

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metalyse 8 000 U injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 8 000 yksikköä (40 mg) tenekteplaasia.

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 8 ml liuotinta.

1 ml käyttövalmista liuosta sisältää 1 000 U (5 mg) tenekteplaasia.

Tenekteplaasin voimakkuus ilmaistaan yksikköinä (U) käyttäen viitestandardia, joka on spesifinen tenekteplaasille eikä ole verrattavissa yksiköihin, joita käytetään muiden trombolyyttien yhteydessä.

Tenekteplaasi on fibriinispesifinen plasminogeenin aktivaattori, joka tuotetaan kiinalaisen hamsterin munasarjasolulinjassa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten .

Injektiokuiva-aine on valkoinen tai kellertävä.

Liuotin on kirkas ja väritön.

Käyttövalmis liuos on kirkas ja väritön tai hiukan kellertävä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Metalyse on tarkoitettu aikuisille epäillyn sydäninfarktin, johon liittyy jatkuva ST-nousu tai äskettäinen vasemman puolen haarakatkos, trombolyysiin. Hoito aloitetaan 6 tunnin sisällä akuutin sydäninfarktin oireiden ilmaantumisesta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Metalyse-hoitoa saavat määrätä ainoastaan trombolyysihoitoon perehtyneet lääkärit, joilla on käytettävissään hoidon seurantaan tarvittavat tilat ja välineet.

Metalyse-hoito pitää aloittaa niin pian kuin mahdollista oireiden ilmaantumisesta.

Metalyse annetaan potilaan painon perusteella, ja maksimiannos on 10 000 U (50 mg tenekteplaasia). Oikean annoksen antamiseksi tarvittava määrä voidaan laskea seuraavasta kaaviosta:

Potilaan painoryhmä (kg)	Tenekteplaasi (U)	Tenekteplaasi (mg)	Valmiin liuoksen määrä (ml)
< 60	6 000	30	6
≥ 60 - < 70	7 000	35	7
≥ 70 - < 80	8 000	40	8
≥ 80 - < 90	9 000	45	9
≥ 90	10 000	50	10

Tarkemmat tiedot ks. kohta 6.6: Erityiset varoitimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Iäkkäät (≥ 75 vuotta)

Metalyse-valmistetta on annettava varoen iäkkäille (≥ 75 vuotta) suurentuneen verenvuotoriskin takia (ks. tietoa verenvuodosta kohdasta 4.4 ja STREAM-tutkimuksesta kohdasta 5.1).

Pediatriset potilaat

Metalyse-valmisteen turvallisuutta ja tehoa (alle 18-vuotiaiden) lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Tarvittava annos tulee antaa kerralla laskimoboluksena noin 10 sekunnissa.

Jo avattua laskimoyhteyttä käytetään Metalyse-antoon vain jos kyseessä on natriumkloridi-infuusio 9 mg/ml (0,9 %). Metalyse on yhteensopimaton glukoosiliuoksen kanssa.

Injektionesteeseen ei saa lisätä muita lääkkeitä.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Muu hoito

Antitromboottista lisähoitoa verihiutaleiden estäjillä ja antikoagulanteilla tulisi antaa nykyisten asiaankuuluvien hoitosuosituksen mukaisesti ST-nousuinfarktipotilaille. Sepelvaltimotoimenpide, ks. kohta 4.4.

Fraktioimatonta hepariinia ja enoksapariinatriumia on käytetty antitromboottisena lisähoitona kliinisissä tutkimuksissa Metalyse-kanssa.

Asetyylihalisyylilihappolääkitys tulisi aloittaa mahdollisimman pian oireiden alkamisen jälkeen ja sitä pitäisi jatkaa elinikäisenä hoitona ellei sen käyttö ole vasta-aiheista.

4.3 Vasta-aiheet

Metalyse-valmistetta ei pidä antaa potilaille, jotka ovat saaneet anafylaktisen (eli henkeä uhkaavan) reaktion jollekin aineosalle (eli tenekteplaasille tai jollekin apuaineelle) tai gentamisiinille (hyvin pieni jäämä valmistusprosessista). Jos Metalyse-hoito kuitenkin katsotaan tarpeelliseksi, elvytystilojen ja -välineiden on oltava tarvittaessa välittömästi saatavilla.

Lisäksi Metalyse on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa, koska trombolyyssihoitoon liittyy lisääntynyt vuotoriski:

- Merkittävä vuotohäiriö joko samanaikaisesti tai viimeisen 6 kuukauden aikana.
- Tehokas suun kautta otettava antikoagulanttihoito, esim. varfariinatrium (INR > 1,3), (ks. kohta 4.4, alakohta Verenvuoto)
- Aiempi keskushermostovaurio (esim. kasvain, aneurysma, aivo- tai selkäydinleikkaus)

- Tiedossa oleva verenvuototaipumus
- Vaikea hoitamaton hypertensio
- Suurehko leikkaus, parenkyyimielimen biopsia tai merkittävä trauma viimeisen 2 kuukauden aikana (myös nykyiseen infarktiin liittyvä trauma)
- Tuore pään tai kallon vamma
- Pitkäaikainen kardiopulmonaalinen elvytys (> 2 minuuttia) viimeisen 2 viikon aikana.
- Akuutti perikardiitti ja/tai subakuutti bakteeriendokardiitti
- Akuutti haimatulehdus
- Vaikea maksan toimintahäiriö kuten maksan vajaatoiminta, maksakirroosi, kohonnut porttilaskimopaine (ruokatorven laskimolaajentumat) ja aktiivinen hepatiitti.
- Aktiivinen peptinen haava
- Valtimoaneurysma ja tiedossa oleva valtimo/laskimoepämuodostuma
- Neoplasma, johon liittyy suurentunut vuotoriski
- Aiempi aivohalvaus, johon on liittynyt verenvuotoa tai aivohalvaus, jonka syntyä ei tunneta
- Aiempi iskeeminen aivohalvaus tai ohimenevä iskeeminen kohtaus viimeisen 6 kuukauden aikana
- Dementia

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sepelvaltimotoimenpide

Jos primaarinen perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI) on suunniteltu toteutettavan nykyisten asianmukaisten hoitosuosituksen mukaisesti, tenekteplasia (ks. kohta 5.1 ASSENT-4-tutkimus) ei saa antaa.

Potilaat, joille ei tehdä hoitosuosituksen mukaisesti primaarista PCI:tä tunnin kuluessa, ja jotka saavat tenekteplasia primaarisena sepelvaltimoiden rekanalisaatiohoitona, on siirrettävä viipymättä paikkaan, jossa voidaan tehdä sepelvaltimoiden angiografia ja oikea-aikainen lisäsepelvaltimotoimenpide 6–24 tunnin kuluessa tai aiemmin, jos se on lääketieteellisesti aiheellista (ks. kohta 5.1 STREAM-tutkimus).

Verenvuoto

Verenvuoto on tenekteplasioiden aikana yleisimmin esiintynyt komplikaatio. Samanaikainen hepariini-antikoagulaatiohoito saattaa myötävaikuttaa verenvuotoon. Kun fibriiniä liuotetaan tenekteplasioiden aikana, vuotoa saattaa esiintyä tuoreessa pistokohdassa. Tästä syystä trombolyyttisen hoidon yhteydessä on huolellisesti tarkkailtava kaikkia mahdollisia verenvuotokohtia (esim. katetrien sisäänpanokohdat, valtimoiden ja laskimoiden pistokohdat, suoniviilto- ja neulan pistoskohdat). Joustamattomien katetrien ja samoin lihaksensisäisten injektioiden käyttämistä ja potilaan tarpeetonta käsittelyä pitää välttää tenekteplasioiden aikana.

Tenekteplasiin käyttöön liittyvät yleisimmät haittavaikutukset ovat pistoskohdan verenvuoto ja satunnaisesti urogenitaalinen ja ienten verenvuoto.

Jos esiintyy vakavaa vuotoa, erityisesti aivoverenvuotoa, käynnissä oleva hepariinin anto pitää lopettaa heti. Protamiinin antoa tulee harkita, jos hepariinia on annettu neljän tunnin sisällä ennen vuodon alkamista. Niille harvoille potilaille, jotka eivät reagoi näihin konservatiivisiin toimenpiteisiin, verensiirtovalmisteiden harkittu käyttö saattaa olla tarpeen. Kryopresipitaatin, tuoreen jäädytetyn plasman ja verihiutaleiden siirtoa tulee harkita, ja niiden tarve pitää arvioida uudelleen kliinisesti ja laboratoriokokein jokaisen antokerran jälkeen. Kryopresipitaatti-infusion yhteydessä fibrinogeenin tavoitetaso on 1 g/l. Antifibrinolyttiset aineet tulevat kyseeseen viimeisenä vaihtoehtona. Seuraavissa tilanteissa tenekteplasioiden riski saattaa olla suurentunut ja sen suhde odotettavissa olevaan hyötyyn tulee punnita:

- Systolinen verenpaine > 160 mmHg
- Aivoverisuonisairaus

- Tuore maha-suolikanavan tai urogenitaalinen vuoto (viimeksi kuluneina 10 päivänä)
- Sydämen vasemman puoliskon verihyytymän suuri todennäköisyys, esim. mitraalistennoosi ja eteisvärinä
- Äskettäin (viimeisten 2 päivän aikana) saatu lihaksensisäinen injektio
- Iäkkäät potilaat eli yli 75-vuotiaat
- Alhainen kehon paino < 60 kg
- Suun kautta otettavia antikoagulantteja saavat potilaat: Metalysen käyttöä voidaan harkita, kun jäännösvaikutus on epätodennäköinen annostelun tai viimeisen antikoagulanttiannoksen ottamisesta kuluneen ajan perusteella ja jos kyseisten valmisteiden asianmukaiset antikoagulaatioaktiivisuustutkimukset osoittavat, että koagulaatiojärjestelmään ei kohdistu kliinisesti merkittävää vaikutusta (esim. K-vitamiiniantagonisteilla INR ≤ 1,3 tai muita suun kautta otettavia antikoagulantteja koskevat muut olennaiset koetulokset ovat viitealueen ylärajan alapuolella).

Rytmihäiriöt

Koronaaritrombolyysi saattaa aiheuttaa rytmihäiriöitä, jotka liittyvät reperfuusioon. Bradykardian ja/tai ventrikulaarisen takyarytmian varalta on suositeltavaa pitää antiarytmistä hoitoa (tahdistin, rytminsiirtolaite) saatavilla tenekteplaasia annettaessa.

GPIIb/IIIa antagonistit

Samanaikainen GPIIb/IIIa-antagonistien käyttö lisää vuotoriskiä.

Yliherkkyys/Toistuva annostelu

Tenekteplaasimolekyylille ei ole todettu pysyvää vasta-ainemuodostusta hoidon jälkeen.

Tenekteplaasin toistuvasta annostelusta ei kuitenkaan ole systemaattista kokemusta. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa tenekteplaasia henkilöille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä (muu kuin anafylaktinen reaktio) vaikuttavalle aineelle, apuaineille tai gentamisiinille (jäämä valmistusprosessista).

Jos anafylaktoidinen reaktio tapahtuu, injisointi pitää keskeyttää välittömästi ja aloittaa tarvittava hoito. Joka tapauksessa tenekteplaasia ei saa aloittaa uudelleen ennen hemostaattisten tekijöiden, kuten fibrinogeenin, plasminogeenin ja α 2-antiplasmiinin arviointia.

Pediatriset potilaat

Metalysen käyttöä lapsille (alle 18-vuotiaille) ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia tenekteplaasin ja akuutissa sydäninfarktissa yleisesti käytettävien lääkevalmisteiden välillä ei ole tehty. Kuitenkaan faasi I, II ja III vaiheen tutkimuksien, joissa tenekteplaasilla hoidettiin yli 12 000 sydäninfarktipotilasta, seurantatiedoissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia infarktipotilaiden yleisesti käyttämien lääkevalmisteiden sekä samanaikaisesti käytetyn tenekteplaasin kanssa.

Hyytymistekijöihin tai trombosyyttien toimintaan vaikuttavat lääkevalmisteet (esim. tiklopidiini, klopidogreeli, LMWH eli fraktioitu hepariini) voivat lisätä vuotoriskiä ennen tenekteplaasihoitoa, sen aikana tai sen jälkeen.

Samanaikainen GPIIb/IIIa-antagonistien käyttö lisää vuotoriskiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja Metalysen käytöstä raskaana oleville naisille.

Tenekteplaasia koskevien ei-kliinisten tietojen mukaan emoilla on havaittu vaikuttavan aineen tunnetusta farmakologisesta vaikutuksesta johtuvaa verenvuotoa ja sekundaarista kuolleisuutta ja muutamassa tapauksessa keskenmeno ja sikiön resorptio (vaikutuksia on havaittu vain toistuvien annosten yhteydessä). Tenekteplaasin ei katsota olevan teratogeeninen (ks. kohta 5.3).

Hoidosta koituvaa hyötyä on verrattava raskauden aikaisen sydäninfarktin mahdollisiin riskeihin.

Imetys

Tenekteplaasin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Ensimmäisten 24 tunnin aikana trombolyyttisen hoidon jälkeen erittyvä äidinmaito pitää heittää pois.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia kliinisiä tietoja ja ei-kliinisiä tutkimuksia ei ole saatavilla tenekteplaasin (Metalysen) osalta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Verenvuoto on erittäin yleinen tenekteplaasin käyttöön liittyvä haittavaikutus. Verenvuoto on pääosin tyypiltään pinnallista pistoskohdassa. Mustelmia esiintyy yleisesti, mutta se ei yleensä edellytä erityisiä toimenpiteitä. Kuolemantapauksia ja pysyvää vammautumista on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet aivohalvauksen (kallonsisäinen verenvuoto mukaanlukien) ja jonkun muun vakavan vuotohäiriön.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Alla luetellut haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden ja elinjärjestelmien mukaisesti. Yleisyys on määriteltä käyttäen seuraavaa tapaa: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Taulukossa 1 esitetään haittavaikutusten yleisyys

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	
Harvinainen	Anafylaktoidinen reaktio (ihottuma, nokkosihottuma, keuhkoputkien supistuminen ja nieluturvotus mukaan lukien)
Hermosto	
Melko harvinainen	Kallonsisäinen verenvuoto (kuten aivoverenvuoto, verenpurkauma aivoissa, aivohalvaus johon liittyy verenvuoto, verenvuotoinen aivohalvaus, kallonsisäinen verenpurkauma, subaraknoidaalinen verenvuoto) siihen liittyvät oireet kuten uneliaisuus, afasia, hemipareesi ja kouristukset mukaan lukien
Silmät	
Melko harvinainen	Silmäverenvuoto
Sydän	
Melko harvinainen	Reperfuusioarytmioita (kuten asystolia, nopeutettu idioventrikulaarinen rytmihäiriö, rytmihäiriö, lisälyönnit, eteisvärinä, eteis-kammiokatkos ensimmäisen asteen katkoksesta täydelliseen katkokseen, bradykardia, takykardia, kammiorytmihäiriö, kammiovärinä, kammiotakykardia) ilmenee läheisessä ajallisessa suhteessa tenekteplaasihoitoon. Reperfuusioarytmiat voivat johtaa sydämenpysähdykseen ja olla hengenvaarallisia ja saattavat vaatia tavanomaisia antiarytmisia hoitoja.
Harvinainen	Sydänpussin verenvuoto
Verisuonisto	
Hyvin yleinen	Verenvuoto
Harvinainen	Embolisaatio (tromboottinen embolisaatio)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen	Nenäverenvuoto
Harvinainen	Keuhkoverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Mahasuolikanavan verenvuoto (kuten mahaverenvuoto, mahahaavaverenvuoto, verenvuoto peräsuolesta, verioksenus, veriripuli, suuverenvuoto)
Melko harvinainen	Vatsakalvontakainen verenvuoto (kuten vatsakalvontakainen verenpurkauma)
Tuntematon	Pahoinvointi, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudος	
Yleinen	Mustelmat
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen	Virts- ja sukupuolielimien verenvuoto (kuten hematuria, virtsatien verenvuoto)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Injektiokohdan verenvuoto, pistoskohdan verenvuoto
Tutkimukset	
Harvinainen	Verenpaineen lasku
Tuntematon	Ruumiinlämmön nousu

Vammat ja myrkytykset	
Tuntematon	Rasvaembolisaatio, joka voi johtaa vastaaviin seurauksiin kohde-elimissä

Kuten muillakin trombolyyttisillä aineilla, sydäninfarktin ja/tai trombolyytishoidon seurauksena on raportoitu seuraavia tapahtumia:

- hyvin yleinen: hypotensio, sydämen lyöntitiheyden ja rytmien häiriöt, rintakipu
- yleinen: toistuva iskemia, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, kardiogeeninen sokki, perikardiitti, keuhkoedeema
- melko harvinainen: sydänpysähdys, hiippaläpän vuoto, perikardiumin effuusio, laskimotromboosi, sydämen tamponaatio, sydänlihaksen repeämä
- harvinainen: keuhkoembolia

Nämä sydän/verisuonitapahtumat voivat olla henkeä uhkaavia ja saattavat johtaa kuolemaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostukseen saattaa liittyä lisääntynyt vuotoriski. Vaikean, pitkittyneen vuodon ollessa kyseessä tulee harkita korvaushoitoa (plasma, verihiutaleet), ks. myös kohta 4.4.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkkeaineet, entsyymit, ATC-koodi: B01A D11

Vaikutusmekanismi

Tenekteplaasi on fibriinispesifinen rekombinantti plasminogeeniaktivaattori, joka saadaan luonnollisesta kudoksen plasminogeeniaktivaattorista (tPA) muuntamalla proteiinin rakennetta kolmessa kohdassa. Se sitoutuu verihyytymän fibriiniosaan ja muuttaa plasminogeenin plasmiiniksi, joka hajottaa hyytymän fibriinirakenteen. Luonnollista tPA:ta spesifisempi tenekteplaasi kestää sitä paremmin endogeenisen estäjän (PAI-1) inaktivoivaa vaikutusta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tenekteplaasin annon jälkeen on havaittu annoksesta riippuvaista α_2 -antiplasmiinin (verenkierrossa esiintyvän plasmiinin estäjän) kulutusta ja sen seurauksena systeemisen plasmiinitason nousua. Tämä havainto on sopusoinnussa sen vaikutuksen kanssa, johon plasminogeenin aktivaatiolla pyritään. Suurimmalla tenekteplaasi-annoksella (10 000 U, joka vastaa 50 mg) hoidetuilla potilailla todettiin fibrinogeenin vähentyminen alle 15 % ja plasminogeenin alle 25 %. Fibrinogeenin ja plasminogeenin väheneminen alteplaasilla oli noin 50 %. Kliinisesti merkittävää vasta-ainemuodostusta ei todettu 30 päivän kohdalla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Faasi I ja II angiografiatutkimuksissa todetun suonien avautumistiheyden perusteella voidaan päätellä, että yksi bolusinjektio tenekteplasia liuottaa tehokkaasti sydäninfarktipotilaiden verihyytymiä infarktialueesta vastaavissa suonissa.

ASSENT-2

Laajassa, noin 17 000 potilasta käsittäneessä kuolleisuustutkimuksessa (ASSENT-2) tenekteplaasi todettiin terapeuttisesti alteplaasin veroiseksi kuolleisuuden vähentämisessä (6,2 % molempien hoitojen osalta 30 päivän kohdalla, suhteellisen riskisuhteen 95% luottamusvälin yläraja 1,124). Tenekteplaasin käytön yhteydessä todettiin esiintyvän merkitsevästi vähemmän ei-kallonsisäisiä vuotoja kuin alteplaasin käytön yhteydessä (26,4 % vs. 28,9 %; $p = 0,0003$), minkä seurauksena verensiirtojen tarve oli merkitsevästi vähäisempi (4,3 % vs. 5,5 %; $p = 0,0002$). Kallonsisäistä verenvuotoa esiintyi 0,93 %:lla tenekteplaasilla hoidetuista potilaista vs. 0,94 %:lla alteplaasilla hoidetuista potilaista.

Sepelvaltimoiden avautuminen sekä rajoitettu määrä kliinisiä tutkimustuloksia osoittavat, että myös yli 6 tuntia oireiden ilmentymisen jälkeen hoidetuilla akuutti sydäninfarktipotilailla hoito on onnistunut.

ASSENT-4

ASSENT-4 PCI –tutkimus suunniteltiin osoittamaan, johtaako esihoito täydellä annoksella tenekteplaasia ja samanaikaisesti annetulla kertabolusinjektiolla aina 4 000 IU:n asti fraktioimatonta hepariinia 60-180 minuuttia ennen suoritettavaa PCI-toimenpidettä suurista sydäninfarkteista kärsivillä potilailla parempiin tuloksiin kuin pelkkä PCI. Koe lopetettiin ennen aikaisesti kun randomoituja potilaita oli 1 667 fasilitoidussa tenekteplaasia saavassa PCI –ryhmässä esiintyneen numeerisesti korkeamman kuolleisuuden takia. Ensisijaisen päätetapahtuman, johon kuului kuolema tai kardiogeeninen sokki tai sydämen vajaatoiminta 90 päivän sisällä, ilmeneminen oli merkitsevästi korkeampi ryhmässä, joka sai tutkimukseen liittyvää tenekteplaasihoitoa ennen rutiininomaista välitöntä PCI:tä: 18,6% (151/810) verrattuna 13,4%:iin (110/819) vain PCI:ta saavassa ryhmässä, $p=0,0045$. Tämä merkitsevä ero ryhmien välillä ensisijaisessa päätetapahtumassa 90. päivänä oli jo havaittavissa sairaalassa ja 30. päivänä.

Numeerisesti kaikki kliiniset yhdistetyt päätetapahtumien osatekijät puhuivat pelkän PCI –hoidon puolesta: kuolema: 6,7% vs. 4,9% $p=0,14$; kardiogeeninen sokki: 6,3% vs. 4,8% $p=0,19$; sydämen vajaatoiminta 12,0% vs. 9,2% $p=0,06$ vastaavasti. Toissijaiset päätetapahtumat uusintainfarkti ja toistuva kohdesuonien revaskularisaatio lisääntyivät merkitsevästi tenekteplaasilla esihoidetussa ryhmässä: uusintainfarkti 6,1% vs. 3,7% $p=0,0279$; toistuva kohdesuonien revaskularisaatio: 6,6% vs. 3,4% $p=0,0041$. Seuraavia haittavaikutuksia ilmeni useammin, kun tenekteplaasia annettiin ennen PCI:ta: kallonsisäinen verenvuoto: 1% vs. 0% $p=0,0037$; aivohalvaus: 1,8% vs. 0% $p<0,0001$; suuret verenvuodot: 5,6% vs. 4,4% $p=0,3118$; pienet verenvuodot: 25,3% vs. 19,0% $p=0,0021$; verensiirrot: 6,2% vs. 4,2% $p=0,0873$; äkilliset suonien sulkeutumiset 1,9% vs. 0,1% $p=0,0001$.

STREAM-tutkimus

STREAM-tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida farmako-invasiivisen strategian tehoa ja turvallisuutta verrattuna tavanomaiseen primaariseen PCI-strategiaan potilailla, joilla oli akuutti ST-nousuinfarkti 3 tunnin kuluessa oireiden alkamisesta ja joille ei voitu tehdä primaarista PCI:tä tunnin kuluessa ensimmäisestä terveydenhuoltokontaktista. Farmako-invasiiviseen strategiaan kuului varhainen liuotushoito tenekteplaasin bolusinjektiolla ja lisäksi verihutaleiden toimintaan vaikuttava hoito ja antikoagulaatiohoito, joiden jälkeen tehtiin joko angiografia 6–24 tunnin kuluessa tai sepelvaltimoimenpide hengen pelastamiseksi.

Tutkimukseen satunnaistettiin 1 892 potilasta vuorovaikutteisen puhelinvastausjärjestelmän (IVRS) avulla. Ensisijainen päätetapahtuma (kuoleman, kardiogeenisen sokin, kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan tai uuden infarktin yhdistelmä 30 päivän kuluessa) todettiin 12,4 %:lla (116/939) farmako-invasiivisessa ryhmässä ja 14,3 %:lla (135/943) primaarisen PCI:n ryhmässä (suhteellinen riski 0,86 [0,68–1,09]).

Ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman yksittäisten komponenttien esiintymistiheys oli seuraava (farmako-invasiivinen strategia vs. primaarinen PCI):

	Farmako-invasiivinen (n = 944)	Primaarinen PCI (n = 948)	p
Kuoleman, sokin, kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan tai uuden infarktin yhdistelmä	116/939 (12,4 %)	135/943 (14,3 %)	0,21
Kokonaiskuolleisuus	43/939 (4,6 %)	42/946 (4,4 %)	0,88
Kardiogeeninen sokki	41/939 (4,4 %)	56/944 (5,9 %)	0,13
Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta	57/939 (6,1 %)	72/943 (7,6 %)	0,18
Uusi infarkti	23/938 (2,5 %)	21/944 (2,2 %)	0,74
Sydänkuolleisuus	31/939 (3,3 %)	32/946 (3,4 %)	0,92

Suurten ja pienten ei-kallonsisäisten verenvuotojen ilmaantuvuus oli samaa luokkaa molemmissa ryhmissä:

	Farmako-invasiivinen (n = 944)	Primaarinen PCI (n = 948)	p
Suuret ei-kallonsisäiset verenvuodot	61/939 (6,5 %)	45/944 (4,8 %)	0,11
Pienet ei-kallonsisäiset verenvuodot	205/939 (21,8 %)	191/944 (20,2 %)	0,40

Aivohalvausten ja kallonsisäisten verenvuotojen ilmaantuvuus yhteensä

	Farmako-invasiivinen (n = 944)	Primaarinen PCI (n = 948)	p
Kaikki aivohalvaukset (kaikki tyypit)	15/939 (1,6 %)	5/946 (0,5 %)	0,03*
Kallonsisäiset verenvuodot	9/939 (0,96 %)	2/946 (0,21 %)	0,04**
Kallonsisäiset verenvuodot tutkimusasetelman muutoksen eli annoksen puolittamisen jälkeen \geq 75-vuotiailla potilailla:	4/747 (0,5 %)	2/758 (0,3 %)	0,45

* Ilmaantuvuus molemmissa ryhmissä oli sama, joka on odotettavissa ST-nousuinfarktipotilailla, jotka saavat liuotushoitoa tai joille on tehty primaarinen PCI (kuten aiemmissa tutkimuksissa on havaittu).

** Ilmaantuvuus farmako-invasiivisessa ryhmässä oli sama, joka on odotettavissa tenekteplaasi-liuotushoidon yhteydessä (kuten aiemmissa tutkimuksissa on havaittu).

Tenekteplaasiannoksen puolittamisen jälkeen \geq 75-vuotiailla potilailla ei enää esiintynyt kallonsisäisiä verenvuotoja (ei yhdelläkään potilaalla 97 potilaasta) (95 % lv: 0,0–3,7) vs 8,1 % (3 potilaalla 37 potilaasta) (95 % lv: 1,7–21,9) ennen annoksen pienentämistä. Havaittujen tapahtumien luottamusvälit ennen ja jälkeen annoksen pienentämistä menevät osittain päällekkäin.

Tehon ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman ilmaantuvuus \geq 75-vuotiailla potilailla farmako-invasiivisessa ryhmässä ja primaarisen PCI:n ryhmässä oli seuraavanlainen: ennen annoksen pienentämistä 11/37 (29,7 %) (95 % lv: 15,9–47,0) vs. 10/32 (31,3 %) (95 % lv: 16,1–50,0), annoksen pienentämisen jälkeen: 25/97 (25,8 %) (95 % lv: 17,4–35,7) vs. 25/88 (24,8 %) (95 % lv: 19,3–39,0). Molemmissa ryhmissä havaittujen tapausten luottamusvälit ennen ja jälkeen annoksen pienentämistä menevät osittain päällekkäin.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Tenekteplaasi on laskimoon annettava rekombinantti proteiini, joka aktivoi plasminogeenin. Kun 30 mg tenekteplaasia annettiin boluksena laskimoon potilaille, joilla oli akuutti sydäninfarkti, tenekteplaasin alun perin arvioitu pitoisuus plasmassa oli $6,45 \pm 3,60$ mikrog/ml (keskiarvo \pm

keskihajonta). Jakautumisvaihe kattaa $31 \% \pm 22 \% - 69 \% \pm 15 \%$ (keskiarvo \pm keskihajonta) kokonais-AUC-arvosta 5–50 mg annosten jälkeen.

Tiedot kudoksiin jakautumisesta on saatu tutkimuksista, joissa radioaktiivisesti merkittyä tenekteplaasia annettiin rotille. Tenekteplaasi kulkeutui pääasiallisesti maksaan. Ei ole tiedossa, sitoutuuko tenekteplaasi ja missä määrin plasmaproteiineihin ihmisellä. Laskennallinen keskiviipymä elimistössä on noin 1 h ja vakaan tilan jakautumistilavuuden keskiarvo (\pm keskihajonta) $6,3 \pm 2$ l – 15 ± 7 l.

Biotransformaatio

Tenekteplaasi poistuu verenkierrosta sitoutumalla maksan spesifisiin reseptoreihin ja metaboloitumalla sitten pieniksi peptideiksi. Sitoutuminen maksan reseptoreihin on kuitenkin vähäisempää kuin luonnollisen tPA:n, ja puoliintumisaika on siksi pidempi.

Eliminaatio

Sydäninfarktipotilaille kerralla bolusinjektiona annettu tenekteplaasi eliminoituu plasmasta kaksivaiheisesti. Tenekteplaasin puhdistuma ei ole annoksesta riippuvaa terapeuttisella annosalueella. Alkuvaiheen, dominoivan vaiheen puoliintumisaika on $24 \pm 5,5$ (k.a. \pm SD) minuuttia, mikä on 5 kertaa pidempi kuin luonnollisella tPA:lla. Terminaalinen puoliintumisaika on 129 ± 87 minuuttia ja plasmapuhdistuma on 119 ± 49 ml/min.

Tenekteplaasipuhdistuma lisääntyi kohtalaisesti painon lisääntyessä ja ikääntyminen vähensi puhdistumaa hieman. Naisilla on yleensä pienempi puhdistuma kuin miehillä, mikä voidaan selittää sillä, että naiset ovat yleensä kevyempiä.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

AUC-arvoon perustuva annoksen lineaarisuusanalyysi viittaa siihen, että tenekteplaasin farmakokinetiikka on ei-lineaarinen tutkituilla annoksilla (5–50 mg).

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Tenekteplaasi eliminoituu maksan kautta, joten ei ole todennäköistä, että munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa sen farmakokinetiikkaan. Myös eläimiä koskevat tiedot tukevat tätä. Munuaisten ja maksan vajaatoiminnan vaikutusta tenekteplaasin farmakokinetiikkaan ihmisellä ei ole kuitenkaan tutkittu spesifisesti. Tämän vuoksi tenekteplaasiannoksen muuttamiseen ei ole ohjeita potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta tai vaikea munuaisten vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Laskimoon annettu kerta-annos rotalle, kaniinille ja koiralle aiheutti ainoastaan annoksesta riippuvia ja palautuvia muutoksia hyyttymisparametreissa johtaen paikalliseen pistoskohdan vuotoon, jota pidettiin seurauksena tenekteplaasin farmakodynaamisesta vaikutuksesta. Rotalle ja koiralle tehdyt toistuvan annoksen toksisuustutkimukset vahvistivat yllä mainitut havainnot, tutkimuksen kesto rajoitettiin kuitenkin kahdeksi viikoksi johtuen vasta-ainemuodostuksesta ihmisproteiinitenekteplaasille, minkä seurauksena esiintyi anafylaksiaa.

Makakiapinoille tehdyissä turvallisuustutkimuksissa todettiin verenpaineen alenemista ja EKG-muutoksia, mutta ne esiintyivät kliinistä altistusta huomattavasti suuremmilla altistuksilla.

Kun otettiin huomioon käyttöaihe ja ihmiselle kerta-annoksena tapahtuva antotapa, lisääntymistutkimukset rajoitettiin kaniiniin, herkkään eläinlajiin. Tenekteplaasi aiheutti kokonaisten poikueiden kuolemia alkiovaiheen keskivaiheessa. Kun tenekteplaasia annettiin alkiovaiheen keski- tai loppuvaiheessa, emoilla havaittiin verenvuotoa emättimestä ensimmäisen annoksen jälkeisenä

päivänä. Sekundaarinen kuolleisuus havaittiin 1–2 päivää myöhemmin. Sikiövaiheesta ei ole tietoja saatavana.

Mutageenisuutta ja karsinogeenisuutta ei ole odotettavissa tässä rekombinanttien proteiinien ryhmässä eivätkä genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksia ole tarpeellisia.

Verisuonen paikallisärsytystä ei todettu, kun Metalysea annettiin laskimoon, valtimoon tai suonen viereen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine

L-arginiini
Fosforihappo
Polysorbaatti 20.
Hyvin pieni jäämä valmistusprosessista: gentamisiini

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Metalysea on yhteensopimaton glukoosi-infuusionesteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Kesto aika myyntipakkauksessa

2 vuotta

Käyttövalmis liuos

Käyttövalmiin liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu enimmillään 24 tunnin ajalta 2–8 °C:ssa ja 8 tunnin ajalta 30 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta käyttökuntoon saatettu liuos pitää käyttää heti. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, ja aika ei yleensä ole yli 24 tuntia 2–8° C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

20 ml:n injektiopullo (tyyppi I lasi), joka sisältää injektiokuiva-ainetta. Päälystetty (B2-42) harmaa kumitulppa ja repäisysuojus. Yksi injektiopullo sisältää 40 mg tenekteplaasia.

10 ml:n esitäytetty muoviruisku, jossa on 8 ml liuotinta.

Steriili siirtokanyyli.

Steriili kertakäyttöneula.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Metalyse valmistetaan käyttövalmiiksi liuokseksi lisäämällä esitäytetyn ruiskun sisältämä määrä injektioneiteisiin käytettävää vettä kuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon.

1. Varmista, että injektiopullon koko on oikea potilaan painoon nähden.

Potilaan painoryhmä (kg)	Valmiin liuoksen määrä (ml)	Tenekteplaasi (U)	Tenekteplaasi (mg)
< 60	6	6 000	30
≥ 60 - < 70	7	7 000	35
≥ 70 - < 80	8	8 000	40
≥ 80 - < 90	9	9 000	45
≥ 90	10	10 000	50

2. Tarkista, että injektiopullon korkki on ehjä.
3. Poista repäisysuojus injektiopullosta..
4. Poista esitäytetyn ruiskun kärjen tulppa. Kierrä välittömästi sen jälkeen esitäytetty ruisku siirtokanyyliin ja lävistä injektiopullon kumitulppa keskeltä siirtokanyylin neulan avulla.
5. Lisää injektioneiteisiin käytettävää vettä injektiopulloon painamalla ruiskun mäntää alas hitaasti vaahtoamisen välttämiseksi.
6. Sekoita pyörittämällä varovasti.
7. Käyttövalmis liuos on väritön tai vaaleankeltainen ja kirkas liuos. Vain partikkelitonta kirkasta liuosta saa käyttää.
8. Käännä injektiopullo ja siinä edelleen kiinni oleva ruisku ylösalaisin, niin että ruisku on injektiopullon alapuolella.
9. Vedä ruiskuun käyttövalmista Metalyse-liuosta asianmukainen määrä, joka perustuu potilaan painoon.
10. Irrota ruisku siirtokanyylista.
11. Metalyse annetaan laskimoon noin 10 sekunnissa. Sitä ei saa antaa saman infuusioletkun kautta kuin glukoosi-infuusionestettä.
12. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Käyttövalmiiksi saattaminen voidaan vaihtoehtoisesti tehdä pakkauksessa mukana olevalla neulalla.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/169/005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. helmikuuta 2001
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. helmikuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metalyse 10 000 U injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 10 000 yksikköä (50 mg) tenekteplaasia.

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 10 ml liuotinta.

1 ml käyttövalmista liuosta sisältää 1 000 U (5 mg) tenekteplaasia.

Tenekteplaasin voimakkuus ilmaistaan yksikköinä (U) käyttäen viitestandardia, joka on spesifinen tenekteplaasille eikä ole verrattavissa yksiköihin, joita käytetään muiden trombolyyttien yhteydessä.

Tenekteplaasi on fibriinispesifinen plasminogeenin aktivaattori, joka tuotetaan kiinalaisen hamsterin munasarjasolulinjassa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Injektiokuiva-aine on valkoinen tai kellertävä.

Liuotin on kirkas ja väritön.

Käyttövalmis liuos on kirkas ja väritön tai hiukan kellertävä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Metalyse on tarkoitettu aikuisille epäillyn sydäninfarktin, johon liittyy jatkuva ST-nousu tai äskettäinen vasemman puolen haarakatkos, trombolyysiin. Hoito aloitetaan 6 tunnin sisällä akuutin sydäninfarktin oireiden ilmaantumisesta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Metalyse-hoitoa saavat määrätä ainoastaan trombolyysihoitoon perehtyneet lääkärit, joilla on käytettävissään hoidon seurantaan tarvittavat tilat ja välineet.

Metalyse-hoito pitää aloittaa niin pian kuin mahdollista oireiden ilmaantumisesta.

Metalyse annetaan potilaan painon perusteella, ja maksimiannos on 10 000 U (50 mg tenekteplaasia). Oikean annoksen antamiseksi tarvittava määrä voidaan laskea seuraavasta kaaviosta:

Potilaan painoryhmä (kg)	Tenekteplaasi (U)	Tenekteplaasi (mg)	Valmiin liuoksen määrä (ml)
< 60	6 000	30	6
≥ 60 - < 70	7 000	35	7
≥ 70 - < 80	8 000	40	8
≥ 80 - < 90	9 000	45	9
≥ 90	10 000	50	10

Tarkemmat tiedot ks. kohta 6.6: Erityiset varoitimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Iäkkäät (≥ 75 vuotta)

Metalyse-valmistetta on annettava varoen iäkkäille (≥ 75 vuotta) suurentuneen verenvuotoriskin takia (ks. tietoa verenvuodosta kohdasta 4.4 ja STREAM-tutkimuksesta kohdasta 5.1).

Pediatriset potilaat

Metalyse-valmisteen turvallisuutta ja tehoa (alle 18-vuotiaiden) lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Tarvittava annos tulee antaa kerralla laskimoboluksena noin 10 sekunnissa.

Jo avattua laskimoyhteyttä käytetään Metalyse-antoon vain jos kyseessä on natriumkloridi-infuusio 9 mg/ml (0,9 %). Metalyse on yhteensopimaton glukoosiliuoksen kanssa.

Injektionesteeseen ei saa lisätä muita lääkkeitä.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Muu hoito

Antitromboottista lisähoitoa verihiutaleiden estäjillä ja antikoagulanteilla tulisi antaa nykyisten asiaankuuluvien hoitosuosituksen mukaisesti ST-nousuinfarktipotilaille. Sepelvaltimotoimenpide, ks. kohta 4.4.

Fraktioimatonta hepariinia ja enoksapariinatriumia on käytetty antitromboottisena lisähoitona kliinisissä tutkimuksissa Metalyse-kanssa.

Asetyyylisalisyylihappolääkitys tulisi aloittaa mahdollisimman pian oireiden alkamisen jälkeen ja sitä pitäisi jatkaa elinikäisenä hoitona ellei sen käyttö ole vasta-aiheista.

4.3 Vasta-aiheet

Metalyse-valmistetta ei pidä antaa potilaille, jotka ovat saaneet anafylaktisen (eli henkeä uhkaavan) reaktion jollekin aineosalle (eli tenekteplaasille tai jollekin apuaineelle) tai gentamisiinille (hyvin pieni jäämä valmistusprosessista). Jos Metalyse-hoito kuitenkin katsotaan tarpeelliseksi, elvytystilojen ja –välineiden on oltava tarvittaessa välittömästi saatavilla.

Lisäksi Metalyse on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa, koska trombolyyssihoitoon liittyy lisääntynyt vuotoriski:

- Merkittävä vuotohäiriö joko samanaikaisesti tai viimeisen 6 kuukauden aikana.
- Tehokas suun kautta otettava antikoagulanttihoito, esim. varfariinatrium (INR > 1,3), (ks. kohta 4.4, alakohta Verenvuoto)
- Aiempi keskushermostovaurio (esim. kasvain, aneurysma, aivo- tai selkäydinleikkaus)

- Tiedossa oleva verenvuototaipumus
- Vaikea hoitamaton hypertensio
- Suurehko leikkaus, parenkyymielimen biopsia tai merkittävä trauma viimeisen 2 kuukauden aikana (myös nykyiseen infarktiin liittyvä trauma)
- Tuore pään tai kallon vamma
- Pitkäaikainen kardiopulmonaalinen elvytys (> 2 minuuttia) viimeisen 2 viikon aikana.
- Akuutti perikardiitti ja/tai subakuutti baktereierendokardiitti
- Akuutti haimatulehdus
- Vaikea maksan toimintahäiriö kuten maksan vajaatoiminta, maksakirroosi, kohonnut porttilaskimopaine (ruokatorven laskimolaajentumat) ja aktiivinen hepatiitti.
- Aktiivinen peptinen haava
- Valtimoaneurysma ja tiedossa oleva valtimo/laskimoepämuodostuma
- Neoplasma, johon liittyy suurentunut vuotoriski
- Aiempi aivohalvaus, johon on liittynyt verenvuotoa tai aivohalvaus, jonka syntyä ei tunneta
- Aiempi iskeeminen aivohalvaus tai ohimenevä iskeeminen kohtaus viimeisen 6 kuukauden aikana
- Dementia

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sepelvaltimotoimenpide

Jos primaarinen perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI) on suunniteltu toteutettavan nykyisten asianmukaisten hoitosuosituksen mukaisesti, tenekteplasia (ks. kohta 5.1 ASSENT-4-tutkimus) ei saa antaa.

Potilaat, joille ei tehdä hoitosuosituksen mukaisesti primaarista PCI:tä tunnin kuluessa, ja jotka saavat tenekteplasia primaarisena sepelvaltimoiden rekanalisaatiohoitona, on siirrettävä viipymättä paikkaan, jossa voidaan tehdä sepelvaltimoiden angiografia ja oikea-aikainen lisäsepelvaltimotoimenpide 6–24 tunnin kuluessa tai aiemmin, jos se on lääketieteellisesti aiheellista (ks. kohta 5.1 STREAM-tutkimus).

Verenvuoto

Verenvuoto on tenekteplasioiden aikana yleisimmin esiintynyt komplikaatio. Samanaikainen hepariini-antikoagulaatiohoito saattaa myötävaikuttaa verenvuotoon. Kun fibriiniä liuotetaan tenekteplasioiden aikana, vuotoa saattaa esiintyä tuoreessa pistokohdassa. Tästä syystä trombolyyttisen hoidon yhteydessä on huolellisesti tarkkailtava kaikkia mahdollisia verenvuotokohtia (esim. katetrien sisäänpanokohdat, valtimoiden ja laskimoiden pistokohdat, suoniviilto- ja neulan pistoskohdat). Joustamattomien katetrien ja samoin lihaksensisäisten injektioiden käyttämistä ja potilaan tarpeetonta käsittelyä pitää välttää tenekteplasioiden aikana.

Tenekteplasiin käyttöön liittyvät yleisimmät haittavaikutukset ovat pistoskohdan verenvuoto ja satunnaisesti urogenitaalinen ja ienten verenvuoto.

Jos esiintyy vakavaa vuotoa, erityisesti aivoverenvuotoa, käynnissä oleva hepariinin anto pitää lopettaa heti. Protamiinin antoa tulee harkita, jos hepariinia on annettu neljän tunnin sisällä ennen vuodon alkamista. Niille harvoille potilaille, jotka eivät reagoi näihin konservatiivisiin toimenpiteisiin, verensiirtovalmisteiden harkittu käyttö saattaa olla tarpeen. Kryopresipitaatin, tuoreen jäädytetyn plasman ja verihiutaleiden siirtoa tulee harkita, ja niiden tarve pitää arvioida uudelleen kliinisesti ja laboratoriokokein jokaisen antokerran jälkeen. Kryopresipitaatti-infusion yhteydessä fibrinogeenin tavoitetaso on 1 g/l. Antifibrinolyttiset aineet tulevat kyseeseen viimeisenä vaihtoehtona. Seuraavissa tilanteissa tenekteplasioiden riski saattaa olla suurentunut ja sen suhde odotettavissa olevaan hyötyyn tulee punnita:

- Systolinen verenpaine > 160 mmHg
- Aivoverisuonisairaus

- Tuore maha-suolikanavan tai urogenitaalinen vuoto (viimeksi kuluneina 10 päivänä)
- Sydämen vasemman puoliskon verihyytymän suuri todennäköisyys, esim. mitraalistennoosi ja eteisvärinä
- Äskettäin (viimeisten 2 päivän aikana) saatu lihaksensisäinen injektio
- Iäkkäät potilaat eli yli 75-vuotiaat
- Alhainen kehon paino < 60 kg
- Suun kautta otettavia antikoagulantteja saavat potilaat: Metalysen käyttöä voidaan harkita, kun jäännösvaikutus on epätodennäköinen annostelun tai viimeisen antikoagulanttiannoksen ottamisesta kuluneen ajan perusteella ja jos kyseisten valmisteiden asianmukaiset antikoagulaatioaktiivisuustutkimukset osoittavat, että koagulaatiojärjestelmään ei kohdistu kliinisesti merkittävää vaikutusta (esim. K-vitamiiniantagonisteilla INR ≤ 1,3 tai muita suun kautta otettavia antikoagulantteja koskevat muut olennaiset koetulokset ovat viitealueen ylärajan alapuolella).

Rytmihäiriöt

Koronaaritrombolyysi saattaa aiheuttaa rytmihäiriöitä, jotka liittyvät reperfuusioon. Bradykardian ja/tai ventrikulaarisen takyarytmian varalta on suositeltavaa pitää antiarytmistä hoitoa (tahdistin, rytminsiirtolaite) saatavilla tenekteplaasia annettaessa.

GPIIb/IIIa antagonistit

Samanaikainen GPIIb/IIIa-antagonistien käyttö lisää vuotoriskiä.

Yliherkkyys/Toistuva annostelu

Tenekteplaasimolekyylille ei ole todettu pysyvää vasta-ainemuodostusta hoidon jälkeen.

Tenekteplaasin toistuvasta annostelusta ei kuitenkaan ole systemaattista kokemusta. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa tenekteplaasia henkilöille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä (muu kuin anafylaktinen reaktio) vaikuttavalle aineelle, apuaineille tai gentamisiinille (jäämä valmistusprosessista).

Jos anafylaktoidinen reaktio tapahtuu, injisointi pitää keskeyttää välittömästi ja aloittaa tarvittava hoito. Joka tapauksessa tenekteplaasia ei saa aloittaa uudelleen ennen hemostaattisten tekijöiden, kuten fibrinogeenin, plasminogeenin ja α 2-antiplasmiinin arviointia.

Pediatriset potilaat

Metalysen käyttöä lapsille (alle 18-vuotiaille) ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia tenekteplaasin ja akuutissa sydäninfarktissa yleisesti käytettävien lääkevalmisteiden välillä ei ole tehty. Kuitenkaan faasi I, II ja III vaiheen tutkimuksien, joissa tenekteplaasilla hoidettiin yli 12 000 sydäninfarktipotilasta, seurantatiedoissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia infarktipotilaiden yleisesti käyttämien lääkevalmisteiden sekä samanaikaisesti käytetyn tenekteplaasin kanssa.

Hyytymistekijöihin tai trombosyyttien toimintaan vaikuttavat lääkevalmisteet (esim. tiklopidiini, klopidogreeli, LMWH eli fraktioitu hepariini) voivat lisätä vuotoriskiä ennen tenekteplaasihoitoa, sen aikana tai sen jälkeen.

Samanaikainen GPIIb/IIIa-antagonistien käyttö lisää vuotoriskiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja Metalysen käytöstä raskaana oleville naisille.

Tenekteplaasia koskevien ei-kliinisten tietojen mukaan emoilla on havaittu vaikuttavan aineen tunnetusta farmakologisesta vaikutuksesta johtuvaa verenvuotoa ja sekundaarista kuolleisuutta ja muutamassa tapauksessa keskenmeno ja sikiön resorptio (vaikutuksia on havaittu vain toistuvien annosten yhteydessä). Tenekteplaasin ei katsota olevan teratogeeninen (ks. kohta 5.3).

Hoidosta koituvaa hyötyä on verrattava raskauden aikaisen sydäninfarktin mahdollisiin riskeihin.

Imetys

Tenekteplaasin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Ensimmäisten 24 tunnin aikana trombolyyttisen hoidon jälkeen erittyvä äidinmaito pitää heittää pois.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia kliinisiä tietoja ja ei-kliinisiä tutkimuksia ei ole saatavilla tenekteplaasin (Metalysen) osalta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Verenvuoto on erittäin yleinen tenekteplaasin käyttöön liittyvä haittavaikutus. Verenvuoto on pääosin tyypiltään pinnallista pistoskohdassa. Mustelmia esiintyy yleisesti, mutta se ei yleensä edellytä erityisiä toimenpiteitä. Kuolemantapauksia ja pysyvää vammautumista on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet aivohalvauksen (kallonsisäinen verenvuoto mukaanlukien) ja jonkun muun vakavan vuotohäiriön.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Alla luetellut haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden ja elinjärjestelmien mukaisesti. Yleisyys on määritelty käyttäen seuraavaa tapaa: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Taulukossa 1 esitetään haittavaikutusten yleisyys

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	
Harvinainen	Anafylaktoidinen reaktio (ihottuma, nokkosihottuma, keuhkoputkien supistuminen ja nieluturvotus mukaan lukien)
Hermosto	
Melko harvinainen	Kallonsisäinen verenvuoto (kuten aivoverenvuoto, verenpurkauma aivoissa, aivohalvaus johon liittyy verenvuoto, verenvuotoinen aivohalvaus, kallonsisäinen verenpurkauma, subaraknoidaalinen verenvuoto) siihen liittyvät oireet kuten uneliaisuus, afasia, hemipareesi ja kouristukset mukaan lukien
Silmät	
Melko harvinainen	Silmäverenvuoto
Sydän	
Melko harvinainen	Reperfuusioarytmioita (kuten asystolia, nopeutettu idioventrikulaarinen rytmihäiriö, rytmihäiriö, lisälyönnit, eteisvärinä, eteis-kammiokatkos ensimmäisen asteen katkoksesta täydelliseen katkokseen, bradykardia, takykardia, kammiorytmihäiriö, kammiovärinä, kammiotakykardia) ilmenee läheisessä ajallisessa suhteessa tenekteplaasihoitoon. Reperfuusioarytmiat voivat johtaa sydämenpysähdykseen ja olla hengenvaarallisia ja saattavat vaatia tavanomaisia antiarytmisia hoitoja.
Harvinainen	Sydänpussin verenvuoto
Verisuonisto	
Hyvin yleinen	Verenvuoto
Harvinainen	Embolisaatio (tromboottinen embolisaatio)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen	Nenäverenvuoto
Harvinainen	Keuhkoverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Mahasuolikanavan verenvuoto (kuten mahaverenvuoto, mahahaavaverenvuoto, verenvuoto peräsuolesta, verioksenus, veriripuli, suuverenvuoto)
Melko harvinainen	Vatsakalvontakainen verenvuoto (kuten vatsakalvontakainen verenpurkauma)
Tuntematon	Pahoinvointi, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudος	
Yleinen	Mustelmat
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen	Virts- ja sukupuolielimien verenvuoto (kuten hematuria, virtsatien verenvuoto)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Injektiokohdan verenvuoto, pistoskohdan verenvuoto
Tutkimukset	
Harvinainen	Verenpaineen lasku
Tuntematon	Ruumiinlämmön nousu

Vammat ja myrkytykset	
Tuntematon	Rasvaembolisaatio, joka voi johtaa vastaaviin seurauksiin kohde-elimissä

Kuten muillakin trombolyyttisillä aineilla, sydäninfarktin ja/tai trombolyyttihoidon seurauksena on raportoitu seuraavia tapahtumia:

- hyvin yleinen: hypotensio, sydämen lyöntitiheyden ja rytmien häiriöt, rintakipu
- yleinen: toistuva iskemia, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, kardiogeeninen sokki, perikardiitti, keuhkoedeema
- melko harvinainen: sydänpysähdys, hiippaläpän vuoto, perikardiumin effuusio, laskimotromboosi, sydämen tamponaatio, sydänlihaksen repeämä
- harvinainen: keuhkoembolia

Nämä sydän/verisuonitapahtumat voivat olla henkeä uhkaavia ja saattavat johtaa kuolemaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostukseen saattaa liittyä lisääntynyt vuotoriski. Vaikean, pitkittyneen vuodon ollessa kyseessä tulee harkita korvaushoitoa (plasma, verihiutaleet), ks. myös kohta 4.4.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkkeaineet, entsyymit, ATC-koodi: B01A D11

Vaikutusmekanismi

Tenekteplaasi on fibriinispesifinen rekombinantti plasminogeeniaktivaattori, joka saadaan luonnollisesta kudoksen plasminogeeniaktivaattorista (tPA) muuntamalla proteiinin rakennetta kolmessa kohdassa. Se sitoutuu verihyytymän fibriiniosaan ja muuttaa plasminogeenin plasmiiniksi, joka hajottaa hyytymän fibriinirakenteen. Luonnollista tPA:ta spesifisempi tenekteplaasi kestää sitä paremmin endogeenisen estäjän (PAI-1) inaktivoivaa vaikutusta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tenekteplaasin annon jälkeen on havaittu annoksesta riippuvaista α 2-antiplasmiinin (verenkierrossa esiintyvän plasmiinin estäjän) kulutusta ja sen seurauksena systeemisen plasmiinitason nousua. Tämä havainto on sopusoinnussa sen vaikutuksen kanssa, johon plasminogeenin aktivaatiolla pyritään. Suurimmalla tenekteplaasi-annoksella (10 000 U, joka vastaa 50 mg) hoidetuilla potilailla todettiin fibrinogeenin vähentyminen alle 15 % ja plasminogeenin alle 25 %. Fibrinogeenin ja plasminogeenin väheneminen alteplaasilla oli noin 50 %. Kliinisesti merkittävää vasta-ainemuodostusta ei todettu 30 päivän kohdalla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Faasi I ja II angiografiatutkimuksissa todetun suonien avautumistiheyden perusteella voidaan päätellä, että yksi bolusinjektio tenekteplasia liuottaa tehokkaasti sydäninfarktipotilaiden verihyytymiä infarktialueesta vastaavissa suonissa.

ASSENT-2

Laajassa, noin 17 000 potilasta käsittäneessä kuolleisuustutkimuksessa (ASSENT-2) tenekteplaasi todettiin terapeuttisesti alteplaasin veroiseksi kuolleisuuden vähentämisessä (6,2 % molempien hoitojen osalta 30 päivän kohdalla, suhteellisen riskisuhteen 95% luottamusvälin yläraja 1,124). Tenekteplaasin käytön yhteydessä todettiin esiintyvän merkitsevästi vähemmän ei-kallonsisäisiä vuotoja kuin alteplaasin käytön yhteydessä (26,4 % vs. 28,9 %; $p = 0,0003$), minkä seurauksena verensiirtojen tarve oli merkitsevästi vähäisempi (4,3 % vs. 5,5 %; $p = 0,0002$). Kallonsisäistä verenvuotoa esiintyi 0,93 %:lla tenekteplaasilla hoidetuista potilaista vs. 0,94 %:lla alteplaasilla hoidetuista potilaista.

Sepelvaltimoiden avautuminen sekä rajoitettu määrä kliinisiä tutkimustuloksia osoittavat, että myös yli 6 tuntia oireiden ilmentymisen jälkeen hoidetuilla akuutti sydäninfarktipotilailla hoito on onnistunut.

ASSENT-4

ASSENT-4 PCI –tutkimus suunniteltiin osoittamaan, johtaako esihoito täydellä annoksella tenekteplaasia ja samanaikaisesti annetulla kertabolusinjektiolla aina 4 000 IU:n asti fraktioimatonta hepariinia 60-180 minuuttia ennen suoritettavaa PCI-toimenpidettä suurista sydäninfarkteista kärsivillä potilailla parempiin tuloksiin kuin pelkkä PCI. Koe lopetettiin enenaikaisesti kun randomoituja potilaita oli 1 667 fasilitoidussa tenekteplaasia saavassa PCI –ryhmässä esiintyneen numeerisesti korkeamman kuolleisuuden takia. Ensisijaisen päätetapahtuman, johon kuului kuolema tai kardiogeeninen sokki tai sydämen vajaatoiminta 90 päivän sisällä, ilmeneminen oli merkitsevästi korkeampi ryhmässä, joka sai tutkimukseen liittyvää tenekteplaasihoitoa ennen rutiininomaista välitöntä PCI:tä: 18,6% (151/810) verrattuna 13,4%:iin (110/819) vain PCI:ta saavassa ryhmässä, $p=0,0045$. Tämä merkitsevä ero ryhmien välillä ensisijaisessa päätetapahtumassa 90. päivänä oli jo havaittavissa sairaalassa ja 30. päivänä.

Numeerisesti kaikki kliiniset yhdistetyt päätetapahtumien osatekijät puhuivat pelkän PCI –hoidon puolesta: kuolema: 6,7% vs. 4,9% $p=0,14$; kardiogeeninen sokki: 6,3% vs. 4,8% $p=0,19$; sydämen vajaatoiminta 12,0% vs. 9,2% $p=0,06$ vastaavasti. Toissijaiset päätetapahtumat uusintainfarkti ja toistuva kohdesuonien revaskularisaatio lisääntyivät merkitsevästi tenekteplaasilla esihoidetussa ryhmässä: uusintainfarkti 6,1% vs. 3,7% $p=0,0279$; toistuva kohdesuonien revaskularisaatio: 6,6% vs. 3,4% $p=0,0041$. Seuraavia haittavaikutuksia ilmeni useammin, kun tenekteplaasia annettiin ennen PCI:ta: kallonsisäinen verenvuoto: 1% vs. 0% $p=0,0037$; aivohalvaus: 1,8% vs. 0% $p=<0,0001$; suuret verenvuodot: 5,6% vs. 4,4% $p=0,3118$; pienet verenvuodot: 25,3% vs. 19,0% $p=0,0021$; verensiirrot: 6,2% vs. 4,2% $p=0,0873$; äkilliset suonien sulkeutumiset 1,9% vs. 0,1% $p=0,0001$.

STREAM-tutkimus

STREAM-tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida farmako-invasiivisen strategian tehoa ja turvallisuutta verrattuna tavanomaiseen primaariseen PCI-strategiaan potilailla, joilla oli akuutti ST-nousuinfarkti 3 tunnin kuluessa oireiden alkamisesta ja joille ei voitu tehdä primaarista PCI:tä tunnin kuluessa ensimmäisestä terveydenhuoltokontaktista. Farmako-invasiiviseen strategiaan kuului varhainen liuotushoito tenekteplaasin bolusinjektiolla ja lisäksi verihutaleiden toimintaan vaikuttava hoito ja antikoagulaatiohoito, joiden jälkeen tehtiin joko angiografia 6–24 tunnin kuluessa tai sepelvaltimoimenpide hengen pelastamiseksi.

Tutkimukseen satunnaistettiin 1 892 potilasta vuorovaikutteisen puhelinvastausjärjestelmän (IVRS) avulla. Ensisijainen päätetapahtuma (kuoleman, kardiogeenisen sokin, kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan tai uuden infarktin yhdistelmä 30 päivän kuluessa) todettiin 12,4 %:lla (116/939) farmako-invasiivisessa ryhmässä ja 14,3 %:lla (135/943) primaarisen PCI:n ryhmässä (suhteellinen riski 0,86 [0,68–1,09]).

Ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman yksittäisten komponenttien esiintymistiheys oli seuraava (farmako-invasiivinen strategia vs. primaarinen PCI):

	Farmako-invasiivinen (n = 944)	Primaarinen PCI (n = 948)	p
Kuoleman, sokin, kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan tai uuden infarktin yhdistelmä	116/939 (12,4 %)	135/943 (14,3 %)	0,21
Kokonaiskuolleisuus	43/939 (4,6 %)	42/946 (4,4 %)	0,88
Kardiogeeninen sokki	41/939 (4,4 %)	56/944 (5,9 %)	0,13
Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta	57/939 (6,1 %)	72/943 (7,6 %)	0,18
Uusi infarkti	23/938 (2,5 %)	21/944 (2,2 %)	0,74
Sydänkuolleisuus	31/939 (3,3 %)	32/946 (3,4 %)	0,92

Suurten ja pienten ei-kallonsisäisten verenvuotojen ilmaantuvuus oli samaa luokkaa molemmissa ryhmissä:

	Farmako-invasiivinen (n = 944)	Primaarinen PCI (n = 948)	p
Suuret ei-kallonsisäiset verenvuodot	61/939 (6,5 %)	45/944 (4,8 %)	0,11
Pienet ei-kallonsisäiset verenvuodot	205/939 (21,8 %)	191/944 (20,2 %)	0,40

Aivohalvausten ja kallonsisäisten verenvuotojen ilmaantuvuus yhteensä

	Farmako-invasiivinen (n = 944)	Primaarinen PCI (n = 948)	p
Kaikki aivohalvaukset (kaikki tyypit)	15/939 (1,6 %)	5/946 (0,5 %)	0,03*
Kallonsisäiset verenvuodot	9/939 (0,96 %)	2/946 (0,21 %)	0,04**
Kallonsisäiset verenvuodot tutkimusasetelman muutoksen eli annoksen puolittamisen jälkeen \geq 75-vuotiailla potilailla:	4/747 (0,5 %)	2/758 (0,3 %)	0,45

* Ilmaantuvuus molemmissa ryhmissä oli sama, joka on odotettavissa ST-nousuinfarktipotilailla, jotka saavat liuotushoitoa tai joille on tehty primaarinen PCI (kuten aiemmissa tutkimuksissa on havaittu).

** Ilmaantuvuus farmako-invasiivisessa ryhmässä oli sama, joka on odotettavissa tenekteplaasi-liuotushoidon yhteydessä (kuten aiemmissa tutkimuksissa on havaittu).

Tenekteplaasiannoksen puolittamisen jälkeen \geq 75-vuotiailla potilailla ei enää esiintynyt kallonsisäisiä verenvuotoja (ei yhdelläkään potilaalla 97 potilaasta) (95 % lv: 0,0–3,7) vs 8,1 % (3 potilaalla 37 potilaasta) (95 % lv: 1,7–21,9) ennen annoksen pienentämistä. Havaittujen tapahtumien luottamusvälit ennen ja jälkeen annoksen pienentämistä menevät osittain päällekkäin.

Tehon ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman ilmaantuvuus \geq 75-vuotiailla potilailla farmako-invasiivisessa ryhmässä ja primaarisen PCI:n ryhmässä oli seuraavanlainen: ennen annoksen pienentämistä 11/37 (29,7 %) (95 % lv: 15,9–47,0) vs. 10/32 (31,3 %) (95 % lv: 16,1–50,0), annoksen pienentämisen jälkeen: 25/97 (25,8 %) (95 % lv: 17,4–35,7) vs. 25/88 (24,8 %) (95 % lv: 19,3–39,0). Molemmissa ryhmissä havaittujen tapausten luottamusvälit ennen ja jälkeen annoksen pienentämistä menevät osittain päällekkäin.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Tenekteplaasi on laskimoon annettava rekombinantti proteiini, joka aktivoi plasminogeenin. Kun 30 mg tenekteplaasia annettiin boluksena laskimoon potilaille, joilla oli akuutti sydäninfarkti, tenekteplaasin alun perin arvioitu pitoisuus plasmassa oli $6,45 \pm 3,60$ mikrog/ml (keskiarvo \pm

keskihajonta). Jakautumisvaihe kattaa $31 \% \pm 22 \% - 69 \% \pm 15 \%$ (keskiarvo \pm keskihajonta) kokonais-AUC-arvosta 5–50 mg annosten jälkeen.

Tiedot kudoksiin jakautumisesta on saatu tutkimuksista, joissa radioaktiivisesti merkittyä tenekteplaasia annettiin rotille. Tenekteplaasi kulkeutui pääasiallisesti maksaan. Ei ole tiedossa, sitoutuuko tenekteplaasi ja missä määrin plasmaproteiineihin ihmisellä. Laskennallinen keskiviipymä elimistössä on noin 1 h ja vakaan tilan jakautumistilavuuden keskiarvo (\pm keskihajonta) $6,3 \pm 2$ l – 15 ± 7 l.

Biotransformaatio

Tenekteplaasi poistuu verenkierrosta sitoutumalla maksan spesifisiin reseptoreihin ja metaboloitumalla sitten pieniksi peptideiksi. Sitoutuminen maksan reseptoreihin on kuitenkin vähäisempää kuin luonnollisen tPA:n, ja puoliintumisaika on siksi pidempi.

Eliminaatio

Sydäninfarktipotilaille kerralla bolusinjektiona annettu tenekteplaasi eliminoituu plasmasta kaksivaiheisesti. Tenekteplaasin puhdistuma ei ole annoksesta riippuvaa terapeuttisella annosalueella. Alkuvaiheen, dominoivan vaiheen puoliintumisaika on $24 \pm 5,5$ (k.a. \pm SD) minuuttia, mikä on 5 kertaa pidempi kuin luonnollisella tPA:lla. Terminaalinen puoliintumisaika on 129 ± 87 minuuttia ja plasmapuhdistuma on 119 ± 49 ml/min.

Tenekteplaasipuhdistuma lisääntyi kohtalaisesti painon lisääntyessä ja ikääntyminen vähensi puhdistumaa hieman. Naisilla on yleensä pienempi puhdistuma kuin miehillä, mikä voidaan selittää sillä, että naiset ovat yleensä kevyempiä.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

AUC-arvoon perustuva annoksen lineaarisuusanalyysi viittaa siihen, että tenekteplaasin farmakokinetiikka on ei-lineaarinen tutkituilla annoksilla (5–50 mg).

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Tenekteplaasi eliminoituu maksan kautta, joten ei ole todennäköistä, että munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa sen farmakokinetiikkaan. Myös eläimiä koskevat tiedot tukevat tätä. Munuaisten ja maksan vajaatoiminnan vaikutusta tenekteplaasin farmakokinetiikkaan ihmisellä ei ole kuitenkaan tutkittu spesifisesti. Tämän vuoksi tenekteplaasiannoksen muuttamiseen ei ole ohjeita potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta tai vaikea munuaisten vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Laskimoon annettu kerta-annos rotalle, kaniinille ja koiralle aiheutti ainoastaan annoksesta riippuvia ja palautuvia muutoksia hyytymisparametreissa johtaen paikalliseen pistoskohdan vuotoon, jota pidettiin seurauksena tenekteplaasin farmakodynaamisesta vaikutuksesta. Rotalle ja koiralle tehdyt toistuvan annoksen toksisuustutkimukset vahvistivat yllä mainitut havainnot, tutkimuksen kesto rajoitettiin kuitenkin kahdeksi viikoksi johtuen vasta-ainemuodostuksesta ihmisproteiinitenekteplaasille, minkä seurauksena esiintyi anafylaksiaa.

Makakiapinoille tehdyissä turvallisuustutkimuksissa todettiin verenpaineen alenemista ja EKG-muutoksia, mutta ne esiintyivät kliinistä altistusta huomattavasti suuremmilla altistuksilla.

Kun otettiin huomioon käyttöaihe ja ihmiselle kerta-annoksena tapahtuva antotapa, lisääntymistutkimukset rajoitettiin kaniiniin, herkkään eläinlajiin. Tenekteplaasi aiheutti kokonaisten poikueiden kuolemia alkiovaiheen keskivaiheessa. Kun tenekteplaasia annettiin alkiovaiheen keski- tai loppuvaiheessa, emoilla havaittiin verenvuotoa emättimestä ensimmäisen annoksen jälkeisenä

päivänä. Sekundaarinen kuolleisuus havaittiin 1–2 päivää myöhemmin. Sikiövaiheesta ei ole tietoja saatavana.

Mutageenisuutta ja karsinogeenisuutta ei ole odotettavissa tässä rekombinanttien proteiinien ryhmässä eivätkä genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksia ole tarpeellisia.

Verisuonen paikallisärsytystä ei todettu, kun Metalysea annettiin laskimoon, valtimoon tai suonen viereen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine

L-arginiini
Fosforihappo
Polysorbaatti 20.
Hyvin pieni jäämä valmistusprosessista: gentamisiini

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Metalysea on yhteensopimaton glukoosi-infuusionesteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Kesto aika myyntipakkauksessa

2 vuotta

Käyttövalmis liuos

Käyttövalmiin liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu enimmillään 24 tunnin ajalta 2–8 °C:ssa ja 8 tunnin ajalta 30 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta käyttökuntoon saatettu liuos pitää käyttää heti. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, ja aika ei yleensä ole yli 24 tuntia 2–8° C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

20 ml:n injektio pullo (tyyppi I lasi), joka sisältää injektio kuiva-ainetta. Päälystetty (B2-42) harmaa kumitulppa ja repäisysuojus. Yksi injektio pullo sisältää 50 mg tenekteplasiaa.

10 ml:n esitäytetty muoviruisku, jossa on 10 ml liuotinta.

Steriili siirtokanyyli.

Steriili kertakäyttöneula.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Metalyse valmistetaan käyttövalmiiksi liuokseksi lisäämällä esitäytetyn ruiskun sisältämä määrä injektioneiteisiin käytettävää vettä kuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon.

1. Varmista, että injektiopullon koko on oikea potilaan painoon nähden.

Potilaan painoryhmä (kg)	Valmiin liuoksen määrä (ml)	Tenekteplaasi (U)	Tenekteplaasi (mg)
< 60	6	6 000	30
≥ 60 - < 70	7	7 000	35
≥ 70 - < 80	8	8 000	40
≥ 80 - < 90	9	9 000	45
≥ 90	10	10 000	50

2. Tarkista, että injektiopullon korkki on ehjä.
3. Poista repäisysuojus injektiopullosta..
4. Poista esitäytetyn ruiskun kärjen tulppa. Kierrä välittömästi sen jälkeen esitäytetty ruisku siirtokanyyliin ja lävistä injektiopullon kumitulppa keskeltä siirtokanyylin neulan avulla.
5. Lisää injektioneiteisiin käytettävää vettä injektiopulloon painamalla ruiskun mäntää alas hitaasti vaahtoamisen välttämiseksi.
6. Sekoita pyörittämällä varovasti.
7. Käyttövalmis liuos on väritön tai vaaleankeltainen ja kirkas liuos. Vain partikkelitonta kirkasta liuosta saa käyttää.
8. Käännä injektiopullo ja siinä edelleen kiinni oleva ruisku ylösalaisin, niin että ruisku on injektiopullon alapuolella.
9. Vedä ruiskuun käyttövalmista Metalyse-liuosta asianmukainen määrä, joka perustuu potilaan painoon.
10. Irrota ruisku siirtokanyylista.
11. Metalyse annetaan laskimoon noin 10 sekunnissa. Sitä ei saa antaa saman infuusioletkun kautta kuin glukoosi-infuusionestettä.
12. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Käyttövalmiiksi saattaminen voidaan vaihtoehtoisesti tehdä pakkauksessa mukana olevalla neulalla.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/169/006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. helmikuuta 2001
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. helmikuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65, 88397 Biberach/Riss
Saksa

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65, 88397 Biberach/Riss
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Ei sovelleta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metalyse 8 000 U
injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
tenekteplaasi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 8 000 yksikköä (40 mg) tenekteplaasia.
Yksi esitäytetty ruisku sisältää 8 ml liuotinta.
1 ml käyttövalmista liuosta sisältää 1 000 U (5 mg) tenekteplaasia..

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-arginiini, fosforihappo, polysorbaatti 20
Hyvin pieni jäämä valmistusprosessista: gentamisiiniLiuotin on injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 injektiopullo injektiokuiva-ainetta, liuosta varten, sisältää 40 mg tenekteplaasia.
1 esitäytetty ruisku sisältää 8 ml liuotinta parenteraaliseen käyttöön.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon sen jälkeen kun kuiva-aine on liuotettu 8 ml:aan liuotinta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Noudata käyttöohjetta tarkasti. Ellei näin tehdä, tuloksena voi olla aiottua suuremman Metalyse-annoksen antaminen.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/169/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

KOTELON SISÄKANNEN PIKTOGRAMMISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

Käyttöohje

Avaa siirtokanyylipakkauksen kansi.

1 Poista esitäytetyn ruiskun kärjen tulppa. Poista repäisy-suojus injektio-pullosta.

2 Kierrä esitäytetty ruisku tiukasti kiinni siirtokanyyliin.

3 Lävistä injektio-pullon kumitulppa keskeltä siirtokanyylin neulan avulla.

4 Lisää injektionesteisiin käytettävää vettä injektio-pulloon painamalla ruiskun mäntää alas hitaasti vaahtoamisen välttämiseksi.

5 Liuota pyörittämällä varovasti.

6 Käännä injektio-pullo/ruisku ylösalaisin ja ota annostusohjeiden mukainen määrä liuosta injektio-ruiskuun.

7 Irrota ruisku siirtokanyylista. Liuos on nyt valmis bolusinjektioon.

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}

SN: {numero}

NN: {numero}

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metalyse 8 000 U
injektiokuiva-aine, liuosta varten.
tenekteplaasi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon sen jälkeen kun kuiva-aine on liuotettu 8 ml:aan liuotinta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIUOTINRUISKUN MERKINNÄT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuotin Metalyse 8 000 U:ta varten
liuotin parenteraaliseen käyttöön

2. ANTOTAPA

Valmiiksi saatettu liuos, potilaille, joiden paino (kg):

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

8 ml injektionesteisiin käytettävää vettä

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Metalyse 10 000 U
injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
tenekteplaasi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 10 000 yksikköä (50 mg) tenekteplaasia.
Yksi esitäytetty ruisku sisältää 10 ml liuotinta.
1 ml käyttövalmista liuosta sisältää 1 000 U (5 mg) tenekteplaasia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-arginiini, fosforihappo, polysorbaatti 20
Hyvin pieni jäämä valmistusprosessista: gentamisiini
Liuotin on injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 injektiopullo injektiokuiva-ainetta, liuosta varten, sisältää 50 mg tenekteplaasia.
1 esitäytetty ruisku sisältää 10 ml liuotinta parenteraaliseen käyttöön.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon sen jälkeen kun kuiva-aine on liuotettu 10 ml:aan liuotinta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Noudata käyttöohjetta tarkasti. Ellei näin tehdä, tuloksena voi olla aiottua suuremman Metalyse-annoksen antaminen.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/169/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

KOTELON SISÄKANNEN PIKTOGRAMMISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

Käyttöohje

Avaa siirtokanyylipakkauksen kansi.

1 Poista esitäytetyn ruiskun kärjen tulppa. Poista repäisy-suojus injektio-pullosta.

2 Kierrä esitäytetty ruisku tiukasti kiinni siirtokanyyliin.

3 Lävistä injektio-pullon kumitulppa keskeltä siirtokanyylin neulan avulla.

4 Lisää injektionesteisiin käytettävää vettä injektio-pulloon painamalla ruiskun mäntää alas hitaasti vaahtoamisen välttämiseksi.

5 Liuota pyörittämällä varovasti.

6 Käännä injektio-pullo/ruisku ylösalaisin ja ota annostusohjeiden mukainen määrä liuosta injektio-ruiskuun.

7 Irrota ruisku siirtokanyylista. Liuos on nyt valmis bolusinjektioon.

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}

SN: {numero}

NN: {numero}

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metalyse 10 000 U
injektiokuiva-aine, liuosta varten.
tenekteplaasi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon sen jälkeen kun kuiva-aine on liuotettu 10 ml:aan liuotinta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIUOTINRUISKUN MERKINNÄT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuotin Metalyse 10 000 U:ta varten
liuotin parenteraaliseen käyttöön

2. ANTOTAPA

Valmiiksi saatettu liuos, potilaille, joiden paino (kg):

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

10 ml injektionesteisiin käytettävää vettä

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Metalyse 8 000 yksikköä, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten tenekteplaasi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Metalyse on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Metalyse-valmistetta
3. Miten Metalyse annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Metalyse-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Metalyse on ja mihin sitä käytetään

Metalyse on injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten. Tämä tarkoittaa, että jokaisessa pakkauksessa on:

- 1 injektiopullo, joka sisältää 8 000 yksikköä Metalyse injektiokuiva-ainetta ja
- 1 esitäytetty ruisku, joka sisältää 8 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

Ennen käyttöä liuotin (injektionesteisiin käytettävä vesi) lisätään injektiokuiva-aineeseen, jolloin saadaan injektiona annettava liuos.

Metalyse kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan trombolyyttisiksi aineiksi. Nämä aineet auttavat liuottamaan verihyytymiä. Tenekteplaasi on rekombinantti fibrinispesifinen plasminogeenin aktivaattori.

Metalyseä käytetään sydäninfarktin (sydänkohtauksen) hoitoon 6 tunnin sisällä oireiden ilmaantumisesta. Se auttaa liuottamaan sydämen verisuoniin muodostuneita verihyytymiä. Tämä auttaa ehkäisemään sydänkohtauksen aiheuttamia vaurioita ja tämän on osoitettu pelastavan ihmishenkiä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Metalyse-valmistetta

Lääkärisi ei käytä Metalyse-hoitoa:

- Jos sinulla on aiemmin ollut henkeä uhkaava allerginen reaktio (vakava yliherkkyys) vaikuttavalle aineelle tenekteplasille, gentamisiinille (hyvin pieni jäämä valmistusprosessista) tai Metalyse-jollekin muulle aineelle. Jos Metalyse-hoito kuitenkin katsotaan tarpeelliseksi, elvytystilojen ja -välineiden on oltava tarvittaessa välittömästi saatavilla.
- Jos sinulla on tai on äskettäin ollut verenvuotoriskiä lisäävä sairaus, kuten:
 - ❖ verenvuotohäiriö tai verenvuototaipumusta (hemorragia)
 - ❖ aivohalvaus (aivoverisuonitapahtuma)

- ❖ hyvin korkea, hallitsematon verenpaine
 - ❖ pään vamma
 - ❖ vaikea maksasairaus
 - ❖ mahahaava (peptinen haava)
 - ❖ ruokatorven laskimolaajentuma (esofageaalinen varikoosi)
 - ❖ verisuoniin liittyvä epänormaalisuus (esim. valtimonpullistuma)
 - ❖ tietyt kasvaimet
 - ❖ sydänpussin tulehdus (perikardiitti); sydänläppien tulehdus tai infektio (endokardiitti)
 - ❖ dementia.
- Jos käytät veren 'ohentamiseen' tarkoitettuja tabletteja tai kapseleita, esim. varfariinia tai kumariinia (veren hyytymistä estävät aineet);
 - Jos sinulla on haimatulehdus (pankreatiitti);
 - Jos sinulle on äskettäin tehty suuri leikkaus, esim. aivo- tai selkäydinleikkaus;
 - Jos olet viimeksi kuluneen 2 viikon aikana saanut sydän-keuhkoelvytystä (rintakehän paineluelvytystä), jonka kesto oli yli 2 minuuttia.

Varoitukset ja varotoimet

Lääkärisi noudattaa erityistä varovaisuutta Metalyse-valmisteen käytössä:

- Jos sinulla on ollut joku muu allerginen reaktio kuin äkillinen henkeä uhkaava allerginen reaktio (vakava yliherkkyys) vaikuttavalle aineelle tenekteplaaasille, gentamisiinille (hyvin pieni jäämä valmistusprosessista) tai Metalyse jollekin muulle aineelle (ks. kohta 6 ”Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa”);
- Jos sinulla on kohonnut verenpaine;
- Jos sinulla on aivoverenkierron häiriöitä (aivoverisuonisairaus);
- Jos sinulla on viimeksi kuluneiden 10 päivän aikana ollut mahasuolikanavan vuotoa tai vuotoa virtsa- ja sukuelimissä (minkä seurauksena ulosteissa tai virtsassa saattaa esiintyä verta);
- Jos sinulla on sydämen läpän epänormaalisuus (esim. mitraalistennoosi), johon liittyy rytmihäiriöitä (esim. eteisvärinä);
- Jos sinulle on annettu lihaksensisäinen injektio viimeisen kahden päivän aikana;
- Jos olet yli 75-vuotias;
- Jos painat alle 60 kiloa;
- Jos olet joskus aikaisemmin saanut Metalyse-valmistetta.

Lapset ja nuoret

Metalyse-valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella.

Muut lääkevalmisteet ja Metalyse

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetat, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy neuvoa lääkäriltä ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

3. Miten Metalyse annetaan

Lääkäri laskee tarvittavan Metalyse-annoksen painosi mukaan seuraavan taulukon mukaan.

Paino (kg)	Alle 60	60-70	70-80	80-90	yli 90
Metalyse (U)	6 000	7 000	8 000	9 000	10 000

Metalyksen lisäksi lääkäri antaa sinulle veren hyytymistä estävää lääkevalmistetta niin pian kuin mahdollista rintakipusi alkamisen jälkeen.

Metalyksen antaa sinulle kertainjektiona suoneen lääkäri, joka on perehtynyt tämäntyyppisten lääkevalmisteiden käyttöön.

Lääkäri antaa Metalyksen kerta-annoksen niin pian kuin mahdollista rintakipusi alkamisen jälkeen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Alla kuvattuja haittavaikutuksia on ilmennyt henkilöillä, joille on annettu Metalyse-valmistetta:

Hyvin yleinen (saattaa koskea useampaa kuin 1 henkilöä 10:stä):

- verenvuoto

Yleinen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 10:stä):

- injektio- tai pistoskohdan verenvuoto
- nenäverenvuoto
- verenvuoto virtsa- ja sukuelimissä (virtsasssa saattaa esiintyä verta)
- mustelmat
- mahasuolikanavan verenvuoto (esim. verenvuoto mahalaukusta tai suolesta)

Melko harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 100:sta):

- epäsäännöllinen sydämen rytmi (reperfuusiorytmihäiriö), joka joskus johtaa sydämenpysähdykseen. Sydämenpysähdys voi olla henkeä uhkaava.
- vatsan sisäinen verenvuoto (retroperitoneaalinen vuoto)
- aivoverenvuoto (serebraalinen hemorragia). Aivoverenvuoto tai muu vakava vuototapahtuma voi aiheuttaa kuoleman tai pysyvän vammautumisen.
- silmäverenvuoto

Harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 1 000:sta):

- alhainen verenpaine (hypotensio)
- verenvuoto keuhkoissa (keuhkohemorragia)
- yliherkkyys (anafylaktoidiset reaktiot), esim. ihottuma, nokkosihottuma (urtikaria), hengitysvaikeudet (keuhkoputkien supistuminen)
- verenvuoto sydäntä ympäröivään kudokseen (hemoperikardium)
- verihyytymä keuhkoissa (keuhkoembolia) ja muiden elinjärjestelmien suonissa (trombootinen verisuonitukos)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin):

- rasvaembolia (rasvasta muodostuva hyytymä)
- pahoinvointi
- oksentelu
- kohonnut ruumiinlämpö (kuume)
- verenvuodoista johtuvat verensiirrot

Kuten muillakin trombolyyttisillä aineilla, seuraavia tapahtumia on esiintynyt sydäninfarktin ja/tai trombolyytin annostelun jälkiseurauksena:

Hyvin yleinen (saattaa koskea useampaa kuin 1 henkilöä 10:stä):

- Matala verenpaine (hypotensio)
- Epäsäännöllinen sydämen rytmi
- Rintakipu (angina pectoris)

Yleinen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 10:stä):

- Uusi rintakipukohtaus/rasitusrintakipu (toistuva iskemia)
- Sydänkohtaus
- Sydämen vajaatoiminta
- Sydämen vajaatoiminnan aiheuttama sokki
- Sydäntä ympäröivän pussin tulehdus
- Nestettä keuhkoissa (keuhkoedeema)

Melko harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 100:sta):

- Sydämenpysähdys
- Sydänlähän tai sydäntä ympäröivän pussin vaiva (hiippalähän vuoto, sydänpussin nestekertymä)
- Verihyytymä laskimoissa (laskimon verisuonitukos)
- Neste sydänpussissa (sydämen tamponaatio)
- Sydänlihaksen repeytyminen

Harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 1 000:sta):

- Verihyytymä keuhkoissa (keuhkoveritulppa)

Nämä sydämeen ja verisuoniin liittyvät tapahtumat voivat olla henkeä uhkaavia ja johtaa kuolemaan.

Aivoverenvuodon yhteydessä on raportoitu hermostoon liittyviä tapahtumia, esim. uneliaisuus (raukeus), puheen häiriöt, ruumiinosien halvaantuminen (hemipareesi) ja kouristukset.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Metalyse-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Säilytä alle 30 °C.

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Kun Metalyse-liuos on tehty käyttövalmiiksi, sitä voidaan säilyttää 24 tuntia 2-8 °C:ssa ja 8 tuntia 30 °C:ssa. Lääkärisi antaa käyttövalmiin injektioliuoksen, mikrobiologisista syistä johtuen, yleensä välittömästi.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Metalyse sisältää

- Vaikuttava aine on tenekteplaasi. Yksi injektiopullo sisältää 8 000 yksikköä (40 mg) tenekteplaasia. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 8 ml liuotinta. Kun valmiste saatetaan käyttökuntoon 8 ml:lla liuotinta, 1 ml valmistetta sisältää 1 000 U tenekteplaasia.
- Muut aineet ovat L-arginiini, fosforihappo ja polysorbaatti 20.

- Liuotin on injektioneesteisiin käytettävää vettä.
- Gentamisiinia on hyvin pienenä jäämänä valmistusprosessista.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Kotelo sisältää yhden injektiopullon kylmäkuivattua jauhetta, joka sisältää 40 mg tenekteplasia, yhden käyttövalmiin esitäytetyn ruiskun, joka sisältää 8 ml liuotinta, yhden siirtokanyylin ja yhden neulan.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

Valmistaja

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach/Riss
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim bv
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Metalyse 10 000 yksikköä, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten tenekteplaasi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Metalyse on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Metalyse-valmistetta
3. Miten Metalyse annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Metalyse-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Metalyse on ja mihin sitä käytetään

Metalyse on injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten. Tämä tarkoittaa, että jokaisessa pakkauksessa on:

- 1 injektiopullo, joka sisältää 10 000 yksikköä Metalyse injektiokuiva-ainetta ja
- 1 esitäytetty ruisku, joka sisältää 10 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

Ennen käyttöä liuotin (injektionesteisiin käytettävä vesi) lisätään injektiokuiva-aineeseen, jolloin saadaan injektiona annettava liuos.

Metalyse kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan trombolyyttisiksi aineiksi. Nämä aineet auttavat liuottamaan verihyytymiä. Tenekteplaasi on rekombinantti fibrinispesifinen plasminogeenin aktivaattori.

Metalyseä käytetään sydäninfarktin (sydänkohtauksen) hoitoon 6 tunnin sisällä oireiden ilmaantumisesta. Se auttaa liuottamaan sydämen verisuoniin muodostuneita verihyytymiä. Tämä auttaa ehkäisemään sydänkohtauksen aiheuttamia vaurioita ja tämän on osoitettu pelastavan ihmishenkiä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Metalyse-valmistetta

Lääkärisi ei käytä Metalyse-hoitoa:

- Jos sinulla on aiemmin ollut henkeä uhkaava allerginen reaktio (vakava yliherkkyys) vaikuttavalle aineelle tenekteplasilille, gentamisiinille (hyvin pieni jäämä valmistusprosessista) tai Metalyse-jollekin muulle aineelle. Jos Metalyse-hoito kuitenkin katsotaan tarpeelliseksi, elvytystilojen ja -välineiden on oltava tarvittaessa välittömästi saatavilla.
- Jos sinulla on tai on äskettäin ollut verenvuotoriskiä lisäävä sairaus, kuten:
 - ❖ verenvuotohäiriö tai verenvuototaipumusta (hemorragia)
 - ❖ aivohalvaus (aivoverisuonitapahtuma)

- ❖ hyvin korkea, hallitsematon verenpaine
 - ❖ pään vamma
 - ❖ vaikea maksasairaus
 - ❖ mahahaava (peptinen haava)
 - ❖ ruokatorven laskimolaajentuma (esofageaalinen varikoosi)
 - ❖ verisuoniin liittyvä epänormaalisuus (esim. valtimonpullistuma)
 - ❖ tietyt kasvaimet
 - ❖ sydänpuussin tulehdus (perikardiitti); sydänlappien tulehdus tai infektio (endokardiitti)
 - ❖ dementia.
- Jos käytät veren 'ohentamiseen' tarkoitettuja tabletteja tai kapseleita, esim. varfariinia tai kumariinia (veren hyytymistä estävät aineet);
 - Jos sinulla on haimatulehdus (pankreatiitti);
 - Jos sinulle on äskettäin tehty suuri leikkaus, esim. aivo- tai selkäydinleikkaus;
 - Jos olet viimeksi kuluneen 2 viikon aikana saanut sydän-keuhkoelvytystä (rintakehän paineluelvytystä), jonka kesto oli yli 2 minuuttia.

Varoitukset ja varotoimet

Lääkärisi noudattaa erityistä varovaisuutta Metalyse-valmisteen käytössä:

- Jos sinulla on ollut joku muu allerginen reaktio kuin äkillinen henkeä uhkaava allerginen reaktio (vakava yliherkkyys) vaikuttavalle aineelle tenekteplaaasille, gentamisiinille (hyvin pieni jäämä valmistusprosessista) tai Metalyse jollekin muulle aineelle (ks. kohta 6 ”Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa”);
- Jos sinulla on kohonnut verenpaine;
- Jos sinulla on aivoverenkierron häiriöitä (aivoverisuonisairaus);
- Jos sinulla on viimeksi kuluneiden 10 päivän aikana ollut mahasuolikanavan vuotoa tai vuotoa virtsa- ja sukuelimissä (minkä seurauksena ulosteissa tai virtsassa saattaa esiintyä verta);
- Jos sinulla on sydämen läpän epänormaalisuus (esim. mitraalistennoosi), johon liittyy rytmihäiriöitä (esim. eteisvärinä);
- Jos sinulle on annettu lihaksensisäinen injektio viimeisen kahden päivän aikana;
- Jos olet yli 75-vuotias;
- Jos painat alle 60 kiloa;
- Jos olet joskus aikaisemmin saanut Metalyse-valmistetta.

Lapset ja nuoret

Metalyse-valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella.

Muut lääkevalmisteet ja Metalyse

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy neuvoa lääkäriltä ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

3. Miten Metalyse annetaan

Lääkäri laskee tarvittavan Metalyse-annoksen painosi mukaan seuraavan taulukon mukaan.

Paino (kg)	Alle 60	60-70	70-80	80-90	yli 90
Metalyse (U)	6 000	7 000	8 000	9 000	10 000

Metalyksen lisäksi lääkäri antaa sinulle veren hyytymistä estävää lääkevalmistetta niin pian kuin mahdollista rintakipusi alkamisen jälkeen.

Metalyksen antaa sinulle kertainjektiona suoneen lääkäri, joka on perehtynyt tämäntyyppisten lääkevalmisteiden käyttöön.

Lääkäri antaa Metalyksen kerta-annoksen niin pian kuin mahdollista rintakipusi alkamisen jälkeen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Alla kuvattuja haittavaikutuksia on ilmennyt henkilöillä, joille on annettu Metalyse-valmistetta:

Hyvin yleinen (saattaa koskea useampaa kuin 1 henkilöä 10:stä):

- verenvuoto

Yleinen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 10:stä):

- injektio- tai pistoskohdan verenvuoto
- nenäverenvuoto
- verenvuoto virtsa- ja sukuelimissä (virtsasssa saattaa esiintyä verta)
- mustelmat
- mahasuolikanavan verenvuoto (esim. verenvuoto mahalaukusta tai suolesta)

Melko harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 100:sta):

- epäsäännöllinen sydämen rytmi (reperfuusiorytmihäiriö), joka joskus johtaa sydämenpysähdykseen. Sydämenpysähdys voi olla henkeä uhkaava.
- vatsan sisäinen verenvuoto (retroperitoneaalinen vuoto)
- aivoverenvuoto (serebraalinen hemorragia). Aivoverenvuoto tai muu vakava vuototapahtuma voi aiheuttaa kuoleman tai pysyvän vammautumisen.
- silmäverenvuoto

Harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 1 000:sta):

- alhainen verenpaine (hypotensio)
- verenvuoto keuhkoissa (keuhkohemorragia)
- yliherkkyys (anafylaktoidiset reaktiot), esim. ihottuma, nokkosihottuma (urtikaria), hengitysvaikeudet (keuhkoputkien supistuminen)
- verenvuoto sydäntä ympäröivään kudokseen (hemoperikardium)
- verihyytymä keuhkoissa (keuhkoembolia) ja muiden elinjärjestelmien suonissa (tromboottinen verisuonitukos)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin):

- rasvaembolia (rasvasta muodostuva hyytymä)
- pahoinvointi
- oksentelu
- kohonnut ruumiinlämpö (kuume)
- verenvuodoista johtuvat verensiirrot

Kuten muillakin trombolyyttisillä aineilla, seuraavia tapahtumia on esiintynyt sydäninfarktin ja/tai trombolyytin annostelun jälkiseurauksena:

Hyvin yleinen (saattaa koskea useampaa kuin 1 henkilöä 10:stä):

- Matala verenpaine (hypotensio)
- Epäsäännöllinen sydämen rytmi
- Rintakipu (angina pectoris)

Yleinen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 10:stä):

- Uusi rintakipukohtaus/rasitusrintakipu (toistuva iskemia)
- Sydänkohtaus
- Sydämen vajaatoiminta
- Sydämen vajaatoiminnan aiheuttama sokki
- Sydäntä ympäröivän pussin tulehdus
- Nestettä keuhkoissa (keuhkoedeema)

Melko harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 100:sta):

- Sydämenpysähdys
- Sydänlähän tai sydäntä ympäröivän pussin vaiva (hiippalähän vuoto, sydänpussin nestekertymä)
- Verihyytymä laskimoissa (laskimon verisuonitukos)
- Neste sydänpussissa (sydämen tamponaatio)
- Sydänlihaksen repeytyminen

Harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 1 000:sta):

- Verihyytymä keuhkoissa (keuhkoveritulppa)

Nämä sydämeen ja verisuoniin liittyvät tapahtumat voivat olla henkeä uhkaavia ja johtaa kuolemaan.

Aivoverenvuodon yhteydessä on raportoitu hermostoon liittyviä tapahtumia, esim. uneliaisuus (raukeus), puheen häiriöt, ruumiinosien halvaantuminen (hemipareesi) ja kouristukset.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Metalyse-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Säilytä alle 30 °C.

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Kun Metalyse-liuos on tehty käyttövalmiiksi, sitä voidaan säilyttää 24 tuntia 2-8 °C:ssa ja 8 tuntia 30 °C:ssa. Lääkärisi antaa käyttövalmiin injektioliuoksen, mikrobiologisista syistä johtuen, yleensä välittömästi.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Metalyse sisältää

- Vaikuttava aine on tenekteplaasi. Yksi injektiopullo sisältää 10 000 yksikköä (50 mg) tenekteplaasia. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 10 ml liuotinta. Kun valmiste saatetaan käyttökuntoon 10 ml:lla liuotinta, 1 ml valmistetta sisältää 1 000 U tenekteplaasia.
- Muut aineet ovat L-arginiini, fosforihappo ja polysorbaatti 20.

- Liuotin on injektioneiteisiin käytettävää vettä.
- Gentamisiinia on hyvin pienenä jäänä valmistusprosessista.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Kotelo sisältää yhden injektiopullon kylmäkuivattua jauhetta, joka sisältää 50 mg tenekteplasia, yhden käyttövalmiin esitäytetyn ruiskun, joka sisältää 10 ml liuotinta, yhden siirtokanyylin ja yhden neulan.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

Valmistaja

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach/Riss
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim bv
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.