

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

METALYSE® 10,000 U Enjeksiyonluk Toz İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

METALYSE® 10.000 U Enjeksiyonluk Toz İçeren Flakon içeriği:

1 flakon, 10,000 ünite (50 mg) tenekteplaz içerir.

1 önceden doldurulmuş enjektör, 10 mL enjeksiyonluk su içerir.

Sulandırılarak hazırlanmış çözelti, her mL'de 1,000 ünite (5 mg) tenekteplaz içerir.

Tenekteplaz'ın potensi, tenekteplaz için spesifik olan ve diğer trombolitik ajanlar için kullanılan ünitelerden farklı bir referans standart kullanılarak, ünite (U) cinsinden ifade edilmektedir.

Tenekteplaz, Çin hamsteri over hücre dizisinde rekombinant DNA tekniğiyle üretilen, fibrin-spesifik bir plazminojen aktivatörüdür.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddelerin tam bir listesi için, Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon solüsyonu için toz ve çözücü.

Toz beyaz - beyazımsı renktedir. Sulandırılarak hazırlanan preparat, berrak ve renksiz ile soluk sarı arasında bir çözüldür.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

METALYSE® erişkinlerde, ısrarlı ST yükselmesi ya da yeni sol dal bloğu ile birlikte olan akut miyokart enfarktüsünün trombolitik tedavisi için, miyokart enfarktüsü semptomlarının başlamasından sonraki 6 saat içerisinde kullanılmak üzere endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

METALYSE®, trombolitik tedavi konusunda deneyimli ve bu türlü bir uygulamayı izleyebilecek imkanları olan doktorlar tarafından reçete edilmelidir.

METALYSE® tedavisi, semptomların ortaya çıkmasından sonra mümkün olduğu kadar çabuk başlatılmalıdır.

METALYSE®, maksimum doz 10,000 ünite (50 mg tenekteplaz) olmak üzere, vücut ağırlığına göre uygulanmalıdır. Doğru dozun uygulanabilmesi için gerekli olan miktar, aşağıdaki tabloya göre hesaplanabilir.

Hastanın vücut ağırlığı kategorisi (kg)	Tenekteplaz (U)	Tenekteplaz (mg)	Karşılık gelen hazırlanmış çözelti miktarı (mL)
<60	6,000	30	6
≥60 ile <70	7,000	35	7
≥70 ile <80	8,000	40	8
≥80 ile <90	9,000	45	9
≥90	10,000	50	10

Ayrıntılar için bkz. Bölüm 6.6: Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Uygulama şekli:

Uygulama şekline ilişkin talimatlar, Bölüm 6.6'da verilmektedir.

Gerekli doz, yaklaşık 10 saniye içerisinde, tek intravenöz bolus şeklinde uygulanmalıdır.

METALYSE® sadece, %0.9 sodyum klorür çözeltisi uygulanmış olan mevcut intravenöz yoldan kullanılabilir. METALYSE® dekstroz çözeltisiyle geçimsizdir.

Enjeksiyon çözeltisine başka hiçbir tıbbi ürün eklenmemelidir.

Yardımcı tedavi

ST yükselmeli miyokart enfarktüsü olan hastaların tedavisine yönelik güncel tedavi kılavuzları doğrultusunda, trombosit inhibitörleri ve antikoagülanlar ile, yardımcı antitrombotik tedavi uygulanmalıdır.

METALYSE® ile yürütülen klinik çalışmalarda, antitrombotik yardımcı tedavi olarak fraksiyone olmayan heparin ve enoksaparin kullanılmıştır.

Asetilsalisilik asit, kontrendike olmadığı sürece, semptomların ortaya çıkışından mümkün olduğu kadar kısa sürede başlatılmalı ve tedavi yaşam boyu sürdürülmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyon bozukluğunun tenekteplaz aktivitesini etkilemesi beklenmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

METALYSE[®], karaciğer yetmezliği, siroz, portal hipertansiyon (özofagus varisleri) ve aktif hepatit gibi ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu durumlarında kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkililik hakkındaki veriler yetersiz olduğu için çocuklarda (18 yaş altı) METALYSE[®] kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

METALYSE[®] 75 yaş üzerindeki hastalarda, potansiyel kanama riskleri ile beklenen yararlar arasındaki dengenin belirlenmesi için, dikkatle değerlendirilerek kullanılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

METALYSE[®], içindeki maddelerden herhangi birine (örn. tenekteplaz ya da herhangi bir yardımcı madde), veya gentamisine (üretim prosesinden gelen bir eser kalıntı) karşı anaflaktik (yaşamı tehdit edici) reaksiyon öyküsü olan hastalara uygulanmamalıdır. Eğer METALYSE[®] tedavisinin yine de gerekli olduğu düşünülüyorsa, resussitasyon gereçleri ihtiyaç durumunda kullanılmak üzere hazır bulundurulmalıdır.

Bundan başka, trombolitik tedavi yüksek bir kanama riskiyle ilişkili olduğu için, METALYSE[®] aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Halen var olan ya da son 6 ay içerisindeki belirgin kanama bozukluğu,
- Halen, eşzamanlı oral antikoagülan tedavisi almakta olan hastalar (INR >1.3),
- Herhangi bir merkez sinir sistemi harabiyeti öyküsü (örn. neoplazma, anevrizma, intrakranyal ya da spinal cerrahi),
- Var olduğu bilinen hemorajik diyatez,
- Kontrol altında olmayan şiddetli hipertansiyon,
- Önceki 2 ay içerisinde majör cerrahi girişim, parenkimal bir organdan biyopsi, ya da önemli travma (hu halen geçirilmekte olan akut miyokart enfarktüsü ile ilişkili herhangi bir travmayı da kapsar),
- Yakınlarda geçirilmiş bir baş ya da kafatası travması,
- Önceki 2 hafta içerisinde uzun sürmüş (>2 dakika) kardiyopulmoner resussitasyon,
- Akut perikardit ve/veya subakut bakteriyel endokardit,
- Akut pankreatit,
- Karaciğer yetmezliği, siroz, portal hipertansiyon (özofagus varisleri) ve aktif hepatit gibi ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu,
- Aktif peptik ülserasyon,
- Arteriyel anevrizma ve bilinen arteriyel veya venöz malformasyonlar,
- Kanama riski yüksek olan neoplazmalar,
- Herhangi bir zamanda geçirilmiş hemorajik inme ya da nereden kaynaklandığı bilinmeyen inme öyküsü,
- Önceki 6 ay içerisinde iskemik inme ya da geçici iskemik atak öyküsü,
- Demans.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kanama

METALYSE® tedavisinde en sık karşılaşılan komplikasyon kanamadır. Heparin ile eşzamanlı antikoagülasyon uygulaması kanamaya katkıda bulunabilir. METALYSE® tedavisi sırasında fibrin parçalandığı için, yeni yapılmış ponksiyon bölgelerinde kanamalar oluşabilir. Trombolitik tedavi bu nedenle, muhtemel bütün kanama bölgelerinin dikkatle izlenmesini gerektirir (kateter yerleştirilen bölgeler, arteriyel ve venöz ponksiyon bölgeleri, kesi ve iğne ponksiyonu yapılan bölgeler dahil). METALYSE® tedavisi sırasında sert kateterlerin kullanılmasından, intramusküler enjeksiyonlardan ve hastanın gereksiz yere hareket ettirilmesiünden kaçınılmalıdır.

En sık olarak enjeksiyon bölgesinde kanama, ve zaman zaman genitoüriner ve gingival kanama gözlenmiştir.

Ağır kanama ortaya çıktığında, özellikle de serebral hemoraji durumunda, eşzamanlı heparin uygulamasına derhal son verilmelidir. Kanama başlangıcından önceki 4 saat içerisinde heparin verilmiş ise, protamin kullanılması düşünülmelidir. Bu konservatif önlemlere yanıt vermeyen az sayıda hastada, transfüzyon ürünlerinin dikkatle irdelenerek kullanılması endike olabilir. Kriyopresipitat, taze donmuş plazma ve trombosit transfüzyonları gündeme getirilmeli ve her uygulama sonrasında klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri yinelenmelidir. Kriyopresipitat infüzyonunda arzu edilen hedef fibrinojen düzeyi 1 g/L'dir. Son alternatif olarak, antifibrinolitik ajanların kullanılması düşünülebilir.

Aşağıdaki tabloların varlığında, METALYSE® tedavisindeki riskler artabilir ve beklenen yararlarla karşı tartılmalıdır:

- Sistolik kan basıncı >160 mm Hg
- Serebrovasküler hastalık
- Yakınlarda geçirilmiş gastrointestinal veya genitoüriner kanama (son 10 gün içerisinde)
- Sol kalpte trombüs olasılığının yüksek olduğu durumlar, örn. atriyal fibrilasyon ile birlikte mitral stenozu
- Yakınlarda (son 2 gün içerisinde) yapıldığı bilinen herhangi bir intramusküler enjeksiyon
- İleri yaş (75 yaş üzeri)
- Düşük vücut ağırlığı (60 kg'ın altında)

Aritmiler

Koroner tromboliz, reperfüzyon ile ilişkili aritmilere yol açabilir. METALYSE® uygulaması sırasında bradikardi ve/veya ventriküler taşiaritmiler için antiaritmik tedavi araçlarının (pacemaker, defibrilatör) hazır bulundurulması önerilmektedir.

Gliko-Protein IIb/IIIa antagonistleri

GP IIb/IIIa antagonistlerinin birlikte kullanılması kanama riskini artırır.

Aşırı duyarlılık / Tekrar kullanım

Tedaviden sonra, tenekteplaz molekülüne karşı kalıcı bir antikor oluşumu gözlenmemiştir. Ancak METALYSE®'in tekrar kullanılması konusunda sistematik bir deneyim bulunmamaktadır. Etkin maddeye, yardımcı maddelerden herhangi birine ya da gentamisine (üretim prosesinden gelen bir kalıntı) karşı aşırı duyarlı (anafilaktik reaksiyon dışında) olduğu bilinen kişilere METALYSE® uygularken dikkatli olunması gerekir. Eğer bir anafilaktoid reaksiyon ortaya çıkarsa, enjeksiyon derhal

durdurulmalı ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Tenekteplaz hiçbir durumda, fibrinojen, plazminojen ve alfa2-antiplazmin gibi hemostatik faktörler incelenmeden tekrar uygulanmamalıdır.

Primer Perkütan Koroner Girişim (PKG)

Eğer günümüzde geçerli tedavi kılavuzları doğrultusunda primer PKG planlanmış ise, METALYSE®, ASSENT-4 PKG çalışmasında uygulanan şekilde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkililik hakkındaki veriler yetersiz olduğu için çocuklarda (18 yaş altı) METALYSE® kullanımı önerilmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

METALYSE® ve akut miyokart enfarktüsü hastalarında sıklıkla kullanılan ilaçlar ile düzenli etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Ancak, Faz I, II ve III araştırmaları esnasında tedavi edilen 12,000'den fazla hastaya ilişkin verilerin analizinde, akut miyokart enfarktüsü hastalarında sıklıkla kullanılan ve METALYSE® ile birlikte uygulanan ilaçlarla, klinik olarak önemli bir etkileşim ortaya çıkarılmamıştır.

Koagülasyonu etkileyen ya da trombosit fonksiyonlarını değiştiren ilaçlar (örn. tiklodipin, klopidogrel, düşük molekül ağırlıklı heparin), METALYSE® tedavisinden önce, tedavi sırasında veya tedaviden sonra, kanama riskini arttırabilirler.

Birlikte GP IIb/IIIa antagonistlerinin kullanılması, kanama riskini arttırır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon): Veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi: Gebe kadınlarda tenekteplaz kullanımına yönelik deneyim bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin hulunduğunu göstermiştir. Hayvan çalışmalarında muhtemelen plasenta kaynaklı vajinal kanama ve gebelik kaybı riskinin yüksek olduğu gözlemlendiği için (bkz. Bölüm 5.3), tedavinin yararı, yaşamı tehdit edici akut bir durumu daha da ağırlaştırabilecek potansiyel risklere karşı değerlendirilmelidir.

Laktasyon dönemi: Tenekteplazın süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Trombolitik tedaviyi izleyen ilk 24 saat süresince gelen süt atılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite: Tenekteplaz ile klinik öncesi fertilite çalışması yapılmamıştır. Tenekteplaz ile yürütülen klinik öncesi tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarında, erkek üreme organlarında herhangi bir histopatolojik bulgu açığa çıkarılmamıştır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Geçerli değil.

4.8 İstenmeyen etkiler

Hemoraji, METALYSE® kullanımıyla ilişkili çok yaygın bir istenmeyen etkidir. Hemoraji tipi büyük çoğunlukla, enjeksiyon yerinde oluşan yüzeysel kanamalar şeklindedir. Ekimozlar yaygın olarak gözlenir, ancak sıklıkla herhangi bir spesifik önlem gerektirmezler. İnme (intrakranyal kanama dahil) ve diğer ciddi kanama episodları geçiren hastalarda ölüm ve kalıcı maluliyet durumları bildirilmiştir.

Aşağıda verilen advers reaksiyonlar, sıklık ve sistem-organ sınıflarına göre gruplandırılmıştır. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ilâ $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ilâ $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ilâ $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anaflaktoid reaksiyonlar (döküntüler, ürtiker, bronkospazm, larinks ödemi dahil)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: İntrakranyal hemoraji (serebral hemoraji, serebral hematoma, hemorajik inme, hemorajik transformasyon inmesi, intrakranyal hematoma, subaraknoid hemoraji) ve somnolans, afazi, hemiparezi, konvülsiyonlar gibi ilişkili semptomlar.

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Gözde kanama

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Tenekteplaz tedavisiyle zamansal olarak yakından ilişkili reperfüzyon aritmileri ortaya çıkmaktadır (asistoli, akselere idiyoventriküler aritmi, aritmi, ekstrasistoller, atriyal fibrillasyon, atriyoventriküler blok I^o - tam atriyoventriküler blok, bradikardi, taşikardi, ventriküler aritmi, ventriküler fibrillasyon, ventriküler taşikardi gibi). Reperfüzyon aritmileri kardiyak areste yol açabilir, yaşamı tehdit edici olabilir ve konvansiyonel antiaritmik tedavilerin kullanılmasını gerektirebilir.

Seyrek: Perikardiyal hemoraji

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Kanama

Seyrek: Embolizm (trombotik embolizasyon)

Solunum, göğüs kafesi ve mediasten hastalıkları

Yaygın: Epistaksis

Seyrek: Pulmoner hemoraji

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın:	Gastrointestinal kanama (gastrik kanama, gastrik ülser kanaması, rektumda kanama, hematemez, melena, ağızda kanama gibi)
Yaygın olmayan:	Retroperitoneal kanama (retroperitoneal hematoma gibi)
Bilinmiyor:	Bulantı, kusma

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Yaygın:	Ekimoz
---------	--------

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın:	Ürogenital kanama (hematüri, üriner kanalda kanama gibi)
---------	--

Genel bozukluklar ve uygulama yerine özgü tablolar

Yaygın:	Enjeksiyon yerinde hemoraji, ponksiyon yerinde hemoraji
---------	---

Laboratuvar bulguları

Seyrek:	Kan basıncında düşme
Bilinmiyor:	Vücut ısısında artış

Yaralanmalar, zehirlenmeler ve prosedürel komplikasyonlar

Bilinmiyor:	Yağ embolizasyonu; bu emboli tutulan organlara ilişkin sonuçlara yol açabilir
-------------	---

Diğer trombolitik ajanlarda olduğu gibi, miyokart enfarktüsünün ve/veya trombolitik uygulamasının sekeli olarak aşağıdaki olaylar bildirilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$):	Hipotansiyon, kalp hızı ve ritminde bozukluklar, anjina pectoris
Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Rekürren iskemi, kalp yetmezliği, miyokart enfarktüsü, kardiyogen şok, perikardit, pulmoner ödem
Yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$):	Kardiyak arrest, mitral yetmezliği, perikard efüzyonu, venöz tromboz, kalp tamponadı, miyokart rüptürü
Seyrek ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$):	Pulmoner embolizm

Bu kardiyovasküler olaylar yaşamı tehdit edici olabilir ve ölüme yol açabilir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda, kanama riskinde artış olabilir. Şiddetli ve uzun süren bir kanamada yerine koyma tedavisi düşünülebilir (plazma, trombosit); Bölüm 4.4'e de bakınız.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup:	Antitrombotik ajanlar
ATC kodu:	B01A D11

Etki mekanizması

Tenekteplaz, doğal t-PA'dan protein yapısının üç bölgede modifiye edilmesiyle türetilmiş bir rekombinant fibrin-spesifik plazminojen aktivatörüdür. Trombüsün (kan pıhtısı) fibrin bileşenine bağlanır ve trombüse bağlı plazminojeni selektif olarak plazmine dönüştürür; bu ise trombüsün fibrin matriksini degrade eder. Tenekteplaz, doğal t-PA'ya kıyasla daha yüksek bir fibrin spesifitesine sahiptir ve endojen inhibitörü (PAI-1) tarafından inaktivasyona karşı da daha büyük bir direnç gösterir.

Farmakodinamik etkiler

Tenekteplaz uygulamasından sonra, α 2-antiplazminin (plazminin sıvı faz inhibitörü) doza bağımlı olarak tüketildiği ve bunun sonucunda sistemik plazmin oluşum düzeyinin yükseldiği gözlenmiştir. Bu gözlem, amaçlanan plazminojen aktivasyonu etkisi ile uyumludur. Karşılaştırmalı çalışmalarda maksimum tenekteplaz dozu (10,000 U, 50 mg'a karşılık gelir) ile tedavi edilen hastalarda fibrinojende %15'in altında bir azalma ve plazminojende %25'in altında bir azalma gözlenirken, alteplaz fibrinojen ve plazminojen düzeylerinde yaklaşık %50 azalmaya neden olmuştur. Otuz günde, klinikte önemli olabilecek herhangi bir antikor oluşumu saptanmamıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Faz I ve II anjiyografi çalışmalarındaki damar açıklığı verileri, akut miyokart enfarktüsü geçirmekte olan hastalarda tek intravenöz bolus şeklinde verilen tenekteplazın, enfarktüs ile ilişkili arterde bulunan kan pıhtılarını eritmede, doza bağlı bir şekilde etkili olduğunu göstermektedir.

Yaklaşık 17,000 hasta üzerinde yürütülen geniş çaplı bir mortalite araştırmasında (ASSENT II), tenekteplazın mortaliteyi azaltmada alteplaza terapötik olarak eşdeğer olduğu (her iki tedavi rejiminde de 30. günde %6.2; göreceli risk oranına ilişkin %95 GA'nın üst sınırı 1.124), ve tenekteplaz kullanımının non-intrakranyal kanamaların insidansında anlamlı bir azalmayla ilişkili olduğu (%26.4'e karşı %28.9, $p=0.0003$) gösterilmiştir. Bu, belirgin olarak daha az transfüzyon gerektiği anlamına gelmektedir (%4.3'e karşı %5.5, $p=0.0002$). İntrakranyal hemoraji tenekteplaz ve alteplaz kullanımında sırasıyla %0.93 ve %0.94 oranında oluşmuştur.

Koroner damar açıklığı verileri ve klinik sonuçlanımlara ilişkin kısıtlı veriler, akut miyokart enfarktüsü hastalarının semptomların başlanmasından sonra 6 saatten daha geç bir zamanda başarıyla tedavi edildiğini göstermektedir.

ASSENT-4 PKG çalışması geniş miyokart enfarktüsleri olan 4000 hastada, 60 ile 180 dakika içinde yapılacak primer Perkütan Koroner Girişimden (PKG) önce uygulanan tam doz tenekteplaz ve eşzamanlı 4,000 IU'ya kadar tek doz fraksiyone olmayan heparin bolusunun, tek başına primer PKG'ye kıyasla daha iyi sonuçlanımlar sağlayıp sağlamayacağını göstermek amacıyla tasarlanmıştır. Araştırma 1667 hasta randomize edilmişken, tenekteplaz alan destekli PKG grubunda mortalitenin sayısal olarak daha yüksek bulunması nedeniyle, zamanından önce sonlandırıldı. Doksan gün içinde ölüm, kardiyojen şok ya da konjestif kalp yetmezliğinden oluşan bileşik sonlanım noktasının sıklığı, tenekteplaz ve bunu izleyen rutin ivedi PKG uygulaması şeklindeki araştırma rejimiyle tedavi edilen grupta anlamlı derecede daha yüksekti; tek başına PKG grubundaki %13.4'e (110/819) kıyasla %18.6 (151/810), $p = 0.0045$. Gruplar arasında 90. gündeki bu anlamlı farklılık, henüz daha hastane tedavisi sürerken ve 30. günde yapılan değerlendirmelerde de bulunmaktaydı.

Sayısal olarak, klinik bileşik sonlanım noktasını oluşturan bileşenlerin hepsi de, tek başına PKG rejimi lehindeydi; ölüm, sırasıyla %6.7'e kıyasla %4.9, $p = 0.14$; kardiyojen şok %6.3'e kıyasla %4.8, $p = 0.19$; konjestif kalp yetmezliği %12.0'a kıyasla %9.2, $p = 0.06$. Sekonder sonlanım noktaları olan re-enfarktüs ve hedef damar revaskülarizasyon tekrarı, önceden tenekteplaz ile tedavi edilen grupta

anamlı olarak daha fazlaydı; re-enfartüs %6.1'e kıyasla %3.7, $p = 0.0279$; hedef damar revaskülarizasyon tekrarı, %6.6'ya kıyasla %3.4, $p = 0.0041$.

PKG'den önce tenekteplaz uygulamasında aşağıdaki advers olaylar daha sık ortaya çıktı; intrakranyal kanama, %1'e kıyasla %0, $p = 0.0037$; inme, %1.8'e kıyasla %0, $p < 0.0001$; majör kanamalar, %5.6'ya kıyasla %4.4, $p = 0.3118$; minör kanamalar, %25.3'e kıyasla %19.0, $p = 0.0021$; kan transfüzyonları, %6.2'ye kıyasla %4.2, $p = 0.0873$; ani damar tıkanması, %1.9'a kıyasla %0.1, $p = 0.0001$.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Absorbsiyon:

Tenekteplaz intravenöz olarak uygulanan, plazminojeni aktive eden bir rekombinant proteindir.

Dağılım:

Dokuda dağılım ve eliminasyon verileri, sıçanlarda radyoaktif işaretli tenekteplaz ile yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Tenekteplazın dağılım gösterdiği esas organ karaciğerdir. Tenekteplazın insanlarda plazma proteinlerine bağlanıp bağlanmadığı ve bağlanıyorsa ne oranda bağlandığı bilinmemektedir.

Biyotransformasyon:

Tenekteplaz dolaşımdan, karaciğerde spesifik reseptörlere bağlanarak ve daha sonrasında küçük peptidlere katabolize olarak uzaklaştırılır. Ancak karaciğer reseptörlerine bağlanma, doğal t-PA'ya kıyasla daha azdır ve daha uzun bir yarı-ömür ile sonuçlanır.

Eliminasyon:

Akut miyokart enfarktüsli hastalarda tek intravenöz bolus şeklinde tenekteplaz enjeksiyonundan sonra, tenekteplaz antijeni plazmadan bifazik eliminasyon gösterir. Terapötik doz aralığında, tenekteplaz klerensi için doza bağımlılık söz konusu değildir. Başlangıçtaki dominant yarı-ömür 24 ± 5.5 (ortalama \pm SS) dakikadır ve doğal t-PA'ninkinden 5 kat daha uzundur. Terminal yarı-ömrü 129 ± 87 dk, ve plazma klerensi 119 ± 49 mL/dk'dır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Özel veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığı:

Vücut ağırlığında artma, tenekteplaz klerensinde orta derecede bir artış, ve yaş artışı ise klerenste hafif bir azalma ile sonuçlanmıştır. Genel olarak kadınlar, erkeklerden daha düşük bir klerens gösterirler, ama bu durum kadınlarda vücut ağırlığının genellikle daha düşük olmasıyla açıklanabilir.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğunun insanlarda tenekteplaz farmakokinetiği üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Karaciğer yetmezliği ve ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda tenekteplaz dozunun ayarlanmasında kılavuz oluşturacak spesifik bir deneyim bulunmamaktadır. Ancak, hayvanlarda edinilen veriler temelinde, böbrek fonksiyon bozukluğunun tenekteplaz farmakokinetiğini etkilemesi beklenmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlar, tavşanlar ve köpeklerde intravenöz tek doz uygulaması, sadece koagülasyon parametrelerinde doza bağımlı ve geri dönüşümlü bozulmalarla birlikte enjeksiyon bölgesinde lokal hemoraji ile sonuçlanmıştır ve bunlar tenekteplazın farmakodinamik etkisinin sonucu olarak kabul edilmiştir. Sıçanlarda ve köpeklerde yürütülen çok-dozlu toksisite çalışmaları, yukarıda sözü edilen bu gözlemleri doğrulamış, ancak çalışma süresi, insan proteini tenekteplaza karşı antikorların gelişmesi ve anafilaksi ile sonuçlanması nedeniyle iki hafta ile sınırlanmıştır.

Sinomolgus maymunlarında elde edilen güvenlilik farmakolojisi verileri, kan basıncında azalma ve bunu izleyen geçici EKG değişiklikleri olduğunu açığa çıkarmıştır, ancak bunlar, klinikte kullanılan dozlardan oldukça yüksek dozlar ile ortaya çıkmıştır.

İnsanlardaki endikasyon ve tek doz uygulaması gözönüne alınarak, üreme toksisitesi testleri, duyarlı bir tür olarak sadece tavşanlarda yapılmıştır. Tenekteplaz tüm yavruların orta-embriyonal dönemde ölmelerine yol açtı. Tenekteplaz orta ya da geç embriyonal dönemde verildiğinde, anne hayvanlarda ilk dozun verildiği gün vajinal kanamaya neden oldu. Sekonder mortalite 1-2 gün sonrasında görüldü. Fetal döneme ilişkin veri bulunmamaktadır.

Bu rekombinant proteinler sınıfından mutajenisite ve karsinojenisite beklenmemektedir ve genotoksisite ve karsinojenisite incelemeleri gerekli değildir.

Nihai tenekteplaz formülasyonu intravenöz, intra-arteriyel ya da paravenöz yoldan uygulandıktan sonra, kan damarlarında lokal irritasyon gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

L-arjinin, fosforik asit, polisorbat 20, enjeksiyonluk su.

6.2 Geçimsizlikler

METALYSE® dekstrozu infüzyon çözeltileriyle geçimsizdir.

Enjeksiyon çözeltisine ya da infüzyon hattına başka hiçbir tıbbi ürün eklenmemelidir.

6.3 Raf ömrü

Satışa hazır ambalajın raf ömrü: 24 ay.

Hazırlanmış çözelti

Sulandırılarak hazırlanmış çözeltinin 2-8 °C'de 24 saat ve 30 °C'de 8 saat süreyle kullanım-sırası kimyasal ve fiziksel stabiliteye sahip olduğu gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan, ürün hazırlandıktan sonra derhal kullanılmalıdır. Eğer derhal kullanılmaz ise, uygulama öncesindeki kullanım-sırası saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve normal olarak 2-8 °C'de 24 saatten daha uzun olmamalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C'nin üzerinde bulundurulmamalıdır.

Işıktan korumak için karton kutusunun içinde saklanmalıdır.

Sulandırılarak hazırlanmış tıbbi ürünün saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Üzeri kaplanmış (B52-42) gri kauçuk tıpa ve flip-off kapak ile birlikte, enjeksiyonluk çözelti tozu ile doldurulmuş 20 mL'lik tip I cam flakon.

Enjeksiyon çözeltisinin hazırlanmasında kullanılacak 10 mL enjeksiyonluk su ile önceden doldurulmuş, 10 mL plastik enjektör.

Steril flakon adaptörü.

Tek kullanımlık steril iğne.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü" yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanım ve işleme talimatları:

METALYSE®, önceden doldurulmuş enjektörde bulunan enjeksiyonluk suyun tamamı enjeksiyonluk toz içeren flakona eklenerek hazırlanmalıdır.

1. Hastanın ağırlığına göre kullanılacak dozu kontrol ediniz.

Hastanın vücut ağırlığı kategorisi (kg)	Hazırlanmış çözelti hacmi (mL)	Tenekteplaz (U)	Tenekteplaz (mg)
<60	6	6,000	30
≥60 ile <70	7	7,000	35
≥70 ile <80	8	8,000	40
≥80 ile <90	9	9,000	45
≥90	10	10,000	50

2. Flakon başlığının sağlam olup olmadığını kontrol ediniz.

3. Flakonun flip-off başlığını çıkarınız.

4. Enjektörün ucundaki başlığı çıkarınız. Daha sonra, önceden doldurulmuş enjektörü derhal flakon adaptörü üzerince vidalayınız ve flakon adaptörünün sivri çıkıntısını flakon tıpasının ortasına batırınız.

5. Enjektörün pistonunu, köpük oluşmasından kaçınmak amacıyla yavaşça iterek, enjeksiyonluk suyu flakon içerisine veriniz.

6. Yavaşça döndürerek çözünmesini sağlayınız.
7. Hazırlanmış olan çözelti, renksiz ile soluk sarı arasında, berrak bir çözeltilidir. Sadece berrak olan ve partikül içermeyen çözeltiler kullanılmalıdır.
8. Çözeltinin hastaya verilmesinden hemen önce, flakonun halen bağlı durumdaki enjektör ile birlikte ters çevirerek, enjektörü flakonun altına getiriniz.
9. Hazırlanmış METALYSE® çözeltisinden, hastanın ağırlığına göre gerekli miktarda hacmi enjektörün içine aktarınız.
10. Enjektörü flakon adaptöründen ayırınız.
11. METALYSE® hastaya, intravenöz olarak, yaklaşık 10 saniye içerisinde verilmelidir. Dekstroz içeren bir i.v. hat içerisinden uygulanmamalıdır.
12. Kalan kullanılmamış çözelti atılmalıdır.

Çözeltiyi hazırlama işlemi alternatif olarak, kutunun içerisinde verilen iğne kullanılarak da yapılabilir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Boehringer Ingelheim İlaç Ticaret A.Ş.
Büyükdere Cad. USO Center
No: 245, K: 13-14
34398 Maslak - İSTANBUL

Tel: (0 212) 329 1100 Faks: (0 212) 329 1101

8. RUHSAT NUMARASI

117 / 29

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.02.2005

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ