditida)
  - ❖ demence
- jestliže užíváte tablety/tobolky k „ředění“ krve, jako jsou látky odvozené od kumarinu, například warfarin (antikoagulancia);
  - jestliže trpíte zánětem slinivky břišní (pankreatitida);
  - jestliže Vám byl nedávno proveden velký chirurgický zákrok včetně operace mozku nebo míchy;
  - pokud Vám byla v předešlých dvou týdnech prováděna kardiopulmonální resuscitace (stlačování hrudníku) trvající déle než 2 minuty.

## Upozornění a opatření

### Váš lékař bude věnovat zvláštní pozornost podávání přípravku Metalyse

- jestliže jste v minulosti měl(a) jakoukoli alergickou reakci jinou než náhlou, život ohrožující alergickou reakci (závažnou reakci přecitlivělosti) na tenekteplasu, na kteroukoli další složku tohoto léčivého přípravku (uvedenou v bodě 6) nebo na gentamicin (stopový zbytek z výrobního procesu);
- jestliže trpíte vysokým krevním tlakem;
- jestliže máte problémy s oběhem krve v mozku (cerebrovaskulární onemocnění);
- jestliže se u Vás během předchozích deseti dnů vyskytlo krvácení ze zažívacího ústrojí (střev) (gastrointestinální krvácení) nebo krvácení z močového nebo pohlavního ústrojí (urogenitální krvácení) (může se projevit přítomností krve ve stolici nebo moči);
- jestliže u Vás byly shledány abnormality srdečních chlopní (např. mitrální stenóza) doprovázené abnormalitami srdečního rytmu (např. fibrilace síní);
- jestliže Vám byl v předešlých dvou dnech podán lék ve formě injekce do svalu;
- jestliže jste starší než 75 let;
- jestliže vážíte méně než 60 kg;
- jestliže Vám již byl někdy podán přípravek Metalyse.

### Děti a dospívající

Použití přípravku Metalyse u dětí a dospívajících ve věku do 18 let se nedoporučuje.

### Další léčivé přípravky a přípravek Metalyse

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

### Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento přípravek podán.

## 3. Jak se přípravek Metalyse podává

Lékař pro Vás vypočítá potřebnou dávku přípravku Metalyse dle Vaší tělesné hmotnosti. Základem pro výpočet je následující tabulka:

Tělesná hmotnost (kg)	méně než 60	60-70	70-80	80-90	nad 90
Metalyse (U, jednotky)	6 000	7 000	8 000	9 000	10 000

Lékař u Vás co nejdříve po nástupu bolesti na hrudi zahájí léčbu přípravkem k zabránění krevního srážení spolu s podáváním přípravku Metalyse.

Přípravek Metalyse je podáván jako jednorázová injekce do žíly lékařem se zkušenostmi s podáváním tohoto typu léčivých přípravků.

Lékař Vám přípravek Metalyse podá co nejdříve po nástupu bolesti na hrudi, a to jako jednorázovou injekci.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky popsané níže byly zaznamenány u pacientů, jimž byl podán přípravek Metalyse:

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 osoby z 10):

- krvácení

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10):

- krvácení v místě injekce nebo vpichu
- krvácení z nosu
- krvácení z močového nebo pohlavního ústrojí (urogenitální krvácení, můžete zaznamenat krev v moči)
- modřiny
- krvácení ze žaludku nebo střeva (gastrointestinální krvácení)

Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 osoby ze 100):

- nepravidelný srdeční tep (reperfuzní arytmie), někdy vedoucí k srdeční zástavě. Srdeční zástava může být život ohrožující.
- vnitřní krvácení do břišní dutiny (retroperitoneální krvácení)
- mozkové krvácení (cerebrální hemoragie). Úmrtí nebo trvalá invalidita může nastat po krvácení do mozku nebo jiných závažných krvácivých příhodách.
- krvácení v oku (oční hemoragie)

Vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 1 000):

- nízký krevní tlak (hypotenze)
- plicní krvácení (pulmonální hemoragie)
- přecitlivělost (anafylaktoidní reakce), např. vyrážka, kopřivka (urtikarie), potíže s dýcháním (bronchospasmus)
- krvácení do oblasti obklopující srdce (hemoperikard)
- krevní sraženina v plicích (plicní embolie) a v cévách jiných orgánových systémů (tromboembolie)

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit):

- tuková embolie (tukové sraženiny)
- pocit na zvracení
- zvracení
- zvýšená tělesná teplota (horečka)
- krevní transfuze jako následek krvácení

Stejně jako při podávání dalších trombolitik (léků k rozpouštění krevních sraženin) byly zaznamenány následující příhody, které jsou následkem srdečního infarktu a/nebo podávání trombolitika:

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 osoby z 10):

- nízký krevní tlak (hypotenze)
- nepravidelný srdeční tep
- bolest na hrudi (angina pectoris)

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10):

- opakující se bolest na hrudi/angina pectoris (opakující se ischemie)
- srdeční záchvat
- srdeční selhání
- šok v důsledku srdečního selhání
- zánět blány chránící srdce neboli osrdečníku
- tekutina v plicích (plicní edém)

Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 osoby ze 100):

- srdeční zástava
- problém se srdeční chlopní či blánou chránící srdce neboli osrdečníkem (mitrální insuficience, výpotek v perikardu)
- krevní sraženina v žíle (žilní trombóza)
- tekutina mezi blánou chránící srdce neboli osrdečníkem a srdcem (srdeční tamponáda)
- přetržení srdečního svalu (ruptura myokardu)

Vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 1 000):

- krevní sraženina v plicích (plicní embolie)

Tyto srdečně-cévní příhody mohou být život ohrožující a mohou vést až k úmrtí.

V případě krvácení do mozku byly hlášeny příhody související s nervovým systémem, např. ospalost (somnia), poruchy řeči, ochrnutí částí těla (hemiparéza) a záchvaty (křeče).

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Metalyse uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za „EXP“.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pokud byl přípravek Metalyse již jednou rekonstituován, může být uchováván po dobu 24 hodin při teplotě 2-8 °C a po dobu 8 hodin při teplotě 30 °C. Nicméně z mikrobiologických důvodů Vám lékař obvykle podá rekonstituovaný injekční roztok okamžitě po jeho přípravě.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Metalyse obsahuje

- Léčivou látkou je tenekteplasa.
  - Jedna injekční lahvička obsahuje 8 000 jednotek (40 mg) tenekteplasy. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 8 ml rozpouštědla. Po rekonstituci v 8 ml rozpouštědla obsahuje 1 ml roztoku 1 000 jednotek tenekteplasy.
- nebo
- Jedna injekční lahvička obsahuje 10 000 jednotek (50 mg) tenekteplasy. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 10 ml rozpouštědla. Po rekonstituci v 10 ml rozpouštědla obsahuje 1 ml roztoku 1 000 jednotek tenekteplasy.
- Pomocnými látkami jsou arginin, koncentrovaná kyselina fosforečná a polysorbát 20.
- Rozpouštědlo je voda pro injekci.
- Gentamicin je obsažen jako stopový zbytek z výrobního procesu.

### Jak přípravek Metalyse vypadá a co obsahuje toto balení

Krabička obsahuje:

- jednu injekční lahvičku s lyofilizovaným (mrazem sušeným) práškem se 40 mg tenekteplasy, jednu předplněnou injekční stříkačku obsahující 8 ml rozpouštědla připravenou k použití a jeden adaptér injekční lahvičky.

nebo

- jednu injekční lahvičku s lyofilizovaným (mrazem sušeným) práškem s 50 mg tenekteplasy, jednu předplněnou injekční stříkačku obsahující 10 ml rozpouštědla připravenou k použití a jeden adaptér injekční lahvičky.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Birkendorfer Strasse 65  
88397 Biberach/Riss  
Německo

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Paříž  
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

Boehringer Ingelheim SComm  
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 Ελλάς Μονοπρόσωπη, Α.Ε.  
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 5 2595942

**Luxembourg/Luxemburg**

Boehringer Ingelheim SComm  
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 B.V.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

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

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**Polska**

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

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, 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 Ελλάς Μονοπρόσωπη, Α.Ε.  
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 (Northern Ireland)**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.**

**Další zdroje informací**

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

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

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

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Metalyse a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Metalyse podán
3. Jak se přípravek Metalyse podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Metalyse uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Metalyse a k čemu se používá**

Přípravek Metalyse je prášek pro injekční roztok.

Přípravek Metalyse patří do skupiny léků označovaných jako trombolytika. Tyto léky napomáhají rozpouštění krevních sraženin. Tenekteplasa je rekombinantní fibrin-specifický aktivátor plazminogenu.

Přípravek Metalyse je určen k léčbě mozkové mrtvice způsobené krevní sraženinou v tepně v mozku (akutní ischemická cévní mozková příhoda) u dospělých, pokud je doba, kdy u Vás naposledy nebyly patrné příznaky této mozkové mrtvice, kratší než 4,5 hodiny.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Metalyse podán**

##### **Přípravek Metalyse Vám nebude lékařem předepsán a podán**

- jestliže jste již dříve měl(a) náhlou, život ohrožující alergickou reakci (závažnou reakci přecitlivělosti) na tenekteplasu, na kteroukoli další složku tohoto léčivého přípravku (uvedenou v bodě 6) nebo na gentamicin (stopový zbytek z výrobního procesu). Pokud je léčba přípravkem Metalyse přesto považována za nezbytnou, musí být okamžitě k dispozici pro případ potřeby vybavení pro resuscitaci (obnovení základních životních funkcí);
- jestliže v současnosti trpíte nebo jste v nedávné době trpěl(a) onemocněním, které zvyšuje riziko krvácení (hemoragie), jako je:
  - ❖ krvácivá porucha nebo sklon ke krvácení (hemoragie)
  - ❖ velmi vysoký, nekontrolovaný krevní tlak
  - ❖ poranění hlavy
  - ❖ zánět blány chránící srdce neboli osrdečníku (perikarditida), zánět nebo infekce srdečních chlopní (endokarditida)
  - ❖ těžké onemocnění jater
  - ❖ varikózní (křečové) žíly v jícnu (jícnové varixy)
  - ❖ žaludeční vřed (peptický vřed)

- ❖ cévní abnormality (např. aneuryzma)
  - ❖ určité typy nádorů
  - ❖ krvácení v mozku nebo lebce
- jestliže užíváte tablety/tobolky k „ředění“ krve (antikoagulancia), pokud vhodné vyšetření nepotvrdilo, že takový lék nemá klinicky významný vliv;
  - jestliže máte velice závažnou mozkovou mrtvici;
  - jestliže Vám mozková mrtvice působí jen mírné příznaky;
  - jestliže se příznaky rychle zlepšují už před použitím přípravku Metalyse;
  - jestliže se příznaky mozkové mrtvice objevily před více než 4,5 hodinami nebo jestliže je možné, že začaly před více než 4,5 hodinami, protože nevíte, kdy začaly;
  - jestliže jste měl(a) křeče, když u Vás mozková mrtvice začala;
  - jestliže máte hodnotu trombotického času (vyšetření krve, které stanovuje, jak se krev sráží) mimo běžné rozmezí. Výsledek vyšetření může být mimo běžné rozmezí, pokud jste v předchozích 48 hodinách dostal(a) heparin (lék podávaný k „ředění“ krve);
  - jestliže máte cukrovku a mozkovou mrtvici jste již měl(a) v minulosti;
  - jestliže jste prodělal(a) mozkovou mrtvici v posledních třech měsících;
  - jestliže máte velmi nízký počet krevních destiček (trombocytů) v krvi;
  - jestliže máte velmi vysoký krevní tlak (vyšší než 185 na 110), který se dá snížit jedinečně injekcí léků;
  - jestliže máte velmi nízkou (nižší než 50 mg/ml) nebo naopak velmi vysokou (přes 400 mg/dl) hodnotu cukru (glukózy) v krvi;
  - jestliže jste nedávno podstoupil(a) velký chirurgický zákrok, např. operaci mozku nebo páteře;
  - jestliže jste nedávno podstoupil(a) biopsii (chirurgický postup k odběru vzorku tkáně);
  - jestliže Vám byla v předešlých dvou týdnech prováděna kardiopulmonální resuscitace (stlačování hrudníku) trvající déle než 2 minuty;
  - jestliže trpíte zánětem slinivky břišní (pankreatitidou).

## Upozornění a opatření

### Váš lékař bude věnovat zvláštní pozornost podávání přípravku Metalyse

- jestliže jste v minulosti měl(a) jakoukoli alergickou reakci jinou než náhlou, život ohrožující alergickou reakci (závažnou reakci přecitlivělosti) na tenekteplasu, na kteroukoli další složku tohoto léčivého přípravku (uvedenou v bodě 6) nebo na gentamicin (stopový zbytek z výrobního procesu);
- jestliže máte nebo jste nedávno měl(a) jakékoli onemocnění nebo stav, které zvyšuje riziko krvácení, například:
  - injekci podanou do svalu,
  - malé poranění, jako je vpich do velké cévy nebo zevní masáž srdce,
  - tělesnou hmotnost méně než 60 kg;
- jestliže jste starší než 80 let, může být výsledek bez ohledu na léčbu přípravkem Metalyse méně příznivý. Celkově je však poměr přínosu a rizika léčby přípravkem Metalyse u pacientů starších 80 let pozitivní a věk samotný není při léčbě přípravkem Metalyse překážkou;
- jestliže Vám již byl někdy podán přípravek Metalyse.

## Děti a dospívající

Použití přípravku Metalyse u dětí a dospívajících ve věku do 18 let se nedoporučuje.

## Další léčivé přípravky a přípravek Metalyse

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Je obzvláště důležité, abyste lékaři sdělil(a), pokud užíváte nebo jste nedávno užíval(a):

- jakékoli léky používané k „ředění“ krve,
- některé léky používané k léčbě vysokého krevního tlaku (inhibitory ACE).



### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento přípravek podán.

### **3. Jak se přípravek Metalyse podává**

Lékař pro Vás vypočítá potřebnou dávku přípravku Metalyse dle Vaší tělesné hmotnosti. Základem pro výpočet je následující tabulka:

Tělesná hmotnost (kg)	méně než 60	60-70	70-80	80-90	nad 90
Metalyse (U, jednotky)	3 000	3 500	4 000	4 500	5 000

Přípravek Metalyse je podáván jako jednorázová injekce do žíly lékařem se zkušenostmi s podáváním tohoto typu léčivého přípravku.

Lékař Vám přípravek Metalyse podá co nejdříve po nástupu mozkové mrtvice, a to jako jednorázovou injekci.

### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky popsané níže byly zaznamenány u pacientů, jimž byl podán přípravek Metalyse:

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 osoby z 10):

- krvácení
- mozkové krvácení (cerebrální hemoragie). Úmrtí nebo trvalá invalidita může nastat po krvácení do mozku nebo jiných závažných krvácivých příhodách.

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10):

- krvácení v místě injekce nebo vpichu
- krvácení z nosu
- krvácení z močového nebo pohlavního ústrojí (urogenitální krvácení, můžete zaznamenat krev v moči)
- modřiny
- krvácení ze žaludku nebo střeva (gastrointestinální krvácení)

Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 osoby ze 100):

- vnitřní krvácení do břišní dutiny (retroperitoneální krvácení)
- krvácení v oku (oční hemoragie)

Vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 1 000):

- nízký krevní tlak (hypotenze)
- plicní krvácení (pulmonální hemoragie)
- přecitlivělost (anafylaktoidní reakce), např. vyrážka, kopřivka (urtikarie), potíže s dýcháním (bronchospasmus)
- krvácení do oblasti obklopující srdce (hemoperikard)
- krevní sraženina v plicích (plicní embolie) a v cévách jiných orgánových systémů (tromboembolie)

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit):

- tuková embolie (tukové sraženiny)
- pocit na zvracení
- zvracení
- zvýšená tělesná teplota (horečka)
- krevní transfuze jako následek krvácení

V případě krvácení do mozku byly hlášeny příhody související s nervovým systémem, např. ospalost (sommolence), poruchy řeči, ochrnutí částí těla (hemiparéza) a záchvaty (křeče).

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Metalyse uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za „EXP“.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pokud byl přípravek Metalyse již jednou rekonstituován, může být uchováván po dobu 24 hodin při teplotě 2-8 °C a po dobu 8 hodin při teplotě 30 °C. Nicméně z mikrobiologických důvodů Vám lékař obvykle podá rekonstituovaný injekční roztok okamžitě po jeho přípravě.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Metalyse obsahuje**

- Léčivou látkou je tenekteplasa.
  - Jedna injekční lahvička obsahuje 5 000 jednotek (25 mg) tenekteplasy. Po rekonstituci v 5 ml vody pro injekci obsahuje 1 ml roztoku 1 000 jednotek tenekteplasy.
- Pomocnými látkami jsou arginin, koncentrovaná kyselina fosforečná a polysorbát 20.
- Gentamicin je obsažen jako stopový zbytek z výrobního procesu.

### **Jak přípravek Metalyse vypadá a co obsahuje toto balení**

Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku s lyofilizovaným (mrazem sušeným) práškem s 25 mg tenekteplasy.

## **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Birkendorfer Strasse 65  
88397 Biberach/Riss  
Německo

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Paříž  
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

Boehringer Ingelheim SComm

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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.

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 5 2595942

**Luxembourg/Luxemburg**

Boehringer Ingelheim SComm

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 B.V.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Tel: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, 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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
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 (Northern Ireland)**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.**

**Další zdroje informací**

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

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.