

1. ชื่อผลิตภัณฑ์

เมตาไลส์® 25 มก. ผงยาสำหรับทำละลายเพื่อใช้ฉีด

2. ส่วนประกอบและปริมาณตัวยาสําคัญ

ใน 1 ขวด มีตัวยา

Tenecteplase 5,000 ยูนิต (25 มก.)

สารละลายที่ผสมแล้ว 1 มล. มีตัวยา tenecteplase 1,000 ยูนิต (5 มก.)

ความแรงของ tenecteplase คิดเป็นยูนิตโดยอ้างอิงจากสารมาตรฐานของยา tenecteplase โดยเฉพาะ และไม่สามารถเทียบได้กับหน่วยยูนิตที่ใช้ในสารละลายลิ่มเลือดชนิดอื่นๆ

สำหรับรายการตัวยาไม่สำคัญอื่น โปรดดูที่หัวข้อ 6.1

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

ผงยาสำหรับทำละลายเพื่อใช้ฉีด

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้

เมตาไลส์ 25 มก. มีข้อบ่งใช้ในผู้ใหญ่ ในการรักษาเพื่อละลายลิ่มเลือดที่อุดตันในโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลัน (acute ischaemic stroke) ภายในระยะเวลา 4.5 ชั่วโมงหลังจากมีอาการ และ ตัดความเป็นไปได้ของการเกิดโรคเลือดออกในกะโหลกศีรษะ (intracranial haemorrhage) แล้ว

4.2 ขนาดยาและวิธีการให้ยา

การรักษาเพื่อละลายลิ่มเลือดที่อุดตันในโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลัน (acute ischaemic stroke)

ควรให้ยา เมตาไลส์ 25 มก. ในการรักษาเร็วให้ที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ และไม่ช้ากว่า 4.5 ชั่วโมงหลังจากมีอาการ และ ตัดความเป็นไปได้ของการเกิดโรคเลือดออกในกะโหลกศีรษะ (intracranial haemorrhage) โดยใช้วิธี imaging techniques ที่เหมาะสม (ดูหัวข้อ 4.4 ค่าเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการให้ยา) ผลการรักษาจะขึ้นอยู่กับเวลาที่ให้ยา ดังนั้น การให้การรักษารวดเร็วเท่าใดก็จะยิ่งเพิ่มความน่าจะเป็นที่จะได้ผลการรักษาที่น่าพอใจ

ควรให้ยา เมตาไลส์ 25 มก. โดยคิดตามน้ำหนักตัว โดยขนาดยาสูงสุดสำหรับการให้ยา Tenecteplase ต่อครั้ง คือ 5,000 ยูนิต (25 มก.)

ควรมีการประเมิน ประโยชน์และความเสี่ยง จากการรักษาด้วยยา Tenecteplase อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีน้ำหนัก 50 กิโลกรัม หรือน้อยกว่า เนื่องจากยังมีข้อมูลที่จำกัด

สามารถคำนวณปริมาณของยาที่ต้องใช้ เพื่อให้ได้รับขนาดยาที่ถูกต้อง ได้จากตารางต่อไปนี้ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1

น้ำหนักตัวของผู้ป่วย (กิโลกรัม)	ยา Tenecteplase (ยูนิต)	ยา Tenecteplase (มิลลิกรัม)	ปริมาณของสารละลายที่ผสมแล้ว ที่ต้องใช้ (มิลลิลิตร)
< 60	3,000	15.0	3.0
≥ 60 ถึง < 70	3,500	17.5	3.5
≥ 70 ถึง < 80	4,000	20.0	4.0
≥ 80 ถึง < 90	4,500	22.5	4.5
≥ 90	5,000	25.0	5.0

ยาที่ใช้ร่วมในการรักษา

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาอย่างเพียงพอถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของวิธีการให้ยา ร่วมกับยา heparin หรือ ยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดเช่น acetylsalicylic acid ภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย ยา เมทาโลส 25 มก. ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงการให้ยา heparin (แบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ) หรือ ยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดเช่น acetylsalicylic acid ภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังได้รับการรักษาด้วยยาเมทาโลส 25 มก. เนื่องจาก ความเสี่ยงในการเกิดอาการเลือดออกที่เพิ่มมากขึ้น หากมีความจำเป็นต้องให้ heparin เนื่องจากข้อบ่งใช้อื่น ขนาดของ heparin ไม่ควรมากกว่า 10,000 IU ต่อวันและให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

วิธีการบริหารยา

ควรให้สารละลายที่ผสมแล้วทางหลอดเลือดดำ และควรใช้ยาทันทีหลังการผสม

ให้ฉีดขนาดของยาที่ต้องการใช้เข้าหลอดเลือดดำแบบ bolus ครั้งเดียวภายในเวลา 5 ถึง 10 วินาที

คำแนะนำในการใช้

ควรละลายผงยาโดยการเติมน้ำกลั่นปราศจากเชื้อสำหรับฉีด ในปริมาณที่เหมาะสมลงในขวดที่บรรจุผงยาเมทาโลส 25 มก. สำหรับทำละลายเพื่อใช้ฉีด โดยใช้เข็มและกระบอกฉีดยา (ไม่ได้รวมอยู่ในบรรจุภัณฑ์ของยา)

1. นำฝาครอบจุกขวดยาออก
2. ดูดน้ำกลั่นปราศจากเชื้อสำหรับฉีดปริมาณ 5 มล. ลงในกระบอกฉีดยา และ เจาะบริเวณส่วนกลางของจุกขวดยาด้วยเข็มฉีดยา
3. เติมน้ำกลั่นทั้งหมดลงในขวดยาโดยการค่อยๆ กดลูกสูบของกระบอกฉีดยาซ้ำๆ เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดฟอง
4. คงกระบอกฉีดยาไว้กับขวดยาและผสมยาในลักษณะหมุนวนเป็นวงกลมอย่างเบาๆ
5. ยาที่ผสมแล้วจะมีลักษณะใส ไม่มีสีหรือมีสีเหลืองอ่อนๆ สารละลายที่จะใช้ต้องใสปราศจากผงเท่านั้น
6. เมื่อจะบริหารยาต้องคว่ำปากขวดยาที่ยังมีกระบอกฉีดยาปักติดอยู่ลง เพื่อให้กระบอกฉีดยาอยู่ใต้ขวดยา

7. ดูดสารละลายยา เมทาไลด์ 25 มก. ที่ผสมแล้วเข้าระบบอกซิดยาให้ได้ปริมาณที่เหมาะสม โดยคิดตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วย (ดูตารางที่ 1)
8. ถ้าจะให้ยาเมทาไลด์ 25 มก. ทางสายน้ำเกลือที่มีอยู่ก่อนแล้วจะต้องเป็นสายน้ำเกลือที่ให้สารละลายที่เป็น 0.9% sodium chloride เท่านั้น ไม่ควรผสมเมทาไลด์ 25 มก. ร่วมกับยาอื่นๆ ไม่ว่าจะในขวดยาเดียวกัน หรือทางสายน้ำเกลือเดียวกัน (ไม่ยกเว้นแม้แต่การให้ร่วมกับ heparin)
9. ควรให้ยาเมทาไลด์ 25 มก. โดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำในครั้งเดียว โดยใช้เวลาประมาณ 5 ถึง 10 วินาที และไม่ควรให้ในสายน้ำเกลือที่มีสารละลายของน้ำตาลเดกซ์โทรส (dextrose) เนื่องจากยาเมทาไลด์ มีความไม่เข้ากันกับสารละลายเดกซ์โทรส
10. ควรมีการไล่สายน้ำเกลือ (การ Flush) ภายหลังการให้ยาเมทาไลด์ 25 มก. เพื่อให้การนำส่งยาครบถ้วน
11. น้ำยาที่เหลือให้ทิ้งไป

4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้เมทาไลด์ 25 มก. ในภาวะดังต่อไปนี้

- ผู้ป่วยมีภาวะแพ้ตัวยาสำคัญ teneceplase, gentamicin (ซึ่งเป็นสารตกค้างจากขบวนการผลิตที่พบในปริมาณเล็กน้อย) หรือส่วนประกอบอื่นในตำรับ
- ในสถานการณ์ที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก (bleeding) เช่น
 - กำลังมีปัญหาเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญในปัจจุบันหรือภายใน 6 เดือนที่ผ่านมา หรือมีภาวะเป็นโรคเลือดออกง่าย (haemorrhagic diathesis)
 - มีประวัติระบบประสาทส่วนกลางได้รับความเสียหาย (เช่น การเกิดเนื้องอก, หลอดเลือดในสมองโป่งพอง, ได้รับการผ่าตัดในกะโหลกหรือกระดูกสันหลัง)
 - ความดันโลหิตสูงชนิดรุนแรงและยังควบคุมไม่ได้
 - เคยได้รับการกู้ชีพแบบ prolonged or traumatic cardiopulmonary resuscitation (เป็นเวลานานกว่า 2 นาที) ภายใน 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา
 - การทำงานของตับผิดปกติอย่างรุนแรง รวมทั้งตับวาย ตับแข็ง ความดันโลหิตในหลอดเลือดตบสูง (หลอดอาหารมีเส้นเลือดโป่งพอง) และตับอักเสบที่กำลังมีอาการ
 - มีแผลที่กระเพาะอาหารและกำลังมีอาการ
 - ภาวะเส้นเลือดแดงโป่งพอง และภาวะที่เส้นเลือดแดง/เส้นเลือดดำเชื่อมต่อกันอย่างผิดปกติ
 - เนื้องอกที่มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเกิดเลือดออก
 - ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบเฉียบพลัน และ/หรือ ภาวะติดเชื้อแบคทีเรียที่เยื่อหุ้มหัวใจแบบกึ่งเฉียบพลัน
 - ภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน
 - ภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันที่ปราศจากความผิดปกติทางระบบประสาท (acute ischaemic stroke without disabling neurological deficit)

- มีประวัติหรือหลักฐานหรือสงสัย ว่ามีภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะ ซึ่งรวมไปถึงภาวะเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมอง (subarachnoid haemorrhage)
- ผู้ป่วยกำลังได้รับยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ที่มีประสิทธิภาพ (ค่า INR มากกว่า 1.7) (โปรดดูหัวข้อ 4.4 “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา”, หัวข้อย่อย “อาการเลือดออก”)

4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

ควรเลือกผลิตภัณฑ์ยา Tenecteplase อย่างระมัดระวังและเหมาะสมในแต่ละข้อบ่งใช้ ผลิตภัณฑ์ยาเมตาไลส์ 25 มก. มีข้อบ่งใช้ในโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันเท่านั้น

เมตาไลส์ 8,000 ยูนิต (40 มก.) มีข้อบ่งใช้ในโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายแบบเฉียบพลันเท่านั้น

เมตาไลส์ 25 มก. ควรถูกส่งจ่ายโดยแพทย์ที่มีประสบการณ์ในการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด มีสถานที่และอุปกรณ์ในการติดตามผลการใช้ยาดังกล่าว อย่างไรก็ตามนี้ไม่ได้เป็นการห้ามไม่ให้ใช้ยา เมตาไลส์ 25 มก. ในการรักษาจนถึงโรงพยาบาล เช่นเดียวกับยาละลายลิ่มเลือดอื่นๆ แนะนำให้มีอุปกรณ์และยาปฏิชีวนะตามมาตรฐานในทุกกรณีเมื่อต้องการรักษาด้วยยาเมตาไลส์ 25 มก.

การรักษาต้องกระทำภายใต้การมีส่วนร่วมของแพทย์ที่ได้รับการอบรมและมีความชำนาญทางด้านระบบประสาทเป็นอย่างดี สำหรับการพิสูจน์ข้อบ่งใช้ในการรักษา อาจพิจารณาใช้วิธีวินิจฉัยระยะไกล (remote diagnostic measures) ตามความเหมาะสม (โปรดดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา, การรักษาเพื่อละลายลิ่มเลือดที่อุดตันในโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลัน (acute ischaemic stroke))

การติดตามการใช้ผลิตภัณฑ์ยาในผู้ป่วย

เพื่อความสามารถในการตรวจสอบผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่ใช้ในผู้ป่วย ควรมีการระบุชื่อการค้าและรุ่นการผลิตสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ลงในเวชระเบียนของผู้ป่วยให้ชัดเจน

อาการเลือดออก

อาการแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยที่สุดเมื่อให้การรักษาด้วยยาเมตาไลส์ 25 มก. คืออาการเลือดออก โดยเมื่อให้ร่วมกับยาอื่นที่มีผลต่อการแข็งตัวของเลือดหรือมีผลต่อการทำงานของเกล็ดเลือด (เช่นยา heparin) อาจยิ่งส่งผลทำให้เลือดออกเพิ่มมากขึ้น (ดูหัวข้อ 4.3 ข้อห้ามใช้)

เนื่องจาก fibrin ถูกสลายระหว่างการรักษาด้วยยาเมตาไลส์ 25 มก. จึงอาจทำให้เกิดอาการเลือดออกขึ้นอีกบริเวณที่ผิวหนังมีการถูกเข็มเจาะ ดังนั้นการรักษาโดยการละลายลิ่มเลือดจะต้องมีความระมัดระวังต่อทุกบริเวณที่อาจมีเลือดออกได้ (รวมถึงบริเวณที่ใส่สายสวนต่างๆ รอยเจาะที่หลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ บริเวณที่ทำ cutdown และรอยเข็มเจาะ) ควรหลีกเลี่ยงการใช้สายสวนชนิดแข็ง การฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ และการใช้อุปกรณ์ที่ไม่จำเป็นกับผู้ป่วยขณะได้รับการรักษาด้วยยาเมตาไลส์ 25 มก.

ถ้ามีอาการเลือดออกที่เป็นอันตราย (serious bleeding) โดยเฉพาะเลือดออกในสมอง ต้องหยุด heparin ที่ให้ร่วมด้วยทันที อาจพิจารณาให้ protamine ต้านฤทธิ์ของ heparin ในกรณีที่ได้รับ heparin ภายใน 4 ชั่วโมง ก่อนเริ่มมีอาการเลือดออก ในผู้ป่วยบางรายที่ไม่ตอบสนองต่อวิธีการนี้ อาจพิจารณาเลือกใช้ transfusion products ที่เหมาะสม เช่น Cryoprecipitate, fresh frozen plasma และ platelets โดยต้องติดตามผลการรักษาทางคลินิกและทางห้องปฏิบัติการซ้ำทุกครั้งที่ทำให้การรักษา โดยการให้ Cryoprecipitate infusion มีเป้าหมายเพื่อให้ระดับ fibrinogen อยู่ที่ 1 กรัม/ลิตร และ อาจพิจารณาใช้สารต้านการละลาย fibrin (antifibrinolytic agents) เพิ่มเติม

ควรต้องมีการประเมินการเข้ายาเมตาไลต์อย่างรอบคอบระหว่างประโยชน์ที่ได้กับความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก โดยเฉพาะผู้ป่วยต่อไปนี้

- น้ำหนักตัวน้อยกว่า 60 กก.
- ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (oral anticoagulant): อาจพิจารณาให้เมตาไลต์เมื่อมีการตรวจสอบอย่างเหมาะสมถึงผลของการป้องกันการแข็งตัวของเลือดของผลิตภัณฑ์ที่ใช้ว่าไม่มีผลทางคลินิกที่เกี่ยวข้อง
- เพิ่งได้รับการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ หรือ ได้รับบาดเจ็บเล็กน้อยในช่วงที่ผ่านมา (เช่น ได้รับการตัดชิ้นเนื้อเพื่อวินิจฉัย) มีการใช้เข็มเจาะบริเวณหลอดเลือดขนาดใหญ่ หรือ มีการนวดหัวใจเพื่อกู้ชีพ (cardiac massage for resuscitation)

ทั้งนี้ภาวะเลือดออกในสมอง (intracerebral haemorrhage) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด (ประมาณ 19% ของผู้ป่วย) อย่างไรก็ตามภาวะดังกล่าวไม่ได้ไม่เพิ่มอัตราการป่วยและอัตราการเสียชีวิตโดยรวม

การเข้ายาเมตาไลต์ในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันอาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะ โดยเฉพาะในสถานการณ์ดังต่อไปนี้

- มีความเสี่ยงสูงในการเกิดอาการเลือดออกจากทุกสาเหตุ รวมถึงภาวะที่ระบุในหัวข้อ 4.3 ข้อห้ามใช้
- เริ่มให้การรักษาล่าช้าหลังจากเกิดอาการ (late time-to-treatment onset)
- ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา acetylsalicylic acid (ASA) มาก่อน อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง โดยเฉพาะถ้าให้การรักษาดด้วยยาเมตาไลต์ซ้ำออกไป
- เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยอายุน้อย ผู้ป่วยสูงอายุ (ที่มีอายุมากกว่า 80 ปี) มักมีผลลัพธ์จากการรักษาด้อยกว่า โดยไม่เกี่ยวข้องกับวิธีการรักษาและอาจมีความเสี่ยงที่จะมีเลือดออกในสมองเพิ่มขึ้นเมื่อได้รับการสลายลิ่มเลือด โดยทั่วไปแล้วการรักษาโดยการสลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยสูงอายุยังให้ประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น ควรมีการประเมินประโยชน์และความเสี่ยงเป็นรายบุคคลในการสลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันอย่างเฉียบพลัน

- ไม่ควรเริ่มให้การรักษาช้ากว่า 4.5 ชั่วโมงหลังจากมีอาการ เนื่องจากอัตราส่วนระหว่างประโยชน์และความเสี่ยงจากการรักษาจะลดลงเนื่องจาก
 - ประโยชน์จากการรักษาจะลดลงตามเวลาที่ผ่านไป
 - โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยา acetylsalicylic acid (ASA) มาก่อนจะมีอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น
 - มีความเสี่ยงของการเกิดอาการเลือดออกแบบมีอาการเพิ่มมากขึ้น

การแพ้ยา (Hypersensitivity)

ปฏิกิริยาการแพ้ยาแบบ immune-mediated hypersensitivity ซึ่งสัมพันธ์กับการให้ยา เมตาไลส์นั้นอาจมีสาเหตุจากตัวยาสำคัญ tenecteplase, gentamicin (ซึ่งเป็นสารตกค้างจากขบวนการผลิตที่พบในปริมาณเล็กน้อย) หรือส่วนประกอบอื่นๆ ในตำรับยา (โปรดดูหัวข้อ 4.3 ข้อห้ามใช้)

หลังการรักษา ไม่พบการเหนี่ยวนำให้เกิด antibody ต่อตัวโมเลกุลยา tenecteplase อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีประสบการณ์การให้ยา tenecteplase ซ้ำ

ทั้งนี้ยังพบความเสี่ยงในการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาที่ไม่ผ่านกลไกทางระบบภูมิคุ้มกันด้วย

อาการบวมชนิด Angio-oedema เป็นปฏิกิริยาการแพ้ยาที่พบรายงานบ่อยที่สุดจากการใช้ยา เมตาไลส์ ความเสี่ยงนี้อาจเพิ่มขึ้นจากการใช้ยาในข้อบ่งใช้โรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลัน และ/หรือ จากการให้ยาในการรักษาร่วมกับยากลุ่ม ACE inhibitors ควรมีการเฝ้าระวังการเกิดภาวะ angio-oedema ในระหว่างการรักษาด้วยยา เมตาไลส์ และ 24 ชั่วโมงภายหลังการให้ยา

ถ้ามีปฏิกิริยาการแพ้ยาที่รุนแรง (เช่น ภาวะบวมชนิด angio-oedema) เกิดขึ้น ควรหยุดการให้ยาและให้การรักษาที่เหมาะสมในทันทีซึ่งอาจรวมไปถึงการสอดท่อช่วยหายใจ

การตรวจติดตามความดันโลหิต

ควรต้องมีการรักษาภาวะ ความดันโลหิต systolic >180 มิลลิเมตรปรอท หรือ ความดันโลหิต diastolic >105 มิลลิเมตรปรอท หรือ มีภาวะความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้ อย่างรวดเร็วและมีประสิทธิภาพเพื่อลดความล่าช้าในการให้การรักษาด้วยการสลายลิ่มเลือด

จำเป็นต้องมีการตรวจติดตามความดันโลหิตเป็นเวลา 24 ชั่วโมงหลังได้รับการรักษาด้วยยา tenecteplase แนะนำให้รักษาด้วยยาลดความดันโลหิตชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำในกรณีที่ ความดันโลหิต systolic >180 มิลลิเมตรปรอท หรือ ความดันโลหิต diastolic >105 มิลลิเมตรปรอท

ผู้ป่วยกลุ่มพิเศษที่สัดส่วนประโยชน์ต่อความเสี่ยงลดลง

ประโยชน์ต่อความเสี่ยงในการรักษาจะลดลง ในผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันมาก่อน หรือผู้ป่วยที่มีภาวะเบาหวานที่ไม่สามารถควบคุมได้ อย่างไรก็ตามประโยชน์ต่อความเสี่ยงยังเป็นบวกอยู่ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ควรมีการประเมินประโยชน์ต่อความเสี่ยงของการให้ยาเมตาไลส์อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันที่มีภาวะดังต่อไปนี้

- มีอาการของโรคพัฒนาอย่างรวดเร็วก่อนที่จะเริ่มให้ยา
- มีอาการสมองขาดเลือดอย่างรุนแรง (extensive infarctions) (คะแนน NIHSS >25)
- มีอาการชักระหว่างที่เกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน
- มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดสมองอุดตันมาก่อน หรือ มีอาการบาดเจ็บที่หัวหรือกระดูกสันหลังอย่างรุนแรง หรือ ได้รับการผ่าตัดใหญ่ (เช่น ผ่าตัดหัวใจ ช่องอก ช่องท้อง หรือ กระดูก)
- มีค่า activated partial thromboplastin time (aPTT) สูง
- มีเกร็ดเลือดต่ำกว่า $100,000/\text{mm}^3$
- ภาวะความดันโลหิตสูงที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตชนิดออกฤทธิ์รุนแรงและรวดเร็ว ซึ่งทำให้ไม่สามารถลดระดับความดันโลหิตให้ต่ำกว่าเป้าหมายที่ 180/105 มิลลิเมตรปรอทได้
- มีระดับน้ำตาลกลูโคส $< 2.7 \text{ mmol/L}$ หรือ $> 22.2 \text{ mmol/L}$

ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันที่ได้รับการรักษาโดยการสลายลิ่มเลือดหลังจากเริ่มเกิดอาการช้า มีอายุมาก มีความรุนแรงของโรคสูงและมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงขณะรับตัวเข้ารักษาจะได้ประโยชน์จากการรักษาน้อยลง ในขณะที่โอกาสเกิดความพิการที่รุนแรงและเสียชีวิตหรือมีเลือดออกในกะโหลกแบบที่มีอาการ (symptomatic intracranial bleeding) เพิ่มขึ้น โดยไม่ขึ้นกับการรักษา

ภาวะสมองบวม

เมื่อมีเลือดกลับไปเลี้ยงสมองบริเวณที่ขาดเลือด อาจทำให้เนื้อสมองส่วนที่ตายเกิดการบวมได้

ผู้ป่วยเด็ก

ยังไม่มีข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาเมตาไลส์ในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี ดังนั้นไม่แนะนำให้ใช้ยาเมตาไลส์ในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปี

4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ

ยังไม่มีการศึกษาอย่างเป็นทางการเกี่ยวกับการใช้ยาเมตาไลส์ร่วมกับยาอื่น ๆ ที่มักใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลัน

ยาที่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของเลือดหรือการทำงานของเกร็ดเลือด

ความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกอาจเพิ่มขึ้น เมื่อใช้ยาที่มีผลต่อการแข็งตัวของเลือดหรือเปลี่ยนแปลงการทำงานของเกล็ดเลือด ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงการใช้อย่างดังกกล่าว ในช่วงเวลา 24 ชั่วโมงแรกหลังได้รับการรักษาโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันด้วยยาเมตาไลส์ โปรดดูหัวข้อ 4.3 ข้อห้ามใช้

ยากลุ่ม ACE inhibitors

การใช้ยาร่วมกับ ACE Inhibitors อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาแพ้ยา โปรดดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

ผลิตภัณฑ์ยาอื่น

จากข้อมูลการใช้ยา tenectiplase ในผู้ป่วยมากกว่า 2,000 ราย จากการศึกษาทางวิชาการแบบสุ่มที่มีการตีพิมพ์ไม่พบว่ายา Tenecteplase มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดอันตรายทางคลินิกเมื่อให้ร่วมกับยาอื่นๆ ที่มักใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลัน

4.6 การใช้ในสตรีมีครรภ์ สตรีระหว่างให้นมบุตร และผลต่อภาวะเจริญพันธุ์

สตรีมีครรภ์

ยังมีข้อมูลอย่างจำกัดเกี่ยวกับการใช้เมตาไลส์ในสตรีมีครรภ์

จากข้อมูลด้านที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (nonclinical studies) ของยา tenectiplase พบว่ามีรายงานการเกิดเลือดออกและตามมาด้วยการเสียชีวิตของแม่ซึ่งเป็นผลทางเภสัชวิทยาของยานี้ที่ทราบอยู่แล้ว และพบว่ามีจำนวนน้อยที่แท้งและมีการทำลาย (resorption) ของตัวอ่อน (เป็นผลที่พบเฉพาะในกรณีการให้ยาซ้ำ) ทั้งนี้ไม่พิจารณาว่ายา tenectiplase เป็นสารก่อการก่อรูป (teratogenic) (โปรดดูหัวข้อ 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก)

การใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่กำลังตั้งครรภ์ต้องประเมินถึงความเสี่ยงกับประโยชน์ที่จะได้รับโดยรอบคอบ

สตรีให้นมบุตร

ยังไม่ทราบว่า tenectiplase หลั่งออกทางน้ำนมของสตรีให้นมบุตรหรือไม่

ควรระมัดระวังการใช้ยาเมตาไลส์ในสตรีที่มีการให้นมบุตร และ ต้องมีการตัดสินใจว่าควรมีการหยุดให้นมบุตรหรือไม่ ในระหว่าง 24 ชั่วโมงแรกภายหลังได้รับยาเมตาไลส์

ภาวะเจริญพันธุ์

ยังไม่มีทั้งข้อมูลด้านการศึกษาทางคลินิก (clinical studies) และ ข้อมูลด้านที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (nonclinical studies) เกี่ยวกับภาวะเจริญพันธุ์ของยา tenectiplase (เมตาไลส์)

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักร

ไม่เกี่ยวข้อง

4.8 อาการไม่พึงประสงค์

เหมือนยาละลายลิ่มเลือดตัวอื่นๆ อาการเลือดออกเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดจากการใช้ยาเมตาไลส์ โดยการเลือดออกสามารถพบได้ในทุกส่วนของร่างกายและอาจทำให้เกิดสถานการณ์ที่เป็นอันตรายต่อชีวิต เกิดความพิการอย่างถาวร หรือ เสียชีวิตได้

การเกิดเลือดออกเนื่องมาจากการรักษาเพื่อละลายลิ่มเลือด สามารถแบ่งได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ

- การมีเลือดออกบริเวณผิวของร่างกาย โดยมากมักเกิดจากการเจาะเลือด
- การมีเลือดออกภายใน พบได้ในทุกส่วนของร่างกาย

การที่มีเลือดออกในสมอง อาจพบอาการผิดปกติของระบบประสาท เช่น ซึม สับสน ไข้ ความไม่ไหว อัมพาต ชัก

ยกเว้นอาการไม่พึงประสงค์หัวใจเต้นผิดจังหวะจากการที่มีเลือดกลับไปเลี้ยง (reperfusion arrhythmias) ที่พบในข้อบ่งชี้โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน และ ความถี่ของการเกิดเลือดออกในกะโหลกศีรษะที่พบในข้อบ่งชี้โรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลัน ข้อมูลด้านความปลอดภัยของยาเมตาไลส์ในข้อบ่งชี้โรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันมีความคล้ายคลึงกับในข้อบ่งชี้โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน อ้างอิงจากข้อมูลการศึกษาทางวิชาการทางคลินิกแบบสุ่มที่มีการตีพิมพ์ และข้อมูลจากการใช้ยาจริง (Real World Evidence)

รายการอาการไม่พึงประสงค์ที่พบ

ความผิดปกติในระบบภูมิคุ้มกัน (immune system)

- ปฏิกริยาแพ้ยา เช่น
 - มีผื่นแดง
 - ลมพิษ
 - หลอดลมหดรัดเกร็ง
 - กล้องเสียงบวม

ความผิดปกติในระบบประสาท

- เลือดออกในกะโหลกศีรษะ เช่น
 - เลือดออกในเนื้อสมอง
 - ก้อนเลือดในสมอง
 - อัมพาตจากเส้นเลือดในสมองแตก
 - ภาวะเลือดออกแทรกซ้อนในรอยโรคจากเส้นเลือดสมองอุดตัน
 - ก้อนเลือดในช่องกะโหลกศีรษะ

- เลือดออกใต้ชั้นเยื่อสมอง (subarachnoid haemorrhage)

ความผิดปกติที่ตา

- ภาวะเลือดออกที่ตา

ความผิดปกติที่หัวใจ

- มีเลือดออกในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ

ความผิดปกติของหลอดเลือด

- มีเลือดออก
- เกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด

ความผิดปกติของระบบหายใจ ทรวงอก และ ผนังกึ่งกลางช่องอก

- เลือดกำเดาไหล
- เลือดออกในปอด

ความผิดปกติในระบบทางเดินอาหาร

- ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร เช่น
 - เลือดออกในกระเพาะอาหาร
 - เลือดออกจากแผลในกระเพาะอาหาร
 - เลือดออกที่ส่วนปลายของลำไส้ใหญ่
 - อาเจียนเป็นเลือด
 - ถ่ายอุจจาระเป็นเลือด
 - เลือดออกในช่องปาก
- คลื่นไส้
- อาเจียน
- เลือดออกบริเวณช่องด้านหลังเยื่อช่องท้อง (retroperitoneal haemorrhage)
 - มีก้อนเลือดบริเวณช่องด้านหลังเยื่อช่องท้อง (retroperitoneal haematoma)

ความผิดปกติที่ผิวหนัง และชั้นใต้ผิวหนัง

- จำเลือดที่ผิวหนัง (ecchymosis)

ความผิดปกติที่ไตและทางเดินปัสสาวะ

- ภาวะเลือดออกผิดปกติในระบบทางเดินปัสสาวะ เช่น

- บัสสาวะเป็นเลือด
- เลือดออกในทางเดินปัสสาวะ

ความผิดปกติทั่วไปและบริเวณที่ฉีดยา

- มีเลือดออกบริเวณที่ฉีดยา
- มีเลือดออกบริเวณรอยแผลฉีดยา

ความผิดปกติจากการตรวจต่างๆ

- ความดันโลหิตลดลง
- อุณหภูมิของร่างกายสูงขึ้น

การบาดเจ็บ ความเป็นพิษ และภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา

- ภาวะหลอดเลือดอุดตันจากตะกอนไขมัน (fat embolism) ซึ่งอาจทำให้เกิดการเจ็บป่วยในอวัยวะส่วนนั้นๆ ตามมา

การรักษาด้วยการผ่าตัดหรือการให้ยา

- จำเป็นต้องให้เลือด

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

อาการ

กรณีที่ได้รับยาเกินขนาดอาจเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกเพิ่มมากขึ้น

การรักษา

ถ้ามีเลือดออกมากเป็นเวลานานและรุนแรง อาจพิจารณาให้สารเลือดทดแทน

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลุ่มเภสัชวิทยาบำบัด: Antithrombotic agents

ATC code: B01AD11

กลไกการออกฤทธิ์

Tenecteplase เป็น recombinant fibrin-specific plasminogen activator ซึ่งดัดแปลงมาจาก t-PA ธรรมชาติ โดยการเปลี่ยนแปลงที่โครงสร้างของโปรตีน 3 แห่ง Tenecteplase จะจับกับส่วนประกอบของ fibrin ในเลือดที่เกาะเป็นก้อนและจะเลือกเปลี่ยนเฉพาะ plasminogen ที่จับกับก้อนเลือดนั้นให้เป็น plasmin ซึ่งจะสลาย fibrin matrix ในก้อน

เลือด Tenecteplase มีความเฉพาะเจาะจงสูงต่อ fibrin และ มีความต้านทานต่อการกระตุ้นของ PAI-I (ซึ่งเป็น endogenous inhibitor) มากกว่า t-PA ธรรมชาติ

เภสัชพลศาสตร์

หลังการให้ยา Tenecteplase พบว่าการสร้าง plasmin ในร่างกายเพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นผลสืบเนื่องมาจากการที่ Tenecteplase ทำปฏิกิริยากับ α 2-antiplasmin (fluid-phase inhibitor of plasmin) ปฏิกริยามากหรือน้อยขึ้นกับขนาดของ Tenecteplase และสอดคล้องกับผลของการกระตุ้น plasminogen ตามที่คาดไว้ จากการศึกษาเปรียบเทียบในผู้ที่ได้รับการรักษาด้วย Tenecteplase ขนาดสูงสุด (10,000 ยูนิต หรือ 50 มก.) พบว่าระดับ fibrinogen และ plasminogen ลดลง 15% และ 25% ตามลำดับ ในขณะที่ผู้ที่ได้รับ alteplase พบว่า ระดับ fibrinogen และ plasminogen ลดลง 50% ไม่พบการสร้าง antibody ที่เวลา 30 วันหลังได้รับยา

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษา AcT

การศึกษา AcT (Alteplase Compared to Tenecteplase) เป็นการศึกษาควบคุมเชิงปฏิบัติลงทะเบียนแบบไปข้างหน้า มีการสุ่มกลุ่มตัวอย่างและเปิดฉลาก ศึกษาการให้ยา tenecteplase ทางหลอดเลือดดำ เปรียบเทียบกับการให้ยา alteplase ทางหลอดเลือดดำ เพื่อแสดงให้เห็นว่ายา tenecteplase ไม่ด้อยไปกว่ายา alteplase ในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดสมองอุดตันแบบเฉียบพลัน เมื่อให้ยาภายในเวลา 4.5 ชั่วโมงหลังจากมีอาการ หรือเข้าเงื่อนไขในการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำตามแนวทางการรักษาในปัจจุบัน โดยการศึกษาบรรลุผลลัพธ์หลักในการศึกษาในการแสดงให้เห็นผลทางคลินิกกว่ายา tenecteplase ในขนาด 0.25 มก./กก. (ขนาดยาสูงสุดที่ 25 มก.) ไม่ด้อยไปกว่ายา alteplase ในขนาด 0.9 มก./กก. (ขนาดยาสูงสุดที่ 90 มก.) มีผู้ป่วยจำนวน 296 ราย จาก 802 ราย (36.9%) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา Tenecteplase และ 266 ราย จาก 765 ราย (34.8%) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา alteplase ได้คะแนน mRS อยู่ระหว่าง 0-1 ณ วันที่ 90 ถึง วันที่ 120 (ค่า unadjusted risk difference คือ 2.1% [95% CI -2.6 ถึง 6.9] ซึ่งแสดงให้เห็นถึงความไม่ด้อยกว่า, ค่า threshold คือ -5%) ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยที่สำคัญที่พบคือ ภาวะเลือดออกในสมองแบบมีอาการแสดง ภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้น และ ภาวะเลือดออกนอกกะโหลกศีรษะที่จำเป็นต้องได้รับการให้เลือด โดยเหตุการณ์เหล่านี้พบภายใน 24 ชั่วโมง หลังการให้ยาละลายลิ่มเลือด และ ผลลัพธ์เกี่ยวกับอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุที่เวลา 90 วัน

ไม่พบความแตกต่างที่สำคัญในอัตราการเกิดภาวะเลือดออกในสมองแบบมีอาการแสดงที่เวลา 24 ชั่วโมง, ไม่พบความแตกต่างของอัตราการเกิดภาวะเลือดออกในสมองที่พบจากการทำ imaging (ประเมินโดยไม่ทราบอาการแสดงของผู้ป่วยและการรักษาที่ได้รับ) ระหว่างยาทั้งสองกลุ่มและอัตราการเกิดเลือดคั่งบริเวณเนื้อสมองชนิดที่ 2 ที่พบจากการทำ imaging (imaging-defined rates of type 2 parenchymal haematoma) (การเกิดเลือดคั่งที่กินบริเวณ \geq 30% ของเนื้อสมองที่ขาดเลือดและมี mass effect ที่ชัดเจน) มีความคล้ายคลึงกับอัตราการเกิดภาวะเลือดออกในสมองแบบมีอาการแสดงที่พบในการศึกษานี้, ไม่พบความแตกต่างที่ชัดเจนของอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุที่เวลา

90 วันภายหลังให้การรักษา, พบภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้น และ อาการเลือดออกส่วนรอบนอกของร่างกาย (peripheral bleeding) จำนวนน้อยและมีคล้ายคลึงกันระหว่างยาทั้งสองกลุ่ม (โปรดดูตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 อธิบายผลการของผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยที่สำคัญที่พบในกลุ่มที่ได้รับยา tenecteplase และ alteplase

	กลุ่มที่ได้รับ Tenecteplase	กลุ่มที่ได้รับ Alteplase	ความแตกต่าง ของความเสียง (95% CI)
ภาวะเลือดออกในสมองแบบมีอาการแสดงในเวลา 24 ชั่วโมง	27/800 (3.4%)	24/763 (3.2%)	0.2 (-1.5 ถึง 2.0)
ภาวะเลือดออกในสมองที่พบจากการทำ imaging	154/800 (19.3%)	157/763 (20.6%)	-1.3 (-5.3 ถึง 2.6)
ภาวะเลือดออกนอกกะโหลกศีรษะที่จำเป็นต้องได้รับการให้เลือด	6/800 (0.8%)	6/763 (0.8%)	0.0 (-0.9 ถึง 0.8)
การเสียชีวิตภายในเวลา 90 วันหลังการสุ่มได้รับยา	122/796 (15.3%)	117/758 (15.4%)	-0.1 (-3.7 ถึง 3.5)
ภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้น	9/800 (1.1%)	9/763 (1.2%)	-0.1 (-1.1 ถึง 1.0)
การเกิดเลือดคั่งบริเวณเนื้อสมองชนิดที่ 2 ที่พบจากการทำ imaging (imaging-defined rates of type 2 parenchymal haematoma) (การเกิดเลือดคั่งที่กินบริเวณ $\geq 30\%$ ของเนื้อสมองที่ขาดเลือดและมี mass effect ที่ชัดเจน)	21/800 (2.6%)	18/763 (2.4%)	0.3 (-1.3 ถึง 1.8)

การศึกษา EXTEND-IA TNK

การศึกษา EXTEND-IA TNK เป็นการศึกษาเพื่อประเมินว่ายา tenecteplase ไม่ด้อยไปกว่ายา alteplase ในการทำให้เลือดกลับไปถึงสมองส่วนที่ขาดเลือด (reperfusion) เมื่อมีการทำ initial angiogram ในผู้ป่วยที่มีแผนที่จะทำการรักษาด้วยวิธี endovascular therapy เมื่อให้ยาภายใน 4.5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการของโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน ที่มีการอุดตันของเส้นเลือดแดง internal carotid, basilar หรือ middle cerebral และ เข้าเกณฑ์ที่สามารถทำการรักษาด้วยวิธี thrombectomy ได้ จะถูกสุ่มให้ได้รับยา tenecteplase ในขนาด 0.25 มก./กก. หรือ alteplase ในขนาด 0.9 มก./กก. ภายในเวลา 4.5 ชั่วโมงหลังมีอาการแสดง โดยมีผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มจำนวน 101 ราย ผลลัพธ์หลักที่ทำการศึกษาคือ การทำให้เลือดกลับไปถึงสมองส่วนที่ขาดเลือด (reperfusion) มากกว่า 50% หรือ ไม่พบก้อนเลือดที่สามารถนำออกมาได้ในตอนที่มีการทำ initial angiogram เพื่อประเมินอาการ มี

การทดสอบความไม่ด้อยกว่าและตามด้วยการทดสอบความเหนือกว่าของยา tenecteplase และมีผลลัพธ์รองคือ คะแนน mRS ที่เวลา 90 วัน

พบว่าผู้ป่วยที่บรรลุผลลัพธ์หลักในการทดสอบจำนวน 22% ในกลุ่มที่ได้รับยา Tenecteplase เทียบกับ 10% ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา alteplase (incidence difference คือ 12%, 95% CI 2, 21; incidence ratio คือ 2.2, 95% CI 1.1, 4.4; $p=0.002$ สำหรับความไม่ด้อยกว่า, $p=0.03$ สำหรับความเหนือกว่า)

จากการวิเคราะห์เชิงลำดับ (ordinal analysis) ของคะแนน mRS (modified Ranking Scale) ที่เวลา 90 วัน พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Tenecteplase มีค่ามัธยฐานของคะแนนเท่ากับ 2 (พิสัยระหว่างควอไทล์ คือ 0 ถึง 3) ซึ่งแสดงให้เห็นถึงการทำงานของร่างกายที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase ซึ่งค่ามัธยฐานของคะแนนเท่ากับ 3 (พิสัยระหว่างควอไทล์ คือ 1 ถึง 5) (common odds ratio คือ 1.7, 95% CI 1.0 ถึง 2.8; $p=0.04$)

ที่เวลา 90 วัน ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเกี่ยวกับอุบัติการณ์ของการฟื้นฟูการทำงานของร่างกายให้อยู่ในสภาพดูแลตัวเองได้ (recovery to independent function) (คะแนน modified Ranking Scale อยู่ที่ 0-2 หรือ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของร่างกายจากค่าเริ่มต้น) โดยมีผู้ป่วยจำนวน 65 ราย จาก 101 ราย (64%) ในกลุ่มที่ได้รับยา tenecteplase และ 52 ราย จาก 101 ราย (51%) ในกลุ่มที่ได้รับยา alteplase ที่ได้รับผลลัพธ์ดังกล่าว (adjusted incidence ratio คือ 1.2; 95% CI 1.0 ถึง 1.5; $p=0.06$, adjusted odds ratio คือ 1.8; 95% CI 1.0 ถึง 3.4; $p=0.06$)

สัดส่วนของผู้ที่มีคะแนน mRS อยู่ระหว่าง 0-1 ที่เวลา 90 วัน ในกลุ่มที่ได้รับยา Tenecteplase คือ 51% และ ในกลุ่มที่ได้รับยา alteplase คือ 42% ($p=0.23$)

พบภาวะเลือดออกในสมองแบบมีอาการแสดง (sICH) ประมาณ 1% ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม มีผู้ป่วย 10 รายเสียชีวิต (10%) ในกลุ่มที่ได้รับยา Tenecteplase และมีผู้ป่วย 18 รายเสียชีวิต (18%) ในกลุ่มที่ได้รับยา alteplase ทั้งนี้ไม่มีนัยสำคัญจากการเสียชีวิตดังกล่าวจากการวิเคราะห์ด้วยวิธี pre-specified logistic-regression analysis โดยการเสียชีวิตส่วนใหญ่มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดความก้าวหน้าของโรคหลอดเลือดสมอง (progression of major stroke) (9 รายในกลุ่มที่ได้รับยา tenecteplase และ 14 รายในกลุ่มที่ได้รับยา alteplase) จากการศึกษาค้นคว้าข้อมูลด้านความปลอดภัยของยา tenecteplase ในขนาด 0.25 มก./กก. มีความคล้ายคลึงกับยา alteplase ในขนาด 0.9 มก./กก.

การศึกษา EXTEND-IA TNK Part 2

การศึกษา EXTEND-IA TNK Part 2 เป็นการศึกษาเพื่อประเมินการให้ยา tenecteplase ในขนาด 0.4 มก./กก. เทียบกับยา tenecteplase ในขนาด 0.25 มก./กก. ถึงผลและความปลอดภัยในการทำให้เลือดกลับไปเลี้ยงสมองส่วนที่ขาดเลือด (reperfusion) ก่อนการทำการรักษาด้วยวิธี endovascular thrombectomy ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีการอุดตันของหลอดเลือดขนาดใหญ่ (Large Vessel Occlusion (LVO) ischaemic stroke)

ผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาเป็นผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคหลอดเลือดสมองที่มีการอุดตันของเส้นเลือดแดง intracranial internal carotid, basilar หรือ middle cerebral มีอาการแสดงเกิดขึ้นภายในเวลา 4.5 ชั่วโมง และเข้าเกณฑ์มาตรฐานที่สามารถรักษาด้วยวิธีการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำได้ โดยผู้ป่วยถูกสุ่มให้ได้รับยา Tenecteplase ในขนาด 0.25 มก./กก. หรือ 0.4 มก./กก. (อัตราส่วน 1:1) ผลลัพธ์หลักที่ศึกษาคือการทำให้อัตราการเสียชีวิตส่วนที่ขาดเลือด (reperfusion) มากกว่า 50% ก่อนเริ่มทำการรักษาด้วยวิธี thrombectomy เป็นการประเมินแบบปกปิด หลากโดยการลงความเห็นของแพทย์รังสีร่วมรักษาระบบประสาท (neuroradiologists) จำนวน 2 ราย

มีผู้ป่วยที่ได้รับผลลัพธ์เลือดกลับไปเลี้ยงสมองส่วนที่ขาดเลือดจากการอุดตันของเส้นเลือด (reperfusion) มากกว่า 50% จำนวน 29 รายจาก 150 ราย (19.3%) ในกลุ่มที่ได้รับยา tenecteplase ในขนาด 0.4 มก./กก. และ 29 รายจาก 150 ราย (19.3%) ในกลุ่มที่ได้รับยา tenecteplase ในขนาด 0.25 มก./กก. (unadjusted risk difference, 0.0% [95% CI -8.9%, 8.9%], adjusted risk ratio (RR), 1.03 [95% CI 0.66, 1.61]; p=0.89)

ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในผลลัพธ์รอง 4 อย่างเกี่ยวกับการทำงานของร่างกาย หรือ การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ ในกลุ่มที่ได้รับยา Tenecteplase ในขนาด 0.4 มก./กก. และ tenecteplase ในขนาด 0.25 มก./กก. (26 ราย [17%]) เทียบกับกับ 22 ราย [15%]), unadjusted risk difference, 2.7% [95% CI -5.6%, 11.0%])

พบภาวะเลือดออกในสมองแบบมีอาการแสดง (sICH) จำนวน 7 ราย (4.7%) ในกลุ่มที่ได้รับยา tenecteplase ขนาด 0.4 มก./กก. และ 2 ราย (1.3%) ในกลุ่มที่ได้รับยา tenecteplase ขนาด 0.25 มก./กก. (unadjusted risk difference, 3.3% [95% CI, -0.5, 7.2]; risk ratio [RR], 3.50 [95% CI 0.74, 16.62]; p=0.12) พบการเสียชีวิตจำนวน 26 ราย (17%) ในกลุ่มที่ได้รับยา tenecteplase ขนาด 0.4 มก./กก. และ 22 ราย (15%) ในกลุ่มที่ได้รับยา tenecteplase ขนาด 0.25 มก./กก. (adjusted RR, 1.27 [95% CI 0.77, 2.11]; p=0.35)

ข้อมูลจากการใช้ยาจริง (Real World Evidence)

มีการศึกษาการใช้ยาจริง (non-interventional studies) เปรียบเทียบการใช้ยา Tenecteplase (0.25 มก./กก.) กับยา alteplase (0.9 มก./กก.) เมื่อให้ยาภายใน 4.5 ชั่วโมงภายหลังมีอาการแสดงในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลัน โดยมีการอุดตันของหลอดเลือดสมองขนาดใหญ่ (Large Vessel Occlusion (LVO)) ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ โดยการศึกษาเหล่านี้รายงานค่า adjusted estimates (หรือ propensity score matched estimates) จากผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันจำนวนมากกว่า 2,900 ราย (จากหลายการศึกษาที่มีการใช้ยา Tenecteplase ในผู้ป่วยมากกว่า 100 ราย) และรายงานผลที่สอดคล้องกันเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา Tenecteplase ที่เป็นบวกเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยา alteplase ทางหลอดเลือดดำ โดยผลลัพธ์หลักที่ทำการศึกษาประกอบไปด้วย ผลลัพธ์เกี่ยวกับการทำงานของร่างกาย (คะแนน mRS ที่เวลา 3 เดือน) อัตราการเสียชีวิตโดยรวม ภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะและภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะแบบมีอาการแสดง อัตราการเกิดอาการบวมชนิด angioedema เวลาที่ผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลจนได้รับยาละลายลิ่มเลือด (door-to-needle time) เวลาที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลจนถึงเวลาที่ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล (door-in-door out time) เวลาที่ผู้ป่วยได้รับ

การตรวจด้วยวิธี imaging technique ถึงเวลาที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด (imaging-to-thrombolysis time) เวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาละลายลิ่มเลือดจนถึงเวลาที่ได้รับการรักษาด้วย endovascular therapy (thrombolysis-to-puncture time) และ เวลาที่ผู้ป่วยแสดงอาการของโรคจนถึงเวลาที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด (onset-to-needle time)

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึมและการกระจายยา

Tenecteplase เป็น recombinant protein ใช้ทางหลอดเลือดเพื่อกระตุ้น plasminogen หลังจากผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (acute myocardial infarction) ได้รับ Tenecteplase IV bolus ขนาด 30 มก. ความเข้มข้นของ Tenecteplase ในพลาสมาเริ่มต้นประมาณ 6.45 ± 3.60 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (mean \pm SD) การกระจายตัวของยาหลังจากได้รับยาในขนาด 5-50 มก. คิดเป็น $31\% \pm 22\%$ ถึง $69\% \pm 15\%$ (mean \pm SD) ของค่าพื้นที่ใต้เส้นโค้ง (AUC) ทั้งหมด

ข้อมูลการกระจายตัวได้จากการศึกษาในหนูใหญ่โดยใช้ radioactively labelled tenecteplase ซึ่งพบการกระจายตัวของยาไปยังตับมากที่สุด ยังไม่ทราบว่า Tenecteplase จับกับโปรตีนในพลาสมาหรือไม่อย่างไร ค่าเฉลี่ยของเวลาที่ยาอยู่ในร่างกาย (mean residence time : MRT) คือประมาณ 1 ชั่วโมง และปริมาตรการกระจายตัวเฉลี่ย (\pm SD) ที่ steady state (Vss) อยู่ในช่วงระหว่าง 6.3 ± 2 ลิตร ถึง 15 ± 7 ลิตร

เมตาบอลิซึม

Tenecteplase ถูกกำจัดจากกระแสเลือดโดยการจับกับ specific receptor ที่ตับซึ่งจะถูกเปลี่ยนแปลงเป็นเปปไทด์ขนาดเล็กๆ ซึ่งการจับกับ receptor ที่ตับนี้จะน้อยกว่าเมื่อเทียบกับ t-PA ธรรมชาติเป็นผลให้ยามีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวขึ้น

การขจัดยา

ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน เมื่อฉีด Tenecteplase เข้าหลอดเลือดครั้งเดียวแบบ bolus พบการกำจัด Tenecteplase antigen จากพลาสมาเป็นแบบ biphasic เมื่อให้ในขนาดรักษาค่า clearance ของ Tenecteplase จะไม่ขึ้นกับขนาดยา มีค่าครึ่งชีวิตเริ่มแรกเป็น 24 ± 5.5 นาที (mean \pm SD) ซึ่งยาวกว่าของ t-PA ธรรมชาติ 5 เท่า ค่าครึ่งชีวิตช่วงท้ายคือ 129 ± 87 นาที และ plasma clearance เป็น 119 ± 49 มล./นาที

ผู้ที่น้ำหนักตัวมากจะมีค่า clearance เพิ่มขึ้นแบบปานกลาง ผู้สูงอายุจะมีค่า clearance ลดลงเล็กน้อย ผู้หญิงจะมีค่า clearance น้อยกว่าผู้ชาย ซึ่งอธิบายได้จากการที่โดยทั่วไปแล้วผู้หญิงจะมีน้ำหนักตัวน้อยกว่าผู้ชาย

Linearity/Non-Linearity

การวิเคราะห์หา dose linearity จากค่าพื้นที่ใต้เส้นโค้ง (AUC) ของ Tenecteplase พบว่าเป็นแบบ non-linear pharmacokinetics ในขนาดยาที่ใช้ในการศึกษาคือระหว่าง 5-50 มก.

ประชากรกลุ่มพิเศษ

ผู้ป่วยไตและไตบกพร่อง

ไม่คาดว่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาเมตาไลสจะเปลี่ยนแปลงไปในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องเนื่องจาก Tenecteplase ถูกขับออกทางไต ซึ่งมีข้อมูลในสัตว์ทดลองสนับสนุน อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์ของยา tenecteplase ในผู้ที่มีการทำงานของไตและไตบกพร่องในมนุษย์โดยเฉพาะ

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

เมื่อให้ยาทางหลอดเลือดครั้งเดียวในหนูใหญ่ กระต่าย และสุนัข พบแต่การเปลี่ยนแปลงของค่าต่างๆ ที่ใช้วัดการแข็งตัวของเลือด และการเปลี่ยนแปลงนี้ขึ้นกับขนาดยาและกลับเป็นปกติได้ โดยพบมีเลือดไหลเฉพาะบริเวณที่ฉีดยา ซึ่งเป็นผลทางเภสัชพลศาสตร์ของ Tenecteplase การศึกษาความเป็นพิษ จากการให้ยาหลายครั้งในหนูใหญ่และสุนัขก็ให้ผลสนับสนุนการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวข้างต้นเช่นกัน แต่ระยะเวลาในการศึกษาจำกัดเพียง 2 สัปดาห์ เนื่องจากมีการสร้าง antibody ขึ้นต่อต้าน Tenecteplase ซึ่งเป็นโปรตีนในมนุษย์ ทำให้เกิดการแพ้แบบ anaphylaxis

ข้อมูลความปลอดภัยที่ศึกษาในลิง (cynomolgus monkeys) แสดงให้เห็นว่าความดันเลือดลดลงตามด้วยมีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจเล็กน้อย ซึ่งเกิดขึ้นในขนาดใช้ที่สูงกว่าเมื่อใช้ทางคลินิก

การทดสอบความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์กระทำในกระต่ายซึ่งเป็นสัตว์ที่มีความไวต่อการทดสอบนี้ โดยคำนึงถึงข้อบ่งชี้ในคนที่ให้ยาครั้งเดียว พบว่า Tenecteplase ไม่มีผลต่อการพัฒนาของตัวอ่อนในครรภ์ (teratogenicity) แต่ถ้าให้ยาซ้ำจะเกิดเลือดไหลและตามด้วยการเสียชีวิตของแม่ มีน้อยรายที่แท้งและมีการทำลาย (resorption) ของตัวอ่อน ซึ่งทั้งหมดนี้จะไม่พบเมื่อให้ยาครั้งเดียว

ไม่คาดว่ายาในกลุ่มที่เป็น recombinant proteins จะมีผล mutagenicity และ carcinogenicity จึงไม่จำเป็นต้องทดสอบความเป็นพิษต่อหน่วยถ่ายทอดกรรมพันธุ์และการก่อมะเร็ง

ไม่พบการระคายเคืองที่หลอดเลือดหลังจากฉีด Tenecteplase (ในรูปแบบสูตรยาสุดท้าย) เข้าหลอดเลือดดำ หลอดเลือดแดง หรือรอบๆหลอดเลือดดำ

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

Arginine

Phosphoric acid

Polysorbate 20

Gentamicin (ซึ่งเป็นสารตกค้างจากขบวนการผลิตที่พบในปริมาณเล็กน้อย)

6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ยาเมตาไลส มีความไม่เข้ากันกับสารละลายเด็กซ์โตส

6.3 อายุของยา

ขวดยาที่ยังไม่ได้เปิด

อายุยา 3 ปี

สารละลายที่ผสมแล้ว

สารละลายที่ได้จากการผสมแสดงให้เห็นว่าสามารถคงสภาพได้เป็นเวลา 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 2-8°C และเป็นเวลา 8 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 30°C

เมื่อพิจารณาทางด้านจุลชีววิทยา น้ำยาที่เตรียมเสร็จแล้วควรต้องใช้ทันที แต่ถ้าไม่ใช้ทันทีผู้ใช้จะต้องคอยดูแลระยะเวลาในการเก็บและสภาพก่อนการใช้ซึ่งปกติไม่ควรเกิน 24 ชั่วโมง ที่ 2-8°C และไม่เกิน 8 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 30°C

6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

เก็บยาไว้ในที่อุณหภูมิไม่เกิน 30°C เก็บภาชนะบรรจุยาไว้ในกล่องยาเพื่อป้องกันแสง

6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

ขวดแก้ว Type I borosilicate สี ขนาด 10 มิลลิตร ปิดด้วยจุกยางชนิดเคลือบ และ ฝาอลูมิเนียม (aluminium crimp cap) แต่ละขวดบรรจุตัวยา Tenecteplase 25 มก.

7. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท เบริงเกอร์ อินเทลไฮม์ (ไทย) จำกัด

8. เลขทะเบียนตำรับยา

1C 16/67 (NB)

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา/วันที่มีการต่ออายุทะเบียนตำรับยา

วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา: 12 มิถุนายน 2567

วันที่มีการต่ออายุทะเบียนตำรับยาล่าสุด: -

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

12 มิถุนายน 2567