

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

METALYSE® 10.000 U enjeksiyonluk toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

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.

Tenekteplazın 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 teknolojisi ile üretilen, fibrin-spesifik bir plazminojen aktivatörüdür.

Yardımcı maddeler:

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

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti tozu ve çözücüsü

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

METALYSE erişkinlerde, ısrarlı ST yükselmesi ya da yeni sol dal bloğu ile birlikte olan akut miyokard enfarktüsünün trombolitik tedavisi için, miyokard 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 içinde, tek intravenöz bolus şeklinde uygulanmalıdır.

METALYSE sadece %0,9 sodyum klorür çözeltisi ile rekonstitüe edilmesi şartıyla, daha önce açılmış mevcut bir intravenöz damar yoluyla uygulanabilir. METALYSE dekstroz çözeltisiyle geçimsizdir.

Enjeksiyon çözeltisine başka hiçbir ilaç eklenmemelidir.

Yardımcı tedavi

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

Koronar müdahale için "Bölüm 4.4"e bakınız.

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hayvanlardan elde edilen veriler temelinde böbrek fonksiyon bozukluğunun tenekteplaz aktivitesini etkilemesi beklenmemektedir (Bkz 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

METALYSE'in 18 yaşından küçük çocuklarda etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Bu konuda veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

METALYSE, yaşlı hastalarda (75 yaş ve üzeri), daha yüksek kanama riski nedeniyle, dikkatle uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4'deki kanama ile ilgili bilgi ve Bölüm 5.1'deki STREAM çalışması).

4.3 Kontrendikasyonlar

METALYSE, bileşenlerinden herhangi birine (tenekteplaz ya da formüldeki herhangi bir yardımcı maddeye) 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, resüsitasyon gereçleri ihtiyaç durumunda kullanılmak üzere hazır bulundurulmalıdır.

Ayrıca, trombolitik tedavi daha yüksek bir kanama riskiyle ilişkili olduğu için, METALYSE aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Halen var olan ya da son 6 ay içinde ortaya çıkmış bulunan önemli kanama bozukluğu,
- Halen, etkili oral antikoagülan (örneğin, varfarin sodyum) tedavisi almakta olan hastalar (INR>1,3) (Bkz. Bölüm 4.4 ve alt bölümü "Kanama"),
- Herhangi bir merkezi sinir sistemi harabiyeti öyküsü (Yani, neoplazma, anevrizma, intrakraniyal ya da spinal cerrahi),
- Var olduğu bilinen hemorajik diyatez,
- Kontrol altında olmayan şiddetli hipertansiyon,
- Önceki 2 ay içindeki majör cerrahi girişim, parenkimal bir organdan biyopsi ya da önemli travma (bu halen geçirilmekte olan akut miyokard enfarktüsü ile ilişkili herhangi bir travmayı da kapsar),
- Yakınlarda geçirilmiş bir baş ya da kafatası travması,
- Son 2 hafta içinde yapılan uzun sürmüş (>2 dakika) kardiyopulmoner resüsitasyon,
- 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,
- Son 6 ay içindeki bilinen iskemik inme ya da geçici iskemik atak öyküsü,
- Demans.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Koroner müdahale

Eğer ilgili güncel tedavi kılavuzlarına göre primer perkütanöz koroner girişim (percutaneous coronary intervention=PCI) planlanıyorsa, tenekteplaz (Bkz. Bölüm 5.1 ASSENT-4 çalışması) verilmemelidir.

Kılavuzlarca belirtilen primer PCI işleminin bir saat içinde yapılması önerisine uyulamayan ve primer koroner rekanalizasyon tedavisi olarak tenekteplaz alan hastalar, anjiyografi ve yardımcı koroner girişim için, gecikmeksizin, 6-24 saat içinde veya tıbben gerekliyse daha erken şekilde, koroner müdahaleye uygun bir sağlık kuruluşuna aktarılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.1. STREAM çalışması).

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. Bu nedenle trombolitik tedavi muhtemel bütün kanama bölgelerinin dikkatle izlenmesini gerektirir (kateter yerleştirilen bölgeler, arteriyel ve venöz ponksiyon bölgeleri, kesi ve iğne giriş yerleri dahil). METALYSE tedavisi sırasında sert kateterlerin kullanılmasından, intramusküler enjeksiyonlardan ve hastanın gereksiz yere hareket ettirilmesinden kaçınılmalıdır.

Kanama en sık olarak enjeksiyon bölgesinde görülmüş, zaman zaman da genitoüriner ve gingival kanama şeklinde gözlenmiştir.

Ciddi kanama ortaya çıktığında, özellikle de serebral hemoraji durumunda, eşzamanlı heparin uygulamasına derhal son verilmelidir. Kanama başlangıcından önceki 4 saat içinde 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 durumlarda, METALYSE tedavisindeki riskler artabilir ve bu riskler beklenen yararlarla karşı tartılmalıdır:

- Sistolik kan basıncı >160 mm Hg
- Serebrovasküler hastalık
- Yakınlarda geçirilmiş gastrointestinal veya genitoüriner kanama (son 10 gün içinde)
- Sol kalpte trombüs olasılığının yüksek olduğu durumlar, örneğin, atriyal fibrilasyon ile birlikte mitral stenozu
- Yakınlarda (son 2 gün içinde) yapıldığı bilinen herhangi bir intramusküler enjeksiyon
- İleri yaş (75 yaş üzeri)
- Düşük vücut ağırlığı (60 kg'ın altında)
- Oral antikoagülan alan hastalar: Uygulanan doz ya da antikoagülan ilacın kullanılan son dozundan sonra geçen süre nedeniyle rezidüel etkililik beklenmiyorsa, bu durumun, bu ürünün/ürünlerin antikoagülan aktivitesini gösteren uygun testlerle kanıtlanması koşuluyla, METALYSE kullanımı düşünülebilir. Yapılan testlerin sonuçları, koagülasyon sistemi üzerinde klinik açıdan önemli bir aktivite olmadığını göstermelidir (örneğin, K vitamini antagonistleri için INR ≤ 1,3 olması ya da diğer antikoagülanlara ilişkin diğer testlere ait sonuçların o test için normalin üst sınırının altında olması).

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 (GP) 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 uygulamasının tekrarlanması konusunda sistematik bir deneyim bulunmamaktadır. Etkin maddeye, yardımcı maddelerden herhangi birine ya da gentamisine (üretim prosesinden gelen bir kalıntı) karşı aşırı duyarlı (anaflaktik reaksiyon dışında) olduğu bilinen kişilere METALYSE uygularken dikkatli olunması gerekir. Eğer bir anaflaktoid reaksiyon ortaya çıkarsa, enjeksiyon derhal durdurulmalı ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Hiçbir durumda, fibrinojen, plazminojen ve alfa2-antiplazmin gibi hemostatik faktörler değerlendirilmeden tenekteplaz uygulaması tekrarlanmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkililik hakkındaki veri bulunmadığından, çocuklarda (18 yaş altı) METALYSE kullanımı önerilmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

METALYSE ve akut miyokard 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 miyokard 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 arttırabilir.

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

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi C'dir.

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

Hamile kadınlarda METALYSE kullanımına ilişkin sınırlı miktarda veri vardır.

Gebelik dönemi:

METALYSE'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Tenekteplazla elde edilen klinik dışı veriler, etkin maddenin bilinen farmakolojik aktivitesine bağlı olarak, anne hayvanlarda kanama ile birlikte sekonder mortalite göstermiş ve birkaç vakada düşük ve

fetüslerin rezorpsiyonu ortaya çıkmıştır (bu etkiler, sadece tekrarlanan doz uygulamasıyla gözlenmiştir). Tenekteplazın teratojenik olduğu düşünülmemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

Gebelik sırasında miyokard enfarktüsü durumunda, potansiyel risklere karşılık tedavinin yararı değerlendirilmelidir.

Laktasyon dönemi:

Tenekteplazın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Trombolitik tedaviyi izleyen ilk 24 saat süresince emzirilmemelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite:

Tenekteplaz (METALYSE) için, fertilite ile ilgili klinik dışı çalışmalar ve klinik veriler bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Geçerli değildir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Hemoraji, tenekteplaz 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 gerektirmez. İnme (intrakraniyal kanama dahil) ve diğer ciddi kanama episodları geçiren hastalarda ölüm ve kalıcı maluliyet durumları bildirilmiştir.

Advers etkilerin listelenmiş özeti

Aşağıda verilen advers etkiler 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: Somnolans, afazi, hemiparezi, konvülsiyon gibi ilişkili semptomlar da dahil, intrakraniyal hemoraji (serebral hemoraji, serebral hematoma, hemorajik inme, hemorajik transformasyon inmesi, intrakraniyal hematoma, subaraknoid hemoraji gibi)

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Gözde kanama

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Tenekteplaz tedavisiyle zamansal olarak yakından ilişkili şekilde ortaya çıkan reperfüzyon aritmileri (asistoli, akselere idiyoventriküler aritmi, aritmi, ekstrasistoller, atriyal fibrilasyon, atriyoventriküler blok (birinci dereceden tam bloğa kadar) bradikardi, taşikardi, ventriküler aritmi, ventriküler fibrilasyon,

ventriküler taşikardi gibi). Reperfüzyon aritmileri kardiyak arreste yol açabilir, yaşamı tehdit edici olabilir ve konvansiyonel antiaritmik tedavilerin kullanılmasını gerektirebilir.

Seyrek: Perikardiyal hemoraji

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Kanama

Seyrek: Emboli (trombotik embolizasyon)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Epistaksi

Seyrek: Pulmoner hemoraji

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Gastrointestinal kanama (gastrik kanama, gastrik ülser kanaması, rektal kanama, hematemez, melena, ağızda kanama gibi)

Yaygın olmayan: Retroperitoneal kanama (retroperitoneal hematoma gibi)

Bilinmiyor: Bulantı, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Ekimoz

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Enjeksiyon yerinde hemoraji, ponksiyon yerinde hemoraji

Araştırmalar

Seyrek: Kan basıncında düşme

Bilinmiyor: Vücut ısısında artış

Yaralanma ve zehirlenme

Bilinmiyor: Yağ embolizasyonu (emboli tutulan organlara ilişkin sonuçlara yol açabilir)

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

Çok yaygın: Hipotansiyon, kalp hızı ve ritminde bozukluklar, anjina pektoris

Yaygın: Rekürrent iskemi, kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, kardiyojenik şok, perikardit, pulmoner ödem

Yaygın olmayan: Kardiyak arrest, mitral yetmezlik, perikardiyal efüzyon, venöz tromboz, kalp tamponadı, miyokard rüptürü

Seyrek: Pulmoner embolizm

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

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 miyokard enfarktüsü geçirmekte olan hastalarda tek intravenöz bolus şeklinde verilen tenekteplazın, enfarktüs ile ilişkili arterde bulunan kan pıhtılarını eritmede, doza bağımlı bir şekilde etkili olduğunu göstermektedir.

ASSENT-2

Yaklaşık 17.000 hasta üzerinde yürütülen geniş çaplı bir mortalite araştırmasında (ASSENT-2), tenekteplazın mortaliteyi azaltmada alteplaza terapötik olarak eşdeğer olduğu (her iki tedavi rejiminde de 30. günde %6,2; rölatif risk oranı için %95 güven aralığının üst sınırı 1,124) ve tenekteplaz kullanımının non- intrakraniyal 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). İntrakraniyal hemoraji tenekteplaz ve alteplaz kullanımında sırasıyla %0,93 ve %0,94 oranında oluşmuştur.

Koroner damar açıklığı ve sınırlı klinik sonuçlardan elde edilen veriler, akut miyokard enfarktüsü geçiren hastaların, semptomun ortaya çıkmasından sonra 6 saatten daha uzun bir zaman geçtiği durumda da başarı ile tedavi edildiğini göstermiştir.

ASSENT-4

ASSENT-4 PCI çalışması, geniş miyokard enfarktüsü olan 4.000 hastada, 60 ile 180 dakika içinde yapılacak primer Perkütan Koroner Girişim (PCI) öncesinde uygulanan tam doz tenekteplaz ve eşzamanlı 4.000 IU'ya kadar tek doz fraksiyone olmayan heparin bolusunun, tek başına primer PCI'ya kıyasla daha iyi sonuçlar sağlayıp sağlamayacağını göstermek amacıyla tasarlanmıştır. Araştırma 1667 hasta randomize edilmişken, tenekteplaz alan destekli PCI grubunda mortalitenin sayısal olarak daha yüksek bulunması nedeniyle, zamanından önce sonlandırılmıştır. Doksan gün içinde ölüm, kardiyojenik şok ya da konjestif kalp yetmezliğinden oluşan bileşik primer sonlanım noktasının ortaya çıkışı, tenekteplaz ve bunu izleyen rutin ivedi PCI uygulaması şeklindeki araştırma rejimiyle tedavi edilen grupta anlamlı derecede daha yüksekti; tek başına PCI grubundaki %13,4'e (110/819) kıyasla %18,6 (151/810), $p = 0,0045$. Primer sonlanım noktası açısından 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 PCI rejimi lehindeydi; ölüm, sırasıyla %6,7'e kıyasla %4,9, $p = 0,14$; kardiyojenik 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 anlamlı olarak daha fazlaydı; re-enfarktüs %6,1'e kıyasla %3,7, $p = 0,0279$; hedef damar revaskülarizasyon tekrarı, %6,6'ya kıyasla %3,4, $p = 0,0041$.

PCI'den önce tenekteplaz uygulamasında aşağıdaki advers olaylar daha sık ortaya çıktı; intrakraniyal 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, $p=0,0001$.

STREAM ÇALIŞMASI

STREAM çalışması, semptomların başlamasından sonra 3 saat içinde ST yükselmeli miyokard infarktüsü geçiren, ilk tıbbi temastan sonraki bir saat içinde primer PCI uygulanamayan hastalarda, standart bir primer PCI stratejisine karşılık farmako-invazif bir stratejinin etkililik ve güvenliliğini değerlendirmek için tasarlanmıştır. Farmako-invazif strateji, bolus tenekteplazla erken fibrinolitik tedavi, buna ek antiplatelet ve antikoagülan tedavi ve sonrasında 6-24 saat içinde yapılan bir anjiyografi veya kurtarıcı koroner girişimini kapsamıştır.

Çalışma popülasyonu, interaktif bir ses yanıt sistemi yardımıyla randomize edilmiş 1892 hastayı kapsamıştır. 30 gün içinde görülen ölüm veya kardiyojenik şok veya konjestif kalp yetmezliği veya enfarktüs tekrarının bir bileşimi olan primer sonlanım noktası, farmako-invazif kolda %12,4 (116/939) olurken, primer PCI kolunda %14,3 (135/943) şeklinde ortaya çıkmıştır (rölatif risk 0,86 (0,68-1,09)).

Farmako-invazif stratejinin primer PCI'ye kıyasla primer bileşik sonlanım noktasının bileşenleri, aşağıdaki sıklıklarla gözlenmiştir:

	Farmako-invazif (n=944)	Primer PCI (n = 948)	p
Bileşik ölüm, şok, konjestif kalp yetmezliği, enfarktüs tekrarı	116/939 (%12,4)	135/943 (%14,3)	0,21
Tüm nedenlere bağlı mortalite	43/939 (%4,6)	42/946 (%4,4)	0,88
Kardiyojenik şok	41/939 (%4,4)	56/944 (%5,9)	0,13
Konjestif kalp yetmezliği	57/939 (%6,1)	72/943 (%7,6)	0,18
Enfarktüs tekrarı	23/938 (%2,5)	21/944 (%2,2)	0,74
Kardiyak mortalite	31/939 (%3,3)	32/946 (%3,4)	0,92

Majör ve minör intrakraniyal olmayan (IKO) kanamalara ait gözlenen insidans, her iki grupta da benzerdi:

	Farmako-invazif (n=944)	Primer PCI (n=948)	p
Majör IKO kanama	61/939 (%6,5)	45/944 (%4,8)	0,11
Minör IKO kanama	205/939 (%21,8)	191/944 (%20,2)	0,40

Toplam inme ve intrakraniyal kanama insidansı

	Farmako-invazif (n=944)	Primer PCI (n=948)	p
Toplam inme (tüm tipler)	15/939 (%1,6)	5/946 (%0,5)	0,03*
İntrakraniyal kanama	9/939 (%0,96)	2/946 (%0,21)	0,04**
75 yaş ve üzeri hastalara yarı doz verilmesi şeklindeki protokol değişikliğinden sonra intrakraniyal kanama	4/747 (%0,5)	2/758 (%0,3)	0,45

* her iki gruptaki insidanslar, fibrinolitikler veya primer PCI ile tedavi edilen STEMI hastalarında beklenenler gibidir (daha önceki çalışmalarda gözlemlendiği gibi).

** farmako-invazif gruptaki insidans, tenekteplazla beklenen fibrinolitik gibidir (önceki çalışmalarda gözlemlendiği gibi).

Yaşı ≥ 75 olan hastalarda tenekteplaz dozunun yarıya indirilmesinden sonra, doz azaltılmasından önceki %8,1'e kıyasla (3/37) (%95 CI: 1,7 - 21,9), başka bir intrakraniyal kanama (0/97) (%95 CI: 0,0-3,7) olmamıştır. Doz azaltılmasından önceki ve sonraki gözlenen insidansların güven aralığı sınırları örtüşmektedir.

Yaşı ≥ 75 olan hastalarda, farmako-invazif strateji ve primer PCI için primer etkililik bileşik sonlanım noktasının gözlenen insidansı şöyledir: Doz azaltılmasından önce 11/37'ye (%29,7) (%95 CI: 15,9-47,0) kıyasla 10/32 (%31,3) (%95 CI: 16,1 - 50,0), doz azaltılmasından sonra: 25/97'ye (%25,8) (%95 CI: 17,4-35,7) kıyasla 25/88 (%24,8) (%95 CI: 19,3-39,0). Her iki grupta da doz azaltılmasından önce ve sonraki gözlenen insidansların güven aralığı sınırları örtüşmektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Absorbsiyon:

Tenekteplaz intravenöz olarak uygulanan, plazminojeni aktive eden bir rekombinant proteindir. Akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda 30 mg tenekteplazın intravenöz bolus uygulamasını takiben,

başlangıçta tahmin edilen tenekteplaz plazma konsantrasyonu $6,45 \pm 3,60$ mikrogram/mL'dir (ortalama \pm standart sapma).

Dağılım:

Dağılıma fazı, 5 ila 50 mg aralığındaki dozların uygulanmasını takiben, toplam EAA (eğri altında kalan alan) değerinin $\%31 \pm \%22$ ila $\%69 \pm \%15$ 'ini (ortalama \pm standart sapma) temsil etmektedir. Dokuda dağılım 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. Vücutta ortalama kalış süresi yaklaşık 1 saattir ve kararlı durumdaki ortalama (\pm standart sapma) dağılım hacmi (V_{ss}) $6,3 \pm 2$ L ila 15 ± 7 L arasındadır.

Biyotransformasyon:

Tenekteplaz dolaşımından, 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 miyokard 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 $24 \pm 5,5$ (ortalama \pm standart sapma) dakikadır ve doğal t-PA'ninkinden 5 kat daha uzundur. Terminal yarı-ömürü 129 ± 87 dakika ve plazma klerensi 119 ± 49 ml/dakikadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

EAA (eğri altında kalan alan) değerine dayanan doz linearitesi analizleri, çalışılan doz aralığı olan 5-50 mg için tenekteplazın doğrusal olmayan farmakokinetik sergilediğini göstermektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığı:

Vücut ağırlığında artma, tenekteplaz klerensinde orta derecede bir artış ile, 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:

Tenekteplazın eliminasyonu karaciğer yoluyla olduğundan, renal fonksiyon bozukluğunun farmakokinetiği etkilemesi beklenmez. Bu, hayvan verileri ile de desteklenmiştir. Ancak, renal ve hepatik bozuklukların tenekteplaz farmakokinetiği üzerindeki etkileri insanlarda spesifik olarak araştırılmamıştır. Bu nedenle, hepatik ve şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda tenekteplaz dozunun ayarlanması konusunda bir kılavuz yoktur.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Sıçanlar, tavşanlar ve köpeklerde intravenöz tek doz uygulaması, sadece koagülasyon parametrelerinde doza bağımlı ve geri dönüşümlü değişikliklerle 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 antikörlerin gelişmesi ve anafaksi ile sonuçlanması nedeniyle iki hafta ile sınırlanmıştır.

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

İnsanlardaki endikasyon ve tek doz uygulaması göz önüne alınarak, üreme toksisitesi testleri, sadece bir embriyotoksosite çalışması şeklinde ve 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 genotoksosite 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

Toz:

L-arjinin

Fosforik asit

Polisorbat 20

Çözücü:

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

METALYSE dekstrozu infüzyon çözeltileriyle geçimsizdir.

Enjeksiyon çözeltilerine ya da infüzyon hattına başka hiçbir ilaç 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 kimyasal ve fiziksel stabiliteye sahip olduğu gösterilmiştir.

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

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Toz haldeki ürün ışıktan 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 (B2-42) gri kauçuk tıpa ve flip-off kapak ile birlikte, enjeksiyonluk çözelti için toz 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 Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

Hazırlama ve uygulama talimatları:

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

1. Hastanın ağırlığına göre uygun flakon büyüklüğünün seçildiğinden emin olunuz.

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 halen sağlam olup olmadığını kontrol ediniz.

3. Flakonun flip-off başlığını çıkarınız.

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

5. Enjektörün pistonunu, köpük oluşmasından kaçınmak amacıyla yavaşça iterek, enjeksiyonluk suyu flakon içine ekleyiniz.

6. Yavaşça döndürerek çözünmesini sağlayınız.

7. Sulandırılarak hazırlanmış olan çözelti, renksiz ile soluk sarı arasında, berrak bir çözeltidir. Sadece berrak olan ve partikül içermeyen çözeltiler kullanılmalıdır.

8. Çözeltinin hastaya uygulanmasından hemen önce, flakonu 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 içinde uygulanmalıdır. Dekstroz içeren bir hat içine uygulanmamalıdır.
12. Kalan kullanılmamış çözelti atılmalıdır.

Çözeltiyi hazırlama işlemi alternatif olarak, kutunun içinde 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: 12.02.2014

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ