

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Metalyse 5000 jedinica (25 mg) prašak za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Metalyse 5000 jedinica (25 mg) prašak za otopinu za injekciju
Jedna bočica sadrži 5000 jedinica (25 mg) tenekteplaze.

Rekonstituirana otopina sadrži 1000 jedinica (5 mg) tenekteplaze po ml.

Potentnost tenekteplaze izražena je u jedinicama (U) pomoću referentnog standarda koji je specifičan za tenekteplazu i nije usporediv s jedinicama koje se primjenjuju za druge trombolitičke lijekove.

Tenekteplaza je fibrin-specifični aktivator plazminogena proizveden na staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna(e) supstanca(e) s poznatim efektom
Jedna bočica od 25 mg sadrži 2,0 mg polisorbata 20 (E 432).
Za popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju.

Prašak je bijele do gotovo bijele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Metalyse je indiciran u odraslih za trombolitičko liječenje odraslih u slučaju akutnog ishemijskog moždanog udara (AIMU) unutar 4,5 sati od posljednjeg poznatog trenutka kad je osoba još bila dobro i nakon što se isključi postojanje intrakranijalnog krvarenja.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Metalyse moraju propisivati ljekari koji imaju iskustva u neurovaskularnom liječenju i primjeni trombolitičkih lijekova uz mogućnost praćenja njihove primjene.

Liječenje lijekom Metalyse mora se započeti što ranije od nastupa simptoma i ne kasnije od 4,5 sati od posljednjeg poznatog trenutka kad je osoba još bila dobro, a nakon što se isključi postojanje intrakranijalnog krvarenja odgovarajućim tehnikama oslikavanja. Učinak liječenja ovisi o vremenu, tako da ranije liječenje povećava vjerojatnost povoljnog ishoda.

Potrebno je pažljivo izabrati odgovarajući oblik tenekteplaze u skladu s indikacijom. Oblik tenekteplaze od 25 mg namijenjen je samo za primjenu kod akutnog ishemijskog moždanog udara.

Metalyse se za indikaciju akutnog ishemijskog moždanog udara treba primijeniti na temelju tjelesne težine, do najviše dozvoljene jednokratne doze od 5000 jedinica (25 mg tenekteplaze).

U bolesnika tjelesne težine 50 kg ili manje potrebno je pažljivo procijeniti koristi i rizike liječenja tenekteplazom budući da su podaci ograničeni.

Volumen potreban za primjenu ispravne ukupne doze može se izračunati prema sljedećoj shemi:

Tjelesna težina bolesnika prema kategorijama (kg)	Tenekteplaza (U)	Tenekteplaza (mg)	Odgovarajući volumen rekonstituirane otopine (ml)
< 60	3000	15,0	3,0
≥ 60 do < 70	3500	17,5	3,5
≥ 70 do < 80	4000	20,0	4,0
≥ 80 do < 90	4500	22,5	4,5
≥ 90	5000	25,0	5,0

Za detaljne informacije vidjeti dio 6.6: Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Starije osobe (> 80 godina)

Metalyse je potrebno primjenjivati s oprezom u starijih osoba (> 80 godina) zbog većeg rizika od krvarenja (vidjeti informacije o krvarenju u dijelu 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Metalyse u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Dodatna terapija

Lijekovi koji utječu na koagulaciju / funkciju trombocita

Sigurnost i djelotvornost ovog režima uz istodobnu primjenu heparina ili inhibitora agregacije trombocita, kao što je acetilsalicilatna kiselina, tokom prva 24 sata nakon liječenja lijekom Metalyse nisu dovoljno ispitane. Stoga je potrebno izbjegavati intravensku primjenu heparina ili primjenu inhibitora agregacije trombocita, kao što je acetilsalicilatna kiselina, u prva 24 sata nakon liječenja lijekom Metalyse zbog povećanog rizika od krvarenja.

Ako je primjena heparina potrebna zbog drugih indikacija, doza ne smije premašiti 10 000 IU na dan primjenjenih supkutano.

Način primjene

Rekonstituirana otopina primjenjuje se intravenski, te se mora primijeniti odmah nakon pripreme. Rekonstituirana otopina je bistra i bezbojna do blago žuta otopina.

Potrebna doza primjenjuje se u obliku jednokratnog intravenskog bolusa tokom otprilike 5 do 10 sekundi.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1 ili na gentamicin (ostatak iz proizvodnog procesa u tragovima).

Nadalje, Metalyse je kontraindiciran u sljedećim situacijama jer je trombolitičko liječenje povezano s povećanim rizikom od krvarenja:

- značajni poremećaj krvarenja, bilo da je trenutno prisutan ili je bio prisutan u proteklih 6 mjeseci
- bolesnici koji primaju učinkovitu antikoagulacijsku terapiju (npr. antagoniste vitamina K s INR > 1,7) (vidjeti dio 4.4, odlomak „Krvarenje“)
- intrakranijalno krvarenje, u anamnezi ili suspektno
- simptomi koji sugeriraju subarahnoidalno krvarenje, čak i kada je CT snimka normalna
- teški moždani udar prema kliničkoj ocjeni (npr. NIHSS > 25) i/ili odgovarajućim tehnikama oslikavanja
- akutni ishemijski moždani udar bez onesposobljavajućeg neurološkog deficita ili simptomi koji se brzo povlače prije početka davanja injekcije
- oštećenje središnjeg živčanog sistema u anamnezi (tj. neoplazma, aneurizma, intrakranijska ili spinalna operacija)

- poznata hemoragijska dijateza
- teška nekontrolirana arterijska hipertenzija (vidjeti dio 4.4)
- veći operativni zahvat, biopsija parenhimalnog organa ili značajna trauma u protekla 2 mjeseca
- nedavna trauma glave ili lubanje
- bakterijski endokarditis, perikarditis
- akutni pankreatitis
- teška disfunkcija jetre, uključujući zatajenje jetre, cirozu, portalnu hipertenziju (varikoziteti jednjaka) i aktivni hepatitis
- aktivna ulcerozna gastrointestinalna bolest
- poznata aneurizma arterije i/ili poznata arteriovenska malformacija
- neoplazma s povećanim rizikom od krvarenja
- davanje heparina unutar proteklih 48 sati, a tromboplastinsko vrijeme je premašilo gornju granicu normale za laboratorij
- bolesnici koji u anamnezi imaju prethodni moždani udar i istodobni dijabetes
- prethodni moždani udar u protekla 3 mjeseca
- broj trombocita manji od $100\ 000/\text{mm}^3$
- sistolički krvni pritisak $> 185\ \text{mmHg}$ ili dijastolički krvni pritisak $> 110\ \text{mmHg}$ ili kad se krvni pritisak pomno planiranim liječenjem ne može smanjiti ispod tih granica
- glukoza u krvi $< 50\ \text{mg/dL}$ (vidjeti dio 4.4) ili $> 400\ \text{mg/dL}$ ($< 2,8\ \text{mM}$ ili $> 22,2\ \text{mM}$)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Trombolitičko liječenje zahtijeva odgovarajuće praćenje. Liječenje se mora provoditi pod odgovornošću i praćenjem ljekara obučениh i iskusnih u području neurovaskularne skrbi i primjeni trombolitičkog liječenja u jedinicama koje omogućuju praćenje primjene. Za potvrdu indikacije može se razmotriti primjena odgovarajućih dijagnostičkih metoda na daljinu, vidjeti dijelove 4.1 i 4.2.

Krvarenje

Najčešća komplikacija tokom liječenja tenekteplazom je krvarenje. Istodobna primjena drugih djelatnih supstanci koje utječu na koagulaciju ili funkciju trombocita (npr. heparin) može pridonijeti krvarenju, vidjeti dijelove 4.2 i 4.3. Kako se fibrin lizira tokom terapije tenekteplazom, može doći do pojave krvarenja iz mjesta nedavne punkcije. Stoga, trombolitička terapija zahtijeva obraćanje posebne pozornosti na sva moguća mjesta krvarenja (uključujući mjesta uvođenja katetera, mjesta intraarterijske i intravenske punkcije, rezove te mjesta punkcije iglom). Tokom liječenja tenekteplazom, potrebno je izbjegavati upotrebu krutih katetera kao i intramuskularne injekcije te sve postupke na bolesnicima koji nisu nužni.

Ako dođe do pojave ozbiljnog krvarenja, osobito cerebralne hemoragije, nužno je odmah prekinuti istovremenu primjenu heparina. Potrebno je razmotriti primjenu protamina ako je heparin primijenjen unutar 4 sata prije pojave krvarenja. U pojedinih bolesnika koji ne reagiraju na ovakve konzervativne mjere liječenja treba razmisliti o primjeni transfuzijskih pripravaka. Potrebno je nakon svake primjene transfuzije krioprecipitata, svježe zamrznute plazme i trombocita učiniti kliničku i laboratorijsku procjenu. Kod infuzije krioprecipitata poželjna je vrijednost fibrinogena od $1\ \text{g/l}$. Antifibrinolitički lijekovi primjenjuju se kao posljednja mogućnost u liječenju.

Rizik liječenja tenekteplazom može biti povećan u sljedećim stanjima te ga treba usporediti s očekivanom koristi:

- nedavna intramuskularna injekcija ili nedavne male traume, ubodi u veće krvne žile
- bolesnici koji primaju oralne antikoagulanse: primjenu lijeka Metalyse može se razmotriti kada odgovarajući test (ili testovi) ne pokazuje klinički značajnu aktivnost prema sistemu koagulacije (npr. $\text{INR} \leq 1,7$ za antagoniste vitamina K ili drugi relevantni test (ili testovi) za ostale oralne antikoagulanse koji su unutar relevantne gornje granice normalnih vrijednosti), vidjeti dio 4.3.
- produžena (> 2 minute) ili traumatska kardiopulmonalna reanimacija ili masaža srca.

Glavna nuspojava pri liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara je intracerebralna hemoragija (u do 19 % bolesnika, bez porasta ukupnog morbiditeta ili mortaliteta).

Rizik od intrakranijalne hemoragije u bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom može biti povećan uz primjenu lijeka Metalyse.

To se posebice odnosi na sljedeće slučajeve:

- kad je prošlo previše vremena od posljednjeg poznatog trenutka kad je osoba još bila dobro pa do početka liječenja. Zato se primjena lijeka Metalyse ne smije odgađati
- bolesnici koji su prethodno liječeni acetilsalicilatnom kiselinom (ASK) mogu imati veći rizik od intracerebralne hemoragije i/ili mortaliteta, osobito ako je liječenje lijekom Metalyse odgođeno
- u usporedbi s mlađim bolesnicima, stariji bolesnici (stariji od 80 godina) mogu imati ponešto slabiji ishod neovisno o liječenju i mogu imati veći rizik od intracerebralne hemoragije pri trombolizi. Općenito, omjer koristi i rizika trombolize u bolesnika starije dobi ostaje pozitivan. Odluku o trombolizi u bolesnika s AIMU-om treba donijeti na temelju procjene koristi i rizika zasebno za svakog pojedinca.

Tromboembolija

Primjena lijeka Metalyse može povećati rizik od tromboembolijskih događaja u bolesnika s postojećim trombima, npr. trombom u lijevoj srčanoj klijetki ili pretklijetki (mitralna stenoza ili fibrilacija atriya, itd.).

Praćenje krvnog pritiska

Praćenje krvnog pritiska nužno je tokom prva 24 sata od primjene tenekteplaze. Ako je sistolički krvni pritisak > 180 mmHg ili dijastolički krvni pritisak > 105 mmHg preporučuje se intravenska primjena antihipertenziva.

Posebne skupine bolesnika sa smanjenim omjerom koristi i rizika

Omjer koristi i rizika trombolitičke terapije smatra se manje povoljnim, ali ipak pozitivnim, u bolesnika koji su prethodno imali moždani udar ili u onih s poznatim nekontroliranim dijabetesom (vidjeti također dio 4.3).

Omjer koristi i rizika primjene lijeka Metalyse potrebno je temeljito razmotriti u bolesnika s AIMU om i sljedećim stanjima:

- epileptički napad pri nastupu moždanog udara. (U tih se bolesnika trombolitička terapija smije uzeti u obzir samo kad se ne sumnja da se radi o drugom medicinskom stanju koje uzrokuje simptome slične moždanom udaru ili o značajnoj traumi glave.)
- u bolesnika s početnom vrijednošću glukoze u krvi < 50 mg/dL u kojih dijagnoza AIMU a perzistira, tromboliza se može razmotriti nakon korekcije glukoze na normalnu vrijednost (vidjeti dio 4.3).

U bolesnika s moždanim udarom vjerojatnost povoljnog ishoda opada s protokom vremena od nastupa simptoma do trombolitičkog liječenja, s porastom dobi, s porastom težine moždanog udara i porastom razina glukoze u krvi pri prijemu dok vjerojatnost teške onesposobljenosti i smrti ili simptomatskog intrakranijalnog krvarenja raste neovisno o liječenju.

Cerebralni edem

Reperfuzija područja ishemije može dovesti do nastanka cerebralnog edema u zoni infarkta.

Preosjetljivost / ponovljena primjena

Imunosno posredovane reakcije preosjetljivosti povezane s primjenom lijeka Metalyse mogu biti uzrokovane djelatnom supstancom tenekteplazom, gentamicinom (zaostalim u tragovima iz proizvodnog procesa) ili bilo kojom pomoćnom supstancom, vidjeti dijelove 4.3 i 6.1.

Nije primijećeno održano stvaranje antitijela na molekulu tenekteplaze nakon liječenja. Međutim, ne postoji sistemsko iskustvo s ponovljenom primjenom tenekteplaze.

Postoji i rizik od reakcija preosjetljivosti posredovanih neimunskim mehanizmima.

Najčešća reakcija preosjetljivosti prijavljena kod primjene lijeka Metalyse je angioedem. Rizik od angioedema može biti povećan kod indikacije akutnog ishemijskog moždanog udara i/ili kod istodobnog liječenja ACE inhibitorima. Bolesnike liječene lijekom Metalyse potrebno je pratiti tokom primjene i do 24 sata nakon primjene zbog mogućeg razvoja angioedema. Ako dođe do teške reakcije preosjetljivosti (npr. angioedema) mora se hitno započeti odgovarajuće liječenje, koje može uključivati i intubaciju.

Pedijatrijska populacija

Podaci o sigurnosti i djelotvornosti lijeka Metalyse u djece mlađe od 18 godina nisu dostupni. Stoga se primjena lijeka Metalyse ne preporučuje u djece mlađe od 18 godina.

Metalyse sadrži polisorbat 20

Ovaj lijek sadrži 2,0 mg polisorbata 20 u jednoj bočici od 25 mg. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena službena ispitivanja interakcija lijeka Metalyse s ostalim lijekovima koji se najčešće primjenjuju u bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom.

Lijekovi koji utječu na koagulaciju / funkciju trombocita

Lijekovi koji utječu na koagulaciju ili oni koji mijenjaju funkciju trombocita mogu povećati rizik od krvarenja (kad se primjenjuju prije, tokom, ili nakon liječenja tenekteplazom) Te je lijekove potrebno izbjegavati tokom prva 24 sata nakon primjene lijeka Metalyse za liječenje akutnog ishemijskog moždanog udara. Za prethodno liječenje tim lijekovima vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4.

ACE inhibitori

Istodobno liječenje ACE inhibitorima može povećati rizik of pojave reakcije preosjetljivosti, vidjeti dio 4.4.

Objavljeni rezultati akademskih randomiziranih ispitivanja u koja je bilo uključeno više od 2000 bolesnika liječenih tenekteplazom nisu pokazali nikakve klinički značajne interakcije s drugim lijekovima koji se često primjenjuju u bolesnika s AIMU-om.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni lijeka Metalyse u trudnica su ograničeni. Podaci iz nekliničkih ispitivanja provedenih s tenekteplazom pokazali su krvarenje s posljedičnom smrću ženki zbog poznate farmakološke aktivnosti djelatne supstance, kao i nekoliko slučajeva gubitka trudnoće i resorpcije fetusa (ovi su učinci opaženi isključivo uz primjenu ponovljenih doza). Tenekteplaza se ne smatra teratogenom (vidjeti dio 5.3).

Koristi liječenja moraju se procijeniti s obzirom na moguće rizike tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tenekteplaza u majčino mlijeko. Potreban je oprez kada se Metalyse primjenjuje u dojilje te se mora donijeti odluka o tome treba li prekinuti dojenje tokom prva 24 sata od primjene lijeka Metalyse.

Plodnost

Ne postoje klinički podaci niti su provedena neklinička ispitivanja plodnosti s tenekteplazom (Metalyse).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Krvarenje je najčešća nuspojava povezana s primjenom tenekteplaze. Prema vrsti krvarenje može biti površinsko na mjestu primjene injekcije ili unutarnje na bilo kojem mjestu ili tjelesnoj šupljini.

U bolesnika u h su se pojavile epizode krvarenja zabilježeni su slučajevi smrti i trajne onesposobljenosti.

Tablični popis nuspojava

U nastavku navedene nuspojave klasificiraju se prema učestalosti i organskim sistemima. Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Osim razvoja nuspojave aritmija nakon reperfuzije kod primjene u indikaciji akutnog infarkta miokarda i učestalosti nuspojave intrakranijalnog krvarenja kod primjene u indikaciji akutnog ishemijskog moždanog udara, nema medicinskog razloga za pretpostavku da je profil sigurnosti lijeka Metalyse u indikaciji akutnog ishemijskog moždanog udara različit od profila u indikaciji akutnog infarkta miokarda.

Tablica 1 pokazuje učestalost nuspojave.

Klasifikacija organskih sistema	Nuspojava
Poremećaji imunološkog sistema	
Rijetko	Anafilaktoidne reakcije (uključujući osip, urtikariju, bronhospazam, edem larinksa)
Poremećaji živčanog sistema	
Vrlo često	Intrakranijalno krvarenje (kao što je cerebralna hemoragija, cerebralni hematoma, hemoragijski moždani udar, transformacija u hemoragijski moždani udar, intrakranijalni hematoma, subarahnoidalna hemoragija), uključujući s time povezane simptome kao što su somnolencija, afazija, hemipareza, konvulzije
Poremećaji oka	
Manje često	Hemoragija oka
Srčani poremećaji	
Rijetko	Perikardijalno krvarenje
Krvožilni poremećaji	
Vrlo često	Krvarenje
Rijetko	Embolija (trombotska embolija)
Poremećaji dišnog ustava, prsišta i sredoprsja	
Često	Epistaksa
Rijetko	Plućno krvarenje
Poremećaji probavnog sistema	
Često	Gastrointestinalno krvarenje (želučano krvarenje, krvarenje želučanog ulkusa, rektalno krvarenje, hematemeza, melena, krvarenje u ustima)
Manje često	Retroperitonealno krvarenje (kao što je retroperitonealni hematoma)
Nepoznato	Mučnina, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	Ekhimoza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	
Često	Urogenitalno krvarenje (kao što je hematurija, krvarenje

	iz mokraćnog sistema)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često	Krvarenje iz mjesta uboda injekcije ili punkcije
Pretrage	
Rijetko	Sniženi krvni pritisak
Nepoznato	Povišena tjelesna temperatura
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Nepoznato	Masna embolija koja može dovesti do odgovarajućih posljedica u zahvaćenim organima
Operativni i medicinski postupci	
Nepoznato	Transfuzija

Prijavlivanje sumnje na nuspojave lijeka

Prijavlivanje sumnje na nuspojave lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje potpunije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na nuspojave lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka direktno ALMBIH.

Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu nuspojava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na nuspojavu lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Simptomi

U slučaju predoziranja može doći do povećanog rizika od krvarenja.

Terapija

U slučaju teškog oblika produženog krvarenja, potrebno je razmisliti o supstitucijskoj terapiji (plazma, trombociti), također vidjeti dio 4.4.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antitrombotici, enzimi; ATK oznaka: B01A D11

Mehanizam djelovanja

Tenekteplaza je rekombinantni fibrin-specifični aktivator plazminogena dobiven iz fiziološkog t-PA modifikacijama proteinske strukture na tri mjesta. Tenekteplaza se veže za fibrinsku komponentu tromba (krvnog ugruška) i selektivno pretvara plazminogen, koji je vezan u trombu, u plazmin, koji razgrađuje fibrinski matriks tromba. Tenekteplaza ima veću fibrinsku specifičnost i otpornija je na inaktivaciju endogenim inhibitorom (PAI-1) nego fiziološki t-PA.

Farmakodinamički učinci

Nakon primjene tenekteplaze opažena je o dozi ovisna potrošnja α 2-antiplazmina (inhibitora plazmina u tekućoj fazi) s posljedičnim povećanjem sistemskog stvaranja plazmina. Ovo je opažanje u skladu s očekivanim učinkom aktivacije plazminogena. U usporednim ispitivanjima, primijećeno je smanjenje fibrinogena za manje od 15 %, te smanjenje plazminogena za manje od 25 % u ispitanika liječenih najvišom dozvoljenom dozom tenekteplaze (10 000 U, što odgovara 50 mg), dok je alteplaza dovela

do smanjenja od oko 50 % u vrijednostima fibrinogena i plazminogena. Nije pronađeno klinički značajno stvaranje antitijela tokom 30 dana.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje ActT

Ispitivanje u kojem se tenekteplaza uspoređivala s alteplazom (engl. *Alteplase Compared to Tenecteplase*, ActT) bilo je ustrojeno kao pragmatično, prospektivno, randomizirano, kontrolirano, otvoreno ispitivanje na temelju registra u kojem je pomoću zaslijepljene ocjene mjera ishoda uspoređena intravenska primjena tenekteplaze s intravenskom primjenom alteplaze kako bi se dokazalo da tenekteplaza nije inferiorna u odnosu na alteplazu u bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom ako se primijeni unutar 4,5 sati od kad je osoba još bila dobro u osoba koje zadovoljavaju ostale kriterije za intravensku trombolizu prema trenutno važećim smjernicama. Primarni ishod ispitivanja je postignut, čime se dokazala neinferiornost tenekteplaze u dozi od 0,25 mg/kg (maks. 25 mg) u odnosu na alteplazu u dozi od 0,9 mg/kg (maks. 90 mg): 296 (36,9 %) od 802 bolesnika u skupini s tenekteplazom i 266 (34,8 %) od 765 bolesnika u skupini s alteplazom imalo je rezultat 0 - 1 prema mRS-u (engl. modified Rankin Scale, Rankinova ljestvica onesposobljenosti nakon moždanog udara) nakon 90-120 dana (neprikladna razlika rizika 2,1 % [95 % CI -2,6; 6,9]. Rezultati za modificiranu populaciju predviđenu za liječenje prema modificiranom predviđenom liječenju (engl. *modified intention-to-treat*, mITT) i modificiranu populaciju liječenu prema planu ispitivanja (engl. *modified per-protocol*, mPP) bili su slični.

Ključni ishodi sigurnosti bili su simptomatska intracerebralna hemoragija, angioedem usne šupljine i jezika i ekstrakranijalno krvarenje zbog kojeg je bila potrebna transfuzija, sve unutar 24 sata od primjene trombolitika, te 90-dnevna smrtnost bez obzira na uzrok.

Nije bilo značajnih razlika u stopi simptomatske intracerebralne hemoragije unutar 24 sata. Stope intrakranijalne hemoragije otkrivene oslikavanjem (ocijena zaslijepljena za simptome i dodijeljeno liječenje) nisu pokazale razlike između dvije skupine, a stope oslikavanjem otkrivenih parenhimalnih hematoma tipa 2 (tj. hematoma koji zahvaćaju ≥ 30 % infarkta s očitim učinkom povećanja intrakranijske mase (engl. *mass effect*)) bile su slične stopama simptomatske intracerebralne hemoragije zabilježenim u ispitivanju. Nije bilo značajnih razlika u stopama 90-dnevne smrtnosti 90 dana od liječenja. Angioedem usne šupljine i jezika te periferno krvarenje zbog kojeg je bila potrebna transfuzija bili su rijetki i slični u obje skupine (vidjeti tablicu 2).

Tablica 2. Učestalost ključnih ishoda sigurnosti u skupini s tenekteplazom i skupini s alteplazom

	Skupina tenekteplazom	Skupina alteplazom	Razlika rizika (95 % CI)
Simptomatska intracerebralna hemoragija unutar 24 sata	27/800 (3,4 %)	24/763 (3,2 %)	0,2 (-1,5 do 2,0)
Intrakranijalna hemoragija otkrivena oslikavanjem	154/800 (19,3 %)	157/763 (20,6 %)	-1,3 (-5,3 do 2,6)
Ekstrakranijalno krvarenje zbog kojeg je bila potrebna transfuzija	6/800 (0,8 %)	6/763 (0,8 %)	0,0 (-0,9 do 0,8)
Smrt unutar 90 dana od randomizacije (n = 1554)	122/796 (15,3 %)	117/758 (15,4 %)	-0,1 (-3,7 do 3,5)
Angioedem usne šupljine i jezika	9/800 (1,1 %)	9/763 (1,2 %)	-0,1 (-1,1 do 1,0)
Parenhimalni hematom tipa 2 (hematom koji zahvaća ≥ 30 % infarkta s očitim učinkom povećanja intrakranijske mase)	21/800 (2,6 %)	18/763 (2,4 %)	0,3 (-1,3 do 1,8)

Ispitivanje EXTENDIA TNK

Ispitivanje EXTEND-IA TNK ustrojeno je za procjenu neinferiornosti tenekteplaze u odnosu na alteplazu u postizanju reperfuzije pri početnom angiogramu kada se primijeni unutar 4,5 sati od

nastupa ishemijskog moždanog udara u bolesnika u kojih je planiran endovaskularni zahvat.

Bolesnici s ishemijskim moždanim udarom u kojih je bila prisutna okluzija unutarnje karotidne, bazilarne ili srednje cerebralne arterije i koji su bili pogodni za izvođenje trombektomije, randomizirani su na primanje tenekteplaze u dozi od 0,25 mg/kg ili alteplaze u dozi od 0,9 mg/kg unutar 4,5 sati od nastupa simptoma. U svakoj terapijskoj skupini bio je 101 bolesnik. Primarna mjera ishoda bila je reperfuzija više od 50 % zahvaćenog ishemičnog područja ili odsutnost ugruška koji bi se mogao ukloniti u vrijeme početne angiografske procjene. Ispitivana je neinferiornost tenekteplaze, a zatim superiornost.

Primarni ishod postignut je u 22 % bolesnika liječenih tenekteplazom i u 10 % onih liječenih alteplazom (razlika incidencije 12 %; 95 % CI 2; 21; omjer incidencije 2,2; 95 % CI 1,1; 4,4).

Sekundarne mjere ishoda uključivale su rezultat mRS-a nakon 90 dana.

Udio rezultata mRS-a 0 - 1 nakon 90 dana bio je 51 % u skupini s tenekteplazom, a 43 % u skupini s alteplazom (prilagođeni omjer incidencije 1,2; 95 % CI 0,9 do 1,6).

Simptomatska intrakranijalna hemoragija pojavila se u 1 % bolesnika u obje skupine. Bilo je 10 smrtnih slučajeva (10 %) u skupini s tenekteplazom i 18 (18 %) u skupini s alteplazom, što nije bilo značajno prema prethodno zadanoj logističkoj regresijskoj analizi. Većina smrtnih slučajeva bila je povezana s progresijom moždanog udara (njih 9 u skupini s tenekteplazom i 14 u skupini s alteplazom). Profil sigurnosti tenekteplaze u dozi od 0,25 mg/kg bio je sličan profilu sigurnosti alteplaze u dozi od 0,9 mg/kg.

U nekoliko neintervencijskih ispitivanja uspoređena je primjena tenekteplaze (0,25 mg/kg) s primjenom alteplaze (0,9 mg/kg) kod AIMU-a s okluzijom velikih krvnih žila ili bez nje, unutar 4,5 sati od nastupa simptoma. U tim opservacijskim ispitivanjima koja su uključivala ukupno > 2900 bolesnika s AIMU-om (iz ispitivanja u kojima je više od 100 bolesnika liječeno tenekteplazom) prijavljene su prilagođene (ili uparene prema sklonosti, engl. *propensity score matched*) procjene te dosljedan sličan profil sigurnosti i djelotvornosti tenekteplaze u odnosu na alteplazu.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Tenekteplaza se primjenjuje intravenski. To je rekombinantni protein koji aktivira plazminogen. Nakon intravenske primjene bolusa od 30 mg tenekteplaze u bolesnika s akutnim infarktom miokarda, početna procjena koncentracije tenekteplaze u plazmi bila je $6,45 \pm 3,60 \mu\text{g/ml}$ (srednja vrijednost \pm SD). Faza distribucije predstavlja 31 % \pm 22 % do 69 % \pm 15 % (srednja vrijednost \pm SD) ukupnog AUC-a nakon primjene doza u rasponu od 5 do 50 mg.

Podaci o distribuciji u tkiva dobiveni su pomoću ispitivanja na štakorima s radioaktivno obilježenom tenekteplazom. Glavni organ u koji se tenekteplaza distribuira je jetra. Nije poznato veže li se, i u kojoj mjeri, tenekteplaza na proteine plazme u ljudi. Srednja vrijednost vremena zadržavanja (engl. *mean residence time*, MRT) u tijelu je oko 1 sat, a srednja vrijednost (\pm SD) volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (Vss) varirao je od $6,3 \pm 2$ l do 15 ± 7 l.

Biotransformacija

Tenekteplaza se uklanja iz cirkulacije vezanjem na specifične receptore u jetri, iza čega slijedi razgradnja u male peptide. Vezanje na jetrene receptore je, međutim, smanjeno u usporedbi s fiziološkim t-PA, što rezultira produženim poluvijekom.

Eliminacija

Nakon jednokratne intravenske bolus injekcije tenekteplaze u bolesnika s akutnim infarktom miokarda, antigen tenekteplaze pokazuje bifaznu eliminaciju iz plazme. Ne postoji ovisnost klirensa tenekteplaze o dozi u rasponu terapijskih doza. Početni, dominantni poluvijek je $24 \pm 5,5$ (srednja vrijednost \pm SD) minuta, što je 5 puta duže od fiziološkog t-PA. Terminalni poluvijek je 129 ± 87 min, a klirens plazme je 119 ± 49 ml/min.

Povećanje tjelesne težine rezultira umjerenim povećanjem klirensa tenekteplaze, a sa starijom dobi dolazi do neznatnog smanjenja klirensa. Žene su pokazale općenito niži klirens nego muškarci, što može biti objašnjeno općenito manjom tjelesnom težinom žena.

Linearnost/nelinearnost

Analiza linearnosti doze na osnovi AUC-a pokazala je nelinearnu farmakokinetiku tenekteplaze u ispitivanom rasponu doza, tj. od 5 do 50 mg.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Budući da se eliminacija tenekteplaze odvija putem jetre, ne očekuje se utjecaj disfunkcije bubrega na njezinu farmakokinetiku. Ovome u prilog idu i podaci iz ispitivanja na životinjama. Međutim, učinak disfunkcije bubrega ili jetre na farmakokinetiku tenekteplaze u ljudi nije posebno ispitivan. Shodno tome, ne postoji smjernica za prilagodbu doze tenekteplaze u bolesnika s insuficijencijom jetre i teškom insuficijencijom bubrega.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Primjena jednokratne intravenske doze štakorima, kunićima i psima rezultirala je samo o dozi ovisnim i reverzibilnim promjenama koagulacijskih parametara, uz lokalno krvarenje na mjestu primjene injekcije, što se smatralo posljedicom farmakodinamičkog učinka tenekteplaze. Ispitivanja toksičnosti višekratnih doza na štakorima i psima potvrdila su prethodno navedena zapažanja, ali trajanje ispitivanja bilo je ograničeno na dvije sedmice zbog stvaranja antitijela na ljudski protein tenekteplazu, što je rezultiralo anafilaksijom.

Farmakološki podaci o sigurnosti primjene u cynomolgus (makaki) majmuna otkrili su sniženje krvnog pritiska popraćenog promjenama u EKG-u, ali ova je pojava zabilježena pri puno višim dozama u usporedbi s kliničkom izloženosti.

S obzirom na indikaciju i jednokratnu primjenu u ljudi, ispitivanje reproduktivne toksičnosti bilo je ograničeno na ispitivanje embriotoksičnosti u kunića, kao osjetljive vrste. Tenekteplaza je uzrokovala smrt sve mladunčadi tokom srednjeg embrionalnog razdoblja. Kada je tenekteplaza bila davana tokom srednjeg ili kasnog embrionalnog razdoblja, gravidne ženke imale su vaginalno krvarenje na dan nakon primjene prve doze. Posljedični mortalitet primijećen je 1-2 dana kasnije. Podaci o fetalnom razdoblju nisu dostupni.

Mutagenost i kancerogenost nisu očekivane za ovu vrstu rekombinantnih proteina te stoga ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenosti nisu bila potrebna.

Nisu primijećene lokalne iritacije krvnih žila nakon intravenske, intraarterijske, ili paravenske primjene konačnog oblika tenekteplaze.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

arginin
koncentrirana fosfatna kiselina (E 338)
polisorbat 20 (E 432)
ostaci u tragovima iz proizvodnog procesa: gentamicin

6.2 Inkompatibilnosti

Metalyse nije kompatibilan s infuzijskim otopinama glukoze.

6.3 Rok trajanja

Rok trajanja neotvorenog pakovanja

3 godine

Rekonstituirana otopina

Dokazana hemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni je 24 sata na 2-8 °C i 8 sati na 30 °C.

S mikrobiološkog stajališta, rekonstituirana otopina mora se primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika te ne bi, u redovnim uvjetima, trebali biti duži od 24 sata na 2-8 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Spremnik čuvati u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti. Uvjete čuvanja rekonstituiranog lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Metalyse 5000 jedinica (25 mg) prašak za otopinu za injekciju

Prozirna staklena bočica od 10 ml, s obloženim (B2-44) sivim gumenim čepom i aluminijskim prstenom s poklopcem, napunjena praškom za otopinu za injekciju. Jedna bočica sadrži 25 mg tenekteplaze.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Metalyse se rekonstituira dodavanjem 5 ml sterilne vode za injekcije u bočicu s praškom za otopinu za injekciju pomoću igle i štrcaljke (nije isporučeno u pakovanju).

1. Uklonite poklopac s aluminijskim prstenom bočice.
2. Napunite štrcaljku s 5 ml sterilne vode za injekcije i iglom probijte čep bočice u sredini.
3. Dodajte svu sterilnu vodu za injekcije u bočicu polaganim potiskivanjem klipa štrcaljke prema dolje kako biste izbjegli pjenjenje.
4. Ostavite štrcaljku pričvršćenu na bočici i rekonstituirajte nježnim okretanjem.
5. Rekonstituirana otopina za injekciju bezbojna je do blijedožuta, bistra otopina. Smije se primijeniti isključivo bistra otopina, bez vidljivih čestica.
6. Izravno prije primjene otopine, preokrenite bočicu s još uvijek pričvršćenom štrcaljkom, tako da štrcaljka stoji ispod bočice.
7. Prebacite odgovarajući volumen rekonstituirane otopine lijeka Metalyse u štrcaljku, ovisno o težini bolesnika.

Tjelesna težina bolesnika prema kategorijama (kg)	Volumen rekonstituirane otopine (ml)	Tenekteplaza (U)	Tenekteplaza (mg)
< 60	3,0	3000	15,0
≥ 60 do < 70	3,5	3500	17,5
≥ 70 do < 80	4,0	4000	20,0
≥ 80 do < 90	4,5	4500	22,5
≥ 90	5,0	5000	25,0

8. Već postojeći intravenski put može se koristiti samo za primjenu lijeka Metalysea u otopini natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %). Otopini za injekciju ne smiju se dodavati nikakvi drugi lijekovi.
9. Metalyse se bolesniku mora primijeniti intravenski tokom 5 do 10 sekundi. Ne smije se primijeniti linijom koja sadrži glukozu jer Metalyse nije kompatibilan s otopinom glukoze.
10. Radi pravilne isporuke, linija se mora isprati nakon injekcije lijeka Metalyse.
11. Neiskorištena rekonstituirana otopina mora se zbrinuti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Administrativno sjedište

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co.KG
Dr.Boehringer Gasse 5-11, Beč, Austrija

Proizvođač gotovog lijeka

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France, 75013 Pariz, Francuska

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Boehringer Ingelheim BH d.o.o.
Grbavička 4, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Metalys 5000 jedinica (25 mg) prašak za otopinu za injekciju:
04-07.3-1-6141/24 od 01.07.2025 godine

9. DATUM IZRADE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

12.09.2025. godine