

Skrócona informacja o leku Metalyse® 5 000 j. (25 mg)

Nazwa produktu leczniczego, dawka i postać farmaceutyczna: Metalyse® 5 000 j. (25 mg) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Każda fiolka zawiera 5 000 jednostek (25 mg) tenekteplazy. Zrekonstruowany roztwór zawiera 1 000 jednostek (5 mg) tenekteplazy na mL. Aktywność tenekteplazy wyrażona w jednostkach (j.) oznaczona jest w odniesieniu do wzorca swoistego dla tenekteplazy i nie jest porównywalna z aktywnością innych leków trombolitycznych. Tenekteplaza jest swoistym dla fibryny aktywatorem plazminogenu wyprodukowanym w linii komórek jajnika chomika chińskiego z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA. Proszek ma kolor od białego do prawie białego. **Wskazania do stosowania:** Produkt leczniczy Metalyse® jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu trombolitycznym ostrego udaru niedokrwinnego w ciągu 4,5 godziny od ostatniego momentu przed wystąpieniem jego objawów i po wykluczeniu krwotoku wewnątrzczaszkowego. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie Produkt leczniczy Metalyse® musi zlecać lekarz posiadający doświadczenie w opiece dotyczącej układu naczyniowo - mózgowego i w stosowaniu leczenia trombolitycznego oraz odpowiedni do monitorowania leczenia sprzęt. Leczenie produktem leczniczym Metalyse® należy rozpocząć jak najwcześniej i nie później niż 4,5 godziny od ostatniego znanego momentu przed wystąpieniem objawów i po wykluczeniu krwotoku wewnątrzczaszkowego przy pomocy odpowiednich technik obrazowania. Efekt leczenia jest zależny od czasu; dlatego wcześniejsze leczenie zwiększa prawdopodobieństwo korzystnego wyniku. Należy starannie i zgodnie ze wskazaniem wybrać odpowiednią prezentację produktu zawierającego tenekteplazę. Tenekteplaza w prezentacji 25 mg jest przeznaczona wyłącznie do stosowania w ostrym udarze niedokrwinnym mózgu. Produkt leczniczy Metalyse® należy podawać w oparciu o masę ciała, przy czym maksymalna dawka pojedyncza to 5 000 jednostek (25 mg tenekteplazy) we wskazaniu ostry udar niedokrwiny. Ze względu na ograniczoną dostępność danych należy dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka leczenia tenekteplazą u pacjentów o masie ciała 50 kg lub mniej. Objętość roztworu potrzebną do podania prawidłowej dawki całkowitej można obliczyć w oparciu o następujący schemat:

Podział pacjentów według masy ciała (kg)	Tenekteplaza (j.)	Tenekteplaza (mg)	Odpowiadająca objętość zrekonstruowanego roztworu (mL)
< 60	3 000	15,0	3,0
≥ 60 do < 70	3 500	17,5	3,5
≥ 70 do < 80	4 000	20,0	4,0
≥ 80 do < 90	4 500	22,5	4,5
≥ 90	5 000	25,0	5,0
Więcej informacji, patrz punkt 6.6 Charakterystyki Produktu Leczniczego: Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania			

Pacjenci w podeszłym wieku (> 80 lat) Należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy Metalyse® pacjentom w podeszłym wieku (> 80 lat) ze względu na większe ryzyko krwawienia. *Dzieci i młodzież* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Metalyse® u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. Leczenie wspomagające Nie zbadano wystarczająco bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego schematu leczenia z jednoczesnym podawaniem heparyny lub inhibitorów agregacji płytek krwi, takich jak kwas acetylosalicylowy, w ciągu pierwszych 24 godzin po leczeniu produktem leczniczym Metalyse®. Dlatego należy unikać podawania dożylnego heparyny lub podawania inhibitorów agregacji płytek krwi, takich jak kwas acetylosalicylowy, w ciągu pierwszych 24 godzin po leczeniu produktem leczniczym Metalyse® ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoku. Jeśli w innych wskazaniach wymagana jest heparyna, jej dawka nie powinna przekraczać 10 000 j.m. na dobę w podaniu podskórnym. Sposób podawania Zrekonstruowany roztwór należy podawać dożylnie i jest przeznaczony do natychmiastowego użycia. Roztwór po rekonstrukcji jest przejrzystym i bezbarwnym do bladżółtego roztworem. Wymaganą dawkę należy podać w postaci pojedynczego dożylnego bolusa w ciągu około 5 do 10 sekund. Fiolki po 40 mg i 50 mg tenekteplazy nie są przeznaczone do stosowania w przypadku ostrego udaru niedokrwinnego mózgu. Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed

podaniem, patrz punkt 6.6 Charakterystyki Produktu Leczniczego. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego, lub na gentamycynę (śladowa pozostałość z procesu wytwarzania). Ponadto produkt leczniczy Metalyse® jest przeciwwskazany w następujących sytuacjach, ponieważ leczenie trombolityczne wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia: istotne zaburzenie krwawienia występujące aktualnie lub w okresie ostatnich 6 miesięcy; skuteczne leczenie przeciwzakrzepowe (np. INR > 1,3); krwotok wewnątrzczaszkowy, stwierdzony w wywiadzie lub jego podejrzenie; objawy wskazujące na krwotok podpajęczynówkowy, nawet jeśli wynik tomografii komputerowej jest prawidłowy; ciężki udar mózgu według oceny klinicznej (np. NIHSS > 25) i/lub za pomocą odpowiednich technik obrazowania; ostry udar niedokrwienno bez upośledzającego deficytu neurologicznego lub objawy szybko ustępujące przed rozpoczęciem wstrzyknięcia; jakiegokolwiek uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie (tzn. nowotwór, tętniak, operacje wewnątrzczaszkowe lub dotyczące rdzenia kręgowego); znana skaza krwotoczna; ciężkie niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; poważny zabieg chirurgiczny, biopsja narządu miękkiego lub znaczący uraz w okresie ostatnich 2 miesięcy; niedawny uraz głowy lub czaszki; przedłużona reanimacja krążeniowo-oddechowa (> 2 minuty) w okresie ostatnich 2 tygodni; ostre zapalenie osierdzia i/lub podostre bakteryjne zapalenie wsierdzia; ostre zapalenie trzustki; ciężkie zaburzenia czynności wątroby, w tym niewydolność wątroby, marskość, nadciśnienie wrotne (żylaki przełyku) i czynne zapalenie wątroby; czynna choroba wrzodowa żołądka lub jelit; tętniak oraz znane malformacje tętniczo-żylne; nowotwór ze zwiększonym ryzykiem krwawienia; objawy napadu niedokrwienno rozpoczynające się ponad 4,5 godziny przed wstrzyknięciem lub objawy, których czas wystąpienia jest nieznany i które potencjalnie mogły wystąpić ponad 4,5 godziny wcześniej; napad padaczkowy na początku udaru; podanie heparyny w ciągu ostatnich 48 godzin i czas tromboplastyny przekraczający górną granicę normy dla laboratorium; pacjenci z udarem mózgu w wywiadzie i współistniejącą cukrzycą; przebyty udar w ciągu ostatnich 3 miesięcy; liczba płytek krwi poniżej 100 000/mm³; skurczowe ciśnienie krwi > 185 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi > 110 mmHg lub agresywne postępowanie (farmakoterapia dożylna) konieczne do obniżenia ciśnienia krwi do tych wartości granicznych; stężenie glukozy we krwi < 50 mg/dL lub > 400 mg/dL (< 2,8 mmol/L lub > 22,2 mmol/L). **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Identyfikowalność W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę handlową i numer serii podawanego produktu. Leczenie trombolityczne wymaga odpowiedniego monitorowania. Produkt leczniczy Metalyse® powinien być stosowany wyłącznie przy udziale i pod nadzorem lekarzy przeszkolonych i doświadczonych w opiece neuronaczyniowej oraz stosowaniu leczenia trombolitycznego, dysponujących sprzętem umożliwiającym monitorowanie tego stosowania. Informacje na temat sprawdzenia, czy można rozważyć wskazanie do leczenia za pomocą zdalnych środków diagnostycznych, patrz punkty Wskazania do stosowania i Dawkowanie i sposób podawania. Krwawienie Najczęstszym powikłaniem spotykanym podczas leczenia tenekteplazą jest krwawienie. Jednoczesne stosowanie innych substancji czynnych mających wpływ na krzepnięcie lub czynność płytek krwi (np. heparyna) może zwiększyć ryzyko krwawienia. Ponieważ w trakcie leczenia tenekteplazą dochodzi do degradacji fibryny, może wystąpić krwawienie z miejsca niedawnego wkłucia. Dlatego też podczas leczenia trombolitycznego należy zwrócić uwagę na wszystkie możliwe miejsca krwawienia (w tym również miejsca wprowadzenia cewnika, nakłucia tętniczego lub żylnego, nacięcia lub wkłucia igły). W trakcie leczenia tenekteplazą należy unikać stosowania sztywnych cewników, wstrzyknięć domięśniowych i niepotrzebnych zabiegów. W przypadku poważnego krwawienia, zwłaszcza krwotoku mózgowego, należy niezwłocznie zaprzestać jednoczesnego podawania heparyny. Jeżeli heparyna była podawana w ciągu 4 godzin przed wystąpieniem krwawienia, należy rozważyć zastosowanie protaminy. U nielicznych pacjentów, którzy nie zareagują na wymienione środki zachowawcze, może być wskazane wykonanie transfuzji przy zachowaniu środków ostrożności. Przetaczanie krioprecypitatu, świeżego mrożonego osocza i płytek krwi powinno być wykonywane pod warunkiem przeprowadzenia ponownej oceny klinicznej i laboratoryjnej po każdym podaniu. W przypadku infuzji krioprecypitatu zalecany docelowy poziom fibrynogenu wynosi 1 g/L. Ostatnią alternatywą są leki przeciwfibrynolityczne. W następujących przypadkach ryzyko związane z leczeniem tenekteplazą może

być zwiększone i należy rozważyć stosunek tego ryzyka do oczekiwanych korzyści: niedawno wykonane wstrzyknięcie domięśniowe lub niedawne drobne urazy, nakłucie głównych naczyń lub masaż serca w celu resuscytacji; stany, w których występuje zwiększone ryzyko krwotoku, niewymienione w punkcie Przeciwwskazania; niska masa ciała < 60 kg; przyjmowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych: zastosowanie produktu leczniczego Metalyse® można wziąć pod uwagę w sytuacji, gdy odpowiednie testy nie wskazują na istnienie jakiegokolwiek klinicznie istotnego wpływu na układ krzepnięcia (np. INR $\leq$ 1,3 dla antagonistów witaminy K lub wyniki innych testów właściwych dla innych doustnych leków przeciwzakrzepowych w górnej granicy normy). Krwotok śródmózgowy stanowi główne działanie niepożądane w leczeniu ostrego udaru niedokrwinnego (do 19% pacjentów bez jakiegokolwiek zwiększenia ogólnej zachorowalności lub śmiertelności). Stosowanie produktu leczniczego Metalyse® może zwiększyć ryzyko wystąpienia krwotoku wewnątrzczaszkowego u pacjentów z ostrym udarem niedokrwinnym. W szczególności dotyczy to następujących przypadków: wszystkie sytuacje związane z wysokim ryzykiem krwotoku, w tym wymienione w punkcie Przeciwwskazania; późne rozpoczęcie leczenia od ostatniego znanego momentu przed wystąpieniem objawów. Z tego względu nie należy opóźniać podania produktu leczniczego Metalyse®; u pacjentów leczonych wcześniej kwasem acetylosalicylowym może występować większe ryzyko krwotoku śródmózgowego, szczególnie w przypadku opóźnionego leczenia produktem leczniczym Metalyse®. W porównaniu z młodszymi pacjentami, u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 80 lat) wyniki leczenia mogą być nieco gorsze niezależnie od leczenia, a ryzyko wystąpienia krwotoku śródmózgowego w przypadku leczenia trombolitycznego może być zwiększone. Na ogół stosunek korzyści do ryzyka trombolizy u pacjentów w podeszłym wieku pozostaje dodatni. Leczenie trombolityczne u pacjentów z ostrym udarem niedokrwinnym należy oceniać indywidualnie w oparciu o stosunek korzyści do ryzyka. Nie należy rozpoczynać leczenia później niż 4,5 godziny od ostatniego znanego momentu przed wystąpieniem objawów ze względu na niekorzystny stosunek korzyści do ryzyka, głównie na podstawie następujących czynników: dodatnie efekty leczenia zmniejszają się z czasem; szczególnie u pacjentów leczonych wcześniej kwasem acetylosalicylowym śmiertelność jest większa; zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoku objawowego. Kontrola ciśnienia krwi Konieczna jest kontrola ciśnienia krwi do 24 godzin po leczeniu tenekteplazą; dożylnie leczenie przeciwnadciśnieniowe zaleca się w przypadku skurczowych wartości ciśnienia krwi > 180 mmHg lub rozkurczowych wartości ciśnienia krwi > 105 mmHg. Szczególne grupy o zmniejszonym stosunku korzyści do ryzyka Uważa się, że stosunek korzyści do ryzyka jest mniej korzystny u pacjentów, którzy przebyli udar mózgu, lub u pacjentów ze stwierdzoną niewyrównaną cukrzycą, lecz u tych pacjentów nadal jest dodatni. U pacjentów po udarze prawdopodobieństwo pomyślnego wyniku leczenia maleje wraz z wydłużaniem się czasu od wystąpienia objawów do leczenia trombolitycznego, wraz z wiekiem, nasileniem udaru i zwiększeniem stężenia glukozy we krwi w chwili przyjęcia, podczas gdy prawdopodobieństwo ciężkiej niepełnosprawności i zgonu lub objawowego krwawienia wewnątrzczaszkowego zwiększa się niezależnie od leczenia. Obrzęk mózgu Przywrócenie perfuzji obszaru niedokrwinnego może wywołać obrzęk mózgu w strefie zawałowej. Nadwrażliwość/Powtórne podanie leku Reakcje nadwrażliwości o podłożu immunologicznym związane z podaniem produktu leczniczego Metalyse® mogą być spowodowane przez substancję czynną tenekteplazę, gentamycynę (śladową pozostałość z procesu wytwarzania) lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Po terapii nie zaobserwowano długotrwałego utrzymywania się przeciwciał przeciwko cząsteczce tenekteplazy. Jednakże brak jest systematycznych doświadczeń z powtórным podaniem tenekteplazy. Istnieje również ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości o podłożu nieimmunologicznym. Najczęstszą reakcją nadwrażliwości zgłaszaną w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Metalyse® jest obrzęk naczynioruchowy. Ryzyko to może się zwiększyć we wskazaniu ostry udar niedokrwenny i (lub) w przypadku jednoczesnego leczenia inhibitorami ACE. Pacjentów leczonych produktem leczniczym Metalyse® należy monitorować pod kątem obrzęku naczynioruchowego w trakcie jego podawania i przez 24 godziny po podaniu. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości (np. obrzęku naczynioruchowego) należy niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie. Może to obejmować intubację. Dzieci i młodzież Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Metalyse® u dzieci w wieku poniżej 18 lat nie są dostępne. W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Metalyse® u dzieci w wieku poniżej 18 lat. **Działania niepożądane:**

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z zastosowaniem tenekteplazy jest krwotok. Może to być krwotok powierzchowny w miejscu wstrzyknięcia lub wewnętrzny w dowolnym miejscu lub jamie ciała. Zgon lub trwale kalectwo nastąpiły u pacjentów z epizodami krwawienia. Tabelaryczna lista działań niepożądanych Niżej wymienione działania niepożądane sklasyfikowano według częstości występowania oraz klasyfikacji układów i narządów. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Z wyjątkiem występowania działań niepożądanych w postaci zaburzeń rytmu po przywróceniu perfuzji we wskazaniu ostry zawał mięśnia sercowego oraz częstości występowania działań niepożądanych w postaci krwotoku wewnątrzczaszkowego we wskazaniu ostry udar niedokrwienny, nie ma powodów medycznych, aby zakładać, że profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Metalyse® we wskazaniu ostry udar niedokrwienny różni się od profilu bezpieczeństwa stosowania we wskazaniu ostry zawał mięśnia sercowego. Tabela 1 przedstawia częstość występowania działań niepożądanych.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcja anafilaktoidalna (w tym wysypka, pokrzywka, skurcz oskrzeli, obrzęk krtani)
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Krwotok wewnątrzczaszkowy (taki jak krwotok do mózgu, krwiak śródmózgowy, udar krwotoczny, ukwotoczenie udaru, krwiak wewnątrzczaszkowy, krwotok podpajęczynówkowy), w tym objawy towarzyszące takie jak: senność, afazja, niedowład połowiczy, drgawki
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Krwotok w obrębie oka
Zaburzenia serca	
Rzadko	Krwotok do worka osierdziowego
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	Krwotok
Rzadko	Zatorowość (zator materiałem zakrzepowym)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Krwawienie z nosa
Rzadko	Krwotok płucny
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Krwotok żołądkowo-jelitowy (taki jak krwotok żołądkowy, krwotok z wrzodu żołądka, krwotok odbytniczy, krwiste wymioty, smołowate stolce, krwotok z jamy ustnej)
Niezbyt często	Krwotok zaotrzewnowy (taki jak krwiak zaotrzewnowy)
Nieznana	Nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wybroczyny
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Krwotok z dróg <i>moczowo-płciowych</i> (taki jak krwimocz, krwotok z dróg moczowych)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Krwotok w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu nakłucia
Badania diagnostyczne	
Rzadko	Obniżone ciśnienie krwi

Nieznana	Podwyższona temperatura ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Nieznana	Zator tłuszczowy, który może prowadzić do następstw w dotkniętych nim narządach
Procedury medyczne i chirurgiczne	
Nieznana	Transfuzja

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49-21-301, faks: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Niemcy **Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:** Metalyse® 5 000 j. (25 mg) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: EU/1/00/169/007 (1 fiolka 25 mg proszku) wydane przez Komisję Wspólnot Europejskich. **Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL:** 12 stycznia 2024 **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.

Wersja nr 1 opracowana na podstawie decyzji KE C(2024)331 z dnia 12 stycznia 2024 dla zmiany EMEA/H/C/000306/II/0070/G.

Wersja zatwierdzona przez:

Joanna Pfoestl, Senior Medical Affairs Manager, 18.03.2024 r.

Wersja opracowana przez:

Katarzyna Sarbinowska, Local Regulatory Affairs Head, 14.03.2024 r.