

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

1 önceden doldurulmuş enjektör, 10 mL enjeksiyonluk su içerir.

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

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

Yardımcı maddeler:

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

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk toz içeren flakon.

Beyaz - beyazımsı renkte toz ve enjeksiyon solüsyonu için çözücü.

Sulandırılarak hazırlandıktan sonra renksiz ile soluk sarı arasında bir renkte, şeffaf ve berrak bir çözelti oluşur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

METALYSE® akut miyokard enfarktüsünün (AME) trombolitik tedavisi için endikedir. Tedavi, semptomların başlamasından sonra mümkün olduğu kadar çabuk başlatılmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

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

Hastanın vücut ağırlığı kategorisi (kg)	Tenekteplaz (U)	Tenekteplaz (mg)	Karşılık gelen hazırlanmış çözelti hacmi (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

Gerekli doz, 5 ile 10 saniye içerisinde, tek intravenöz bolus şeklinde uygulanmalıdır. Daha önceden var olan ve yalnızca %0.9 sodyum klorür enjeksiyonu için kullanılmış olan intravenöz hat, METALYSE® uygulaması için kullanılabilir. **Eğer bir intravenöz hat kullanılırsa, bu hat ilacın uygun şekilde dağılımını sağlamak için METALYSE® enjeksiyonundan sonra yıkanmalıdır.** METALYSE® dekstroz çözeltisi ile geçimsizdir.

METALYSE® ne aynı infüzyon flakonu, ne de aynı venöz hat içerisinde, heparin dahil, başka ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

Yardımcı tedavi

ST yükselmeli miyokard enfarktüsü olan hastaların tedavisine yönelik güncel uluslararası kılavuzlar doğrultusunda, yardımcı antitrombotik tedavi uygulaması önerilmektedir.

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

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

Uygulama şekli:

Kullanım ve işleme talimatları

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

1. Flakon başlığının sağlam olup olmadığını kontrol ediniz.
2. Flakonun flip-off başlığını çıkarınız.
3. Enjektörün ucundaki başlığı çıkarınız. Önceden doldurulmuş enjektörü daha sonra derhal flakon adaptörü üzerine vidalayınız ve flakon adaptörünün sivri çıkıntısını flakon tıpasının ortasına batırınız.
4. Enjektörün pistonunu, köpük oluşmasından kaçınmak amacıyla yavaşça iterek, enjeksiyonluk suyu flakon içerisine veriniz.
5. Yavaşça döndürerek çözünmesini sağlayınız.

6. Hazırlanmış olan çözelti, renksiz ile soluk sarı arasında, berrak bir çözeltilerdir. Sadece berrak olan ve partikül içermeyen çözeltiler kullanılmalıdır.
7. Çözeltinin hastaya verilmesinden hemen önce, flakonu halen bağlı durumdaki enjektör ile birlikte ters çevirerek, enjektörü flakonun altına getiriniz.
8. Hazırlanmış METALYSE® çözeltilerinin, hastanın ağırlığına göre gerekli olan hacmini enjektörün içine aktarınız.
9. Enjektörü flakon adaptöründen ayırınız.
10. METALYSE® hastaya, intravenöz olarak, 5 ile 10 saniye içerisinde verilmelidir. Dekstroz içeren bir i.v. hat içerisinde verilmemelidir.
11. Kullanılmadan kalan çözelti atılmalıdır.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyon bozukluğunun tenekte plaz aktivitesini etkilemesi beklenmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkinlik 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

Trombolitik tedavide kanama riski bulunmaktadır. Bu nedenle, METALYSE® aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Halen var olan ya da son 6 ay içerisindeki belirgin kanama bozukluğu; bilinen hemorajik diyatez,
- Halen, eş-zamanlı oral antikoagülan tedavisi almakta olan hastalar (INR >1.3)
- Herhangi bir merkez sinir sistemi harabiyeti öyküsü (örn. neoplazma, anevrizma, intrakraniyal ya da spinal cerrahi),
- Kontrol altında olmayan şiddetli arteriyel hipertansiyon,
- Önceki 2 ay içerisinde majör cerrahi girişim, parenkimal bir organdan biyopsi ya da önemli travma (bu şimdiki AME ile ilişkili herhangi bir travmayı da kapsar); yakınlarda geçirilmiş bir baş ya da kranyum travması,

- Önceki 2 hafta içerisinde uzun sürmüş (>2 dakika) ya da travmatik kardiyopulmoner resusitasyon,
- Karaciğer yetmezliği, siroz, portal hipertansiyon (özofagus varisleri) ve aktif hepatit dahil olmak üzere şiddetli karaciğer disfonksiyonu,
- Aktif peptik ülserasyon,
- Arteriyel anevrizma ve bilinen arteriyel veya venöz malformasyonlar,
- Kanama riskinde artış ile birlikte olan neoplazmalar,
- Akut perikardit ve/veya subakut bakteriyel endokardit,
- Akut pankreatit,
- Herhangi bir zamanda hemorajik inme ya da nereden kaynaklandığı bilinmeyen inme,
- Önceki 6 ay içerisinde iskemik inme ya da geçici iskemik atak (GİA),
- Etkin madde tenekteplaz'a ve yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- Demans.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

METALYSE[®], trombolitik tedavi konusunda deneyimli ve bu türlü bir uygulamayı izleyebilecek imkanları olan doktorlar tarafından reçete edilmelidir. Diğer trombolitiklerde olduğu gibi, METALYSE[®] kullanımında, standart resusitasyon gereçlerinin ve ilaçlarının bütün koşullarda bulundurulması önerilmektedir.

Kanama

METALYSE[®] tedavisinde en sık karşılaşılan komplikasyon kanamadır. Birlikte heparin antikoagülasyonunun kullanılması, kanamaya katkıda bulunabilir. METALYSE[®] tedavisi sırasında fibrin parçalandığı için, yakın dönemlerdeki ponksiyon yerlerinden kanamalar oluşabilir. Trombolitik tedavi bu nedenle, bütün muhtemel kanama bölgelerine özel bir dikkat gösterilmesini gerektirir (kateter konulması, arteriyel ve venöz ponksiyonlar, kesi ve iğne ponksiyonu sonrasındakiler dahil). METALYSE[®] tedavisi sırasında sert kateterlerin kullanılmasından, intramusküler enjeksiyonlardan ve hastanın gereksiz yere bir taraftan diğerine taşınmasından kaçınılmalıdır.

Ağır kanama ortaya çıktığında, özellikle de serebral hemoraji durumunda, eş-zamanlı heparin uygulamasına derhal son verilmelidir. Kanama başlangıcından önceki 4 saat içerisinde heparin verilmiş ise, protamin kullanılması düşünülmelidir. Bu konservatif önlemlere yanıt vermeyen az sayıdaki hastada, transfüzyon ürünlerinin dikkatle irdelenerek kullanılması endike olabilir. Kriyopresipitat, taze donmuş plazma ve trombosit transfüzyonları düşünülmeli ve her uygulama sonrasında klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri yinelenmelidir. Kriyopresipitat infüzyonunda arzu edilen hedef fibrinojen düzeyi 1 g/L'dir. Aynı zamanda antifibrinolitik ajanlar da düşünülmelidir.

Aşağıdaki tabloların varlığında, potansiyel kanama riskleri ile beklenen yararlar arasındaki dengenin belirlenmesi için, METALYSE[®] tedavisi uygulaması dikkatle değerlendirilmelidir:

- Sistolik kan basıncı >160 mm Hg
- Yakınlarda geçirilmiş gastrointestinal veya genitoüriner kanama (son 10 gün içerisinde)
- Yakınlarda (son 2 gün içerisinde) yapıldığı bilinen herhangi bir intramusküler enjeksiyon
- İleri yaş (75 yaş üzeri)
- Düşük vücut ağırlığı (60 kg'ın altında)
- Serebrovasküler hastalık

Aritmiler

Koroner tromboliz, reperfüzyon ile ilişkili aritmiye yol açabilir. METALYSE® uygulaması sırasında bradikardi ve/veya ventriküler taşiaritmiler için antiaritmik tedavi araçları (pacemaker, defibrilatör) bulunmalıdır.

Gliko-Protein IIb/IIIa antagonistleri

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

Trombo-embolizm

METALYSE® kullanımı, sol kalpte trombüsü olan, örn., mitral stenoz ya da atriyal fibrillasyonlu hastalarda trombotik olay riskini arttırabilir.

Aşırı duyarlılık / Tekrar kullanım

Tedaviden sonra, tenekteplaz molekülüne karşı kalıcı bir antikor oluşumu gözlenmemiştir. Ancak METALYSE®'in tekrar kullanılmasına ilişkin deneyim bulunmamaktadır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

METALYSE® ve AME 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, AME hastalarında sıklıkla kullanılan ve METALYSE® ile birlikte uygulanan ilaçlarla, klinik olarak önemli bir etkileşim ortaya çıkarılmamıştır.

Koagülasyonu etkileyen ya da trombosit fonksiyonlarını değiştiren ilaçlar, METALYSE® tedavisinden önce, tedavi sırasında veya tedaviden sonra, kanama riskini arttırabilirler.

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 METALYSE® kullanımına yönelik deneyim bulunmamaktadır. Gebelik esnasında miyokard enfarktüsü durumunda tedavinin yararı, olası risklere karşı değerlendirilmelidir.

Laktasyon dönemi: Tenekteplazın süte geçip geçmediği bilinmemektedir.

Üreme yeteneği / Fertilite: Hayvanlarda fertilite üzerinde çalışma yapılmamıştır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Yeterli çalışma mevcut değildir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Diğer trombolitik ajanlar ile olduğu gibi hemoraji, METALYSE® kullanımıyla ilişkili en yaygın istenmeyen etkidir. Herhangi bir bölgede ya da vücut boşluğunda hemoraji ortaya çıkabilir ve yaşamı tehdit edici durumlar, kalıcı maluliyet veya ölüm ile sonuçlanabilir.

Trombolitik tedaviyle ilişkili hemorajinin tipi, iki genel kategoriye ayrılabilir:

- Normal olarak enjeksiyon yerlerinde görülen yüzeysel kanamalar,
- Herhangi bir bölgede ya da vücut boşluğunda iç kanamalar.

İntrakranyal hemorajiye, somnolans, afazi, hemiparezi, konvülsiyonlar gibi nörolojik semptomlar eşlik edebilir.

Aşağıda belirtilen sıklıklar, miyokard enfarktüsü nedeniyle METALYSE® ile tedavi edilen 8,258 hastayı kapsayan bir klinik araştırmada ortaya çıkan olaylar temelinde verilmektedir.

Kolesterol kristal embolizasyonunun sınıflaması, Boehringer-Ingelheim'in desteklediği en büyük klinik araştırma olan ve 14,000'den fazla hastanın tedavi edildiği bir çalışmada ilişkili hiçbir olgu görülmeysi gerçeğine dayanmaktadır.

Sıklık dereceleri şu şekildedir: 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 veriler ile hareket edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: İntrakranyal hemoraji (serebral hemoraji, serebral hematoma, hemorajik inme, inmede hemorajik transformasyon, intrakranyal hematoma, subaraknoid hemoraji)

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Gözde kanama

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: METALYSE® kullanımıyla zamansal olarak yakından ilişkili reperfüzyon aritmileri ortaya çıkmaktadır (asistoli, akselere idiyoventriküler aritmi, aritmi, ekstrasistoller, atriyal fibrillasyon, atriyoventriküler blok I° - tam 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: Hemoperikard

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Kanama

Seyrek: Embolizm (trombotik embolizasyon)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

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, ürogenital kanalda kanama gibi)

Genel bozukluklar ve uygulama yerine özgü tablolar

Yaygın: Normal olarak ponksiyon yerlerinde ya da harabiyete uğramış kan damarlarında oluşan yüzeysel kanamalar

İncelemeler

Seyrek: Kan basıncında düşme

Bilinmiyor: Vücut ısısında artış

Yaralanmalar, zehirlenmeler ve prosedürel komplikasyonlar

Bilinmiyor: Yağ embolizasyonu (kolesterol kristal embolizasyonu); tutulan organlara ilişkin sonuçlara yol açabilir

Cerrahi ve tıbbi prosedürler

Yaygın: Tam kan transfüzyonu

Diğer trombolitik ajanlarda olduğu gibi, miyokard enfarktüsünün ya da trombolitik uygulamasının sekeli olarak aşağıdaki olaylar bildirilmiştir:

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

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

Yaygın olmayan: Kardiyak arrest, mitral yetmezliği, perikard efüzyonu, venöz tromboz, kalp tamponadı, miyokard rüptürü

Seyrek: 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).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antitrombotik ajanlar
ATC kodu: B01A D11

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.

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 her hangi bir antikor oluşumu saptanmamıştır.

Faz I ve II anjiyografik çalışmalardaki damar açıklığı verileri AME geçirmekte olan hastalarda, tek bir 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), 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. Altı saatten daha geç tedavi edilen 475 hastada, 30 günlük mortalite (%4.3'e karşı %9.6), inme (%0.4'e karşı %3.3) ve intrakranyal hemorajiye (%0'a karşı %1.7) ilişkin olarak, tenekteplaz lehine sayısal farklılıklar gözlenmiştir.

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 düşüktür ve bu daha uzun bir yarı-ömür ile sonuçlanır.

Eliminasyon:

Akut miyokard enfarktüsli hastalarda tek intravenöz bolus halinde tenekteplaz enjeksiyonundan sonra, tenekteplaz antijeni plazmadan bifazik eliminasyon gösterir. Terapötik doz aralığında, tenekteplaz klirensi 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 klirensi 119 ± 49 mL/dk'dır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Özel veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığı:

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

Böbrek ve karaciğer yetmezliği:

Tenekteplazın eliminasyonu karaciğer yoluyla olduğu için, böbrek fonksiyon bozukluğunun tenekteplaz farmakokinetiğini etkilemesi beklenmemektedir. Bu durum aynı zamanda hayvan verileri ile de desteklenmektedir. Ancak böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluklarının insanlarda tenekteplaz farmakokinetiği üzerindeki etkileri, özel olarak araştırılmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlar, tavşanlar ve köpeklerde intravenöz tek doz uygulaması, sadece koagülasyon parametrelerinde doza bağımlı, 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 doğruladı, ancak çalışma süresi, insan proteini tenekteplaza karşı antikörlerin gelişmesi ve anaflaksi 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 hayli yüksek dozlar ile ortaya çıkmıştır.

İnsanlardaki endikasyon ve tek doz uygulaması gözönüne alınarak, üreme toksisitesi testleri, duyarlı bir tür olarak, sadece tavşanlarda yapılmıştır. Tekrarlı doz uygulaması kanamaya yol açmış ve anne hayvanlarda sekonder mortaliteye neden olmuştur. Az sayıda olguda abortus ve

fötusun rezorpsiyonu oluşmuştur. Bu etkiler, tek doz tenekteplaz uygulamasından sonra görülmemiştir.

Karsinojenik potansiyel, mutajenisite, ya da fertilité üzerindeki etkilerin incelendiği hayvan çalışmaları yürütölmemiştir.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

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

6.2 Geçimsizlikler

METALYSE® dekstrozu çözeltileri ile geçimsizdir.

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

6.3 Raf ömrü

Satışa hazır ambalajın raf ömrü: 24 ay.

Hazırlanmış çözeltili

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

Mikrobiyolojik açıdan, ürün hazırlandıktan sonra derhal kullanılmalıdır. Eğer derhal kullanılmaz ise, kullanımdan önceki kullanım-içi saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve normal olarak 2-8 °C'de 24 saat ve 30 °C'de 8 saatten daha uzun olmamalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C'nin üzerinde bulundurmuyunuz.

Işıktan korumak için karton kutusunun içinde saklayınız.

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

6.5 Ambalajın niteliđi 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.

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

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Temmuz, 2006