

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Metalyse 8 000 enheter pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hvert hetteglass inneholder 8 000 enheter (40 mg) tenecteplase.

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 8 ml oppløsningsvæske.

Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 1 000 enheter (5 mg) tenecteplase per ml.

Styrken av tenecteplase uttrykkes i enheter (U) ved å bruke en standardreferanse, som er spesifikk for tenecteplase og ikke sammenlignbar med enheter brukt for andre trombolytiske midler.

Tenecteplase er en fibrinspesifikk plasminogenaktivator produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulveret er hvitt til gulhvitt.

Oppløsningsvæsken er klar og fargeløs.

Den rekonstituerte oppløsningen er klar og fargeløs til svakt gul.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Metalyse er indisert til voksne for trombolytisk behandling ved mistanke om akutt hjerteinfarkt (AMI) med vedvarende ST-hevning eller nylig venstre grenblokk, innen 6 timer fra symptomdebut.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

#### Dosering

Metalyse skal forskrives av lege med erfaring med trombolytisk behandling og med utstyr til å monitorere behandlingen.

Behandlingen med Metalyse skal starte så raskt som mulig etter symptomdebut.

Metalyse bør doseres på bakgrunn av kroppsvekt, med en maksimal dose på 10 000 enheter (50 mg tenecteplase). Antall ml oppløsning som kreves for å tilføre korrekt dose kan beregnes ut fra følgende tabell:

Pasientens kroppsvekt (kg)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)	Volum av rekonstituert oppløsning (ml)
< 60	6 000	30	6
≥ 60 til < 70	7 000	35	7
≥ 70 til < 80	8 000	40	8
≥ 80 til < 90	9 000	45	9
≥ 90	10 000	50	10

For nærmere informasjon se pkt. 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering.

#### *Eldre (≥ 75 år)*

Metalyse bør administreres med forsiktighet hos eldre (≥ 75 år) pga. en høyere blødningsrisiko (se pkt. 4.4 Blødning og pkt. 5.1 STREAM-studien).

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Metalyse hos barn (under 18 år) har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

Dosen bør administreres som én intravenøs bolusinjeksjon i løpet av ca. 10 sekunder.

En allerede innlagt venekanyle skal kun benyttes for tilførsel av Metalyse i natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %). Metalyse er ikke blandbar med glukoseoppløsning.

Ingen andre legemidler skal tilsettes injeksjonsoppløsningen.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

#### Supplerende behandling

Antitrombotisk tilleggsterapi med platehemmere og antikoagulantia bør administreres i henhold til gjeldende relevante retningslinjer for behandling av pasienter med hjerteinfarkt med ST-elevasjon. For koronar intervensjon, se pkt. 4.4.

Ufraksjonert heparin og enoksaparin har vært brukt som antitrombotisk tilleggsterapi i kliniske studier med Metalyse.

Acetylsalisylsyre bør initieres snarest mulig etter symptomdebut og fortsettes som livslang behandling hvis ikke kontraindisert.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Metalyse må ikke gis til pasienter som tidligere har hatt en anafylaktisk (dvs. livstruende) reaksjon overfor et av innholdsstoffene (dvs. tenecteplase eller noen av hjelpestoffene) eller overfor gentamycin (rest fra fremstillingsprosessen). Hvis behandling med Metalyse likevel er påkrevet, må gjenopplivningstiltak kunne iverksettes umiddelbart ved behov.

Dessuten er Metalyse kontraindisert ved følgende tilstander siden trombolytisk behandling er forbundet med økt blødningsrisiko:

- Signifikant blødningsforstyrrelse, enten pågående eller i løpet av de siste 6 måneder
- Pasienter som får effektiv peroral antikoagulasjonsbehandling, f.eks. warfarin (INR > 1,3) (se pkt. 4.4, underpkt. «Blødning»)
- Tidligere skader i sentralnervesystemet (for eksempel neoplasme, aneurisme, intrakraniell eller spinal kirurgi)
- Kjent, medfødt hemoragisk diatese
- Alvorlig ukontrollert hypertensjon
- Omfattende kirurgiske inngrep, biopsi av parenkymvev, eller signifikant traume i løpet av de siste 2 måneder (dette inkluderer også ethvert traume i forbindelse med det pågående hjerteinfarkt)
- Nylig hode- eller kranieskade
- Langvarig kardiopulmonal resuscitering (> 2 minutter) i løpet av de siste 2 ukene
- Akutt perikarditt og/eller subakutt bakteriell endokarditt
- Akutt pankreatitt
- Betydelig nedsatt leverfunksjon inklusive leversvikt, cirrhose, portahypertensjon (øsofagusvaricer) og aktiv hepatitt
- Aktivt peptisk ulcus
- Arteriell aneurisme eller kjent arteriovenøs malformasjon
- Neoplasme med økt blødningsrisiko
- Tidligere hjerneblødning eller slag av ukjent opprinnelse i anamnesen
- Kjent hjerteinfarkt eller forbigående iskemisk attack (TIA) siste 6 måneder
- Demens

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

##### Koronar intervensjon

Hvis primær perkutan koronar intervensjon (PCI) er planlagt i henhold til gjeldende relevante retningslinjer, bør tenecteplase ikke gis (se pkt. 5.1 ASSENT-4-studien).

Pasienter som ikke kan gjennomgå primær PCI innen en time som retningslinjene anbefaler og få tenecteplase som primær koronar rekanaliseringsbehandling, bør overflyttes umiddelbart til PCI-enhet for angiografi og tidsriktig supplerende koronar intervensjon innen 6-24 timer eller tidligere hvis medisinsk påkrevet (se pkt. 5.1 STREAM-studien).

##### Blødning

Den vanligste komplikasjonen ved behandling med tenecteplase er blødning. Samtidig bruk av heparin kan bidra til blødninger. Da fibrin løses opp ved tenecteplasebehandling kan blødning fra nylig punkterte kar forekomme. Trombolytisk behandling krever derfor nøye tilsyn med alle mulige blødningspunkter (innstikksteder for katetre, arterie- og venepunksjoner, operasjonssår og nålestikksteder). Bruk av stive kateter så vel som intramuskulære injeksjoner og unødvendig håndtering av pasienten bør unngås under behandling med tenecteplase.

Blødning på injeksjonsstedet ble hyppigst observert, og i enkelte tilfeller urogenital og gingival blødning.

Hvis alvorlige blødninger oppstår, særlig cerebrale blødninger, skal samtidig heparinbehandling umiddelbart avsluttes. Tilførsel av protamin bør overveies hvis heparin er gitt mindre enn 4 timer før blødningen begynte. Hos det fåtall pasienter som ikke svarer på slike konservative tiltak, kan varsom behandling med transfusjoner være indisert. Transfusjon av kryopresipitat, fersk frosset plasma og trombocytter bør overveies på bakgrunn av kliniske og laboratoriemessige vurderinger etter hver

tilførsel. Fibrinogennivået bør være 1 g/l ved kryopresipitat-infusjon. Antifibrinolytiske legemidler er tilgjengelige som et siste alternativ.

Risikoen ved behandling med tenecteplase kan være økt og må vurderes nøye mot forventede fordeler av behandlingen i følgende situasjoner:

- Systolisk blodtrykk > 160 mm Hg
- Cerebrovaskulær sykdom
- Nylig gjennomgått gastrointestinal eller urogenital blødning (i løpet av siste 10 dager)
- Høy sannsynlighet for tromber i venstre hjertehalvdel, for eksempel mitralstenose med atrieflimmer
- Nylig gitt intramuskulær injeksjon (i løpet av siste 2 dager)
- Høy alder (> 75 år)
- Lav kroppsvekt (< 60 kg)
- Pasienter som får perorale antikoagulantia: Bruk av Metalyse kan vurderes når dosering eller tid siden forrige inntak av antikoagulantia gjør at resteffekt er usannsynlig og hvis relevante koagulasjonstester for aktuelle produkter ikke viser klinisk relevant påvirkning av koagulasjonen (f.eks. INR  $\leq$  1,3 for vitamin K-antagonister eller andre relevante tester for andre perorale antikoagulantia er innenfor det respektive øvre normalområdet).

### Arytmier

Koronar trombolyse kan føre til reperfusjonsarytmier. Det er anbefalt at antiarytmisk behandling av bradykardi og/eller ventrikulær takyarytmi (pacemaker, defibrillator) er tilgjengelig når tenecteplase administreres.

### GPIIb/IIIa antagonister

Samtidig bruk av GPIIb/IIIa antagonister øker blødningsrisikoen.

### Overfølsomhet/gjentatt behandling

Ingen vedvarende antistoffdannelse mot tenecteplasemolekylet er observert etter behandling. Det foreligger ingen systematisk erfaring med gjentatt behandling med tenecteplase. Forsiktighet er nødvendig ved dosering av tenecteplase til personer med kjent overfølsomhet (utenom anafylaktisk reaksjon) overfor virkestoffet, ett eller flere av hjelpestoffene eller overfor gentamycin (rest fra fremstillingsprosessen). Skulle en anafylaktoid reaksjon oppstå, må behandlingen umiddelbart avsluttes og annen nødvendig behandling iverksettes. Under ingen omstendigheter må behandling med tenecteplase gjentas før hemostatiske faktorer som fibrinogen, plasminogen og alfa<sub>2</sub>-antiplasmin er kartlagt.

### Pediatrik populasjon

Metalyse er ikke anbefalt til barn (under 18 år) på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen formelle interaksjonsstudier er blitt utført med tenecteplase og andre vanlig brukte legemidler ved akutt hjerteinfarkt. Data fra mer enn 12 000 pasienter behandlet i fase I, II og III har imidlertid ikke vist noen klinisk relevante interaksjoner med legemidler som vanligvis brukes ved akutt hjerteinfarkt og som ble brukt sammen med tenecteplase.

Legemidler som påvirker koagulasjonen eller som endrer trombocytffunksjonen (f.eks. tiklopidin, klopidogrel, lavmolekylært heparin) kan øke risikoen for blødning før, under og etter behandling med tenecteplase.

Samtidig bruk av GPIIb/IIIa antagonister øker blødningsrisikoen.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Det er begrenset mengde data tilgjengelig for bruk av Metalyse hos gravide. Ikke-kliniske studier utført med tenecteplase har vist blødning med sekundær mortalitet hos dyremødre på grunn av den kjente farmakologiske aktiviteten til virkestoffet og i noen få tilfeller forekom abort og resorpsjon av fosteret (dette har bare blitt observert ved administrering av gjentatte doser). Tenecteplase anses ikke å være teratogent (se pkt. 5.3). Fordelen av behandlingen må vurderes mot den potensielle risiko som et akutt hjerteinfarkt under graviditet innebærer.

##### Amming

Det er ikke kjent om tenecteplase skiller ut i morsmelk hos mennesker. Amming bør unngås de første 24 timer etter trombolysbehandling.

##### Fertilitet

Kliniske data samt ikke-kliniske studier på fertilitet er ikke tilgjengelig for tenecteplase (Metalyse).

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Ikke relevant.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Blødning er en svært vanlig bivirkning ved behandling med tenecteplase. Den vanligste typen er overfladisk blødning på injeksjonsstedet. Ekkymoser blir ofte observert, men krever vanligvis ingen spesielle tiltak. Død og vedvarende nedsatt funksjonsevne er rapportert hos pasienter som har fått slag (også intrakraniell blødning) og andre alvorlige blødningsepisoder.

##### Tabellarisk liste over bivirkninger

Bivirkningene nedenfor er klassifisert i henhold til frekvens og organklassesystem. Frekvens er definert i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1 viser bivirkningsfrekvens

Organklassesytem	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	
Sjeldne	Anafylaktoid reaksjon (inkludert utslett, urtikaria, bronkospasme, larynxødem)
Nevrologiske sykdommer	
Mindre vanlige	Intrakranial hemoragi (f eks cerebral blødning, cerebralt hematoma, hjerneblødning, hemoragisk transformasjon av slag, intrakranielt hematoma, subaraknoidalblødning) inkludert assosierte symptomer som somnolens, afasi, hemiparese, konvulsjon
Øyesykdommer	
Mindre vanlige	Blødning i øyet
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige	Reperfusjonsarytmier (f eks asystole, tiltagende idioventrikulær arytmi, arytmi, ekstrasystoler, atrieflimmer, atrioventrikulærblokk grad I til fullstendig blokk, bradykardi, takykardi, ventrikkelarytmi, ventrikkelflimmer, ventrikkeltakykardi) forekommer i nær tidsmessig sammenheng til behandling med tenecteplase. Reperfusjonsarytmier kan føre til hjertestans, kan være livstruende og kan kreve konvensjonell antiarytmibehandling.
Sjeldne	Perikardial hemoragi
Karsykdommer	
Svært vanlige	Hemoragi
Sjeldne	Emboli (tromboembolisering)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige	Neseblødning
Sjeldne	Pulmonalhemoragi
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	Gastrointestinal blødning (f eks mageblødning, blødende magesår, blødning fra rektum, hematemese, melena, blødning i munnen)
Mindre vanlige	Retroperitonealblødning (f eks retroperitonealt hematoma)
Ikke kjent	Kvalme, oppkast
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Ekkymose
Sykdommer i nyre- og urinveier	
Vanlige	Urogenitalblødning (f eks hematuri, urinveisblødning)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Blødning fra injeksjonsstedet
Undersøkelser	
Sjeldne	Redusert blodtrykk
Ikke kjent	Økt kroppstemperatur
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Ikke kjent	Fettemboli som kan føre til konsekvenser i de organer som berøres

Som for andre trombolytiske legemidler, har følgende hendelser vært rapportert i forbindelse med akutt hjerteinfarkt og/eller trombolytisk behandling:

- svært vanlige: hypotensjon, forstyrrelser i puls og hjerterytme, angina pectoris
- vanlige: tilbakevendende iskemi, hjertesvikt, myokard infarkt, kardiogent sjokk, perikarditt, lungeødem
- mindre vanlige: hjertestans, mitralinsuffisiens, perikard effusjon, venetrombose, hjertetamponade, hjerteruptur
- sjeldne: lungeemboli

Disse kardiovaskulære hendelsene kan være livstruende og føre til døden.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Ved eventuell overdosering kan det være økt risiko for blødning. Ved alvorlig og langvarig blødning bør substitusjonsbehandling vurderes (plasma, trombocytter). Se også pkt. 4.4.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, enzymer; ATC-kode: B01A D11.

#### Virkningsmekanisme

Tenecteplase er en rekombinant fibrinspesifikk plasminogen aktivator som er utviklet fra kroppseget t-PA ved modifikasjoner på tre steder i proteinstrukturen. Det binder seg til fibrinkomponenten av tromben (størknet blod) og konverterer selektivt trombebundet plasminogen til plasmin, som nedbryter trombens fibrinmatriks. Tenecteplase har en høyere fibrinspesifisitet og større motstand mot inaktivering av den endogene inhibatoren (PAI-I) enn kroppseget t-PA.

#### Farmakodynamiske effekter

Etter administrering av tenecteplase har et doseavhengig forbruk av  $\alpha_2$ -antiplasmin (plasmininhibitoren i væskefasen) blitt observert og som følge av dette økt nivå av systemisk plasmindannelse. Denne observasjonen er i overensstemmelse med den forventede effekten, nemlig plasminogenaktivering. I sammenlignende studier ble det observert mindre enn 15 % reduksjon i fibrinogen og mindre enn 25 % reduksjon i plasminogen hos forsøkspersoner behandlet med maksimal dose tenecteplase (10 000 E tilsvarende 50 mg), mens alteplase forårsaket en reduksjon på ca. 50 % i fibrinogen- og plasminogennivåene. Det ble ikke påvist klinisk relevant antistoffdannelse etter 30 dager.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Data fra fase I og II angiografistudier antyder at tenecteplase, gitt som én intravenøs bolus, er effektiv til å løse blodpropper på doserelatert basis i infarktrelaterte arterier hos pasienter med akutt hjerteinfarkt.

#### ASSENT-2

En stor mortalitetsstudie (ASSENT-2) med ca. 17 000 pasienter viste at tenecteplase er terapeutisk likeverdig med alteplase med hensyn på å nedsette mortaliteten (6,2 % for begge behandlinger ved 30



dager, øvre grense av 95 %-konfidensintervallet (KI) for relativ risiko 1,124) og at bruken av tenecteplase er forbundet med en signifikant lavere forekomst av ekstrakranielle blødninger (26,4 % vs. 28,9 %,  $p=0,0003$ ). Dette medfører et signifikant lavere behov for transfusjoner (4,3 % vs. 5,5 %,  $p=0,0002$ ). Intrakraniell blødning forekom hos 0,93 % i tenecteplase-gruppen og hos 0,94 % i alteplase-gruppen.

Begrensede kliniske data viser at behandling av pasienter med akutt hjerteinfarkt var vellykket også når behandlingen ble startet mer enn 6 timer etter symptomdebut.

#### ASSENT-4

Hensikten med ASSENT-4 PCI-studien var å undersøke om behandling med maksimal dose tenecteplase og samtidig enkel bolus på inntil 4000 IE ufraksjonert heparin før primær PCI innen 60 til 180 minutter, fører til bedre resultater enn primær PCI alene hos 4000 pasienter med store hjerteinfarkt. Studien ble avbrutt prematurt ved 1667 randomiserte pasienter pga en numerisk høyere mortalitet i PCI gruppen som fikk tenecteplase. Forekomsten av det primære endepunkt, død eller kardiogent sjokk eller hjertesvikt innen 90 dager, var signifikant høyere i gruppen som fikk forsøksbehandlingen med tenecteplase før rutinemessig øyeblikkelig PCI: 18,6 % (151/810) sammenlignet med 13,4 % (110/819) i gruppen som kun fikk PCI-behandling ( $p=0,0045$ ). Denne signifikante forskjellen i det primære endepunkt mellom gruppene ved 90 dager, var allerede til stede under sykehusinnleggelsen og ved 30 dager.

Numerisk var alle komponentene av det primære kliniske sammensatte endepunktet i favør av behandling med PCI alene: død: 6,7 % vs. 4,9 % ( $p=0,14$ ), kardiogent sjokk: 6,3 % vs. 4,8 % ( $p=0,19$ ), hjertesvikt: 12,0 % vs. 9,2 % ( $p=0,06$ ). De sekundære endepunktene reinfarkt og repetert invasiv revaskularisering av tett åre, var signifikant høyere i gruppen forbehandlet med tenecteplase: reinfarkt: 6,1 % vs. 3,7 % ( $p=0,0279$ ), og repetert invasiv revaskularisering av tett åre: 6,6 % vs. 3,4 % ( $p=0,0041$ ). Følgende bivirkninger forekom hyppigere ved tenecteplasebehandling før PCI: intrakraniell blødning: 1 % vs. 0 % ( $p=0,0037$ ), slag: 1,8 % vs. 0 % ( $p=0,0001$ ), store blødninger: 5,6 % vs. 4,4 % ( $p=0,3118$ ), mindre blødninger: 25,3 % vs. 19,0 % ( $p=0,0021$ ), blodtransfusjoner: 6,2 % vs. 4,2 % ( $p=0,0873$ ), plutselig tilstopping av åre: 1,9 % vs. 0,1 % ( $p=0,0001$ ).

#### STREAM-studien

STREAM-studien var designet for å evaluere effekt og sikkerhet av en farmakoinvasiv strategi mot en strategi med standard primær PCI hos pasienter med akutt hjerteinfarkt med ST-elevasjon med symptomdebut mindre enn 3 timer tidligere og som ikke kunne gjennomgå primær PCI innen en time etter første kontakt med helsepersonell. Den farmakoinvasive strategien besto av tidlig fibrinolytisk behandling med bolus tenecteplase og tillegg av platehemmende- og antikoagulasjonsbehandling etterfulgt av angiografi innen 6-24 timer eller rescue-PCI.

Studiepopulasjonen bestod av 1892 pasienter randomisert ved hjelp av et interaktivt stemme-respons-system. Det primære endepunktet, en kombinasjon av død eller kardiogent sjokk eller kongestiv hjertesvikt eller re-infarkt innen 30 dager, ble observert hos 12,4 % (116/939) av pasientene i den farmakoinvasive gruppen versus 14,3 % (135/943) i gruppen med primær PCI (relativ risiko 0,86 (0,68-1,09)).

Enkeltkomponenter av det primære kombinasjonsendepunktet for henholdsvis den farmakoinvasive strategien versus primær PCI ble observert med følgende frekvenser:

	<b>Farmakoinvasiv (n=944)</b>	<b>Primær PCI (n=948)</b>	<b>p</b>
Kombinasjon av død, sjokk, kongestiv hjertesvikt, re-infarkt	116/939 (12,4%)	135/943 (14,3%)	0,21
Totaldødelighet	43/939 (4,6%)	42/946 (4,4%)	0,88
Kardiogent sjokk	41/939 (4,4%)	56/946 (5,9%)	0,13
Kongestiv hjertesvikt	57/939 (6,1%)	72/943 (7,6%)	0,18
Re-infarkt	23/938 (2,5%)	21/944 (2,2%)	0,74
Hjertedødelighet	31/939 (3,3%)	32/946 (3,4%)	0,92

Den observerte forekomsten av større og mindre ikke-intrakranielle blødninger var lik i de to gruppene

	<b>Farmakoinvasiv (n=944)</b>	<b>Primær PCI (n=948)</b>	<b>p</b>
Større ikke-kranielle blødninger	61/939 (6,5%)	45/944 (4,8%)	0,11
Mindre ikke-kranielle blødninger	205/939 (21,8%)	191/944 (20,2%)	0,40

Forekomst av totale slag og intrakraniell blødning

	<b>Farmakoinvasiv (n=944)</b>	<b>Primær PCI (n=948)</b>	<b>p</b>
Totale slag (alle typer)	15/939 (1,6%)	5/946 (0,5%)	0,03*
Intrakraniell blødning	9/939 (0,96%)	2/946 (0,21%)	0,04%**
Intrakraniell blødning etter protokolltillegg for halvering av dosen hos pasienter > 75 år	4/747 (0,5%)	2/758 (0,3%)	0,45%

\* forekomstene i begge gruppene er som forventet hos STEMI-pasienter behandlet med fibrinolytika eller primær PCI (som observert i tidligere studier)

\*\* forekomsten i den farmakoinvasive gruppen er som forventet for fibrinolyse med tenecteplase (som observert i tidligere studier).

Etter dosereduksjonen av tenecteplase til det halve hos pasienter > 75 år var det ingen ytterligere intrakraniell blødning (0 av 97 pasienter) (95 % KI: 0,0-3,7) versus 8,1 % (3 av 37 pasienter) (95 % KI: 1,7-21,9) før dosereduksjon. Grensene for konfidensintervallet for de observerte hendelsene før og etter dosereduksjon er overlappende.

Hos pasienter  $\geq 75$  år var den observerte forekomsten for det sammensatte primære effektendepunktet for den farmakoinvasive strategien og primær PCI som følger: før dosereduksjon 11/37 (29,7 %) (95% KI: 15,9-47,0) versus 10/32 (31,3%) (95% KI: 16,1-50,0), etter dosereduksjon: 25/97 (25,8%) (95% KI: 17,4-35,7) versus 25/88 (24,8%) (95% KI: 19,3-39,0). Grensene for konfidensintervallet for de observerte hendelsene før og etter dosereduksjon er overlappende i begge gruppene.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon og distribusjon

Tenecteplase er et intravenøst administrert, rekombinant protein som aktiverer plasminogen. Etter intravenøs bolusadministrering av 30 mg tenecteplase til pasienter med akutt hjerteinfarkt var den initiale estimerte plasmakonsentrasjonen av tenecteplase  $6,45 \pm 3,60$   $\mu\text{g/ml}$  (gjennomsnitt  $\pm$  SD). Distribusjonsfasen representerer 31 %  $\pm$  22 % til 69 %  $\pm$  15 % (gjennomsnitt  $\pm$  SD) av total AUC etter administrering av doser fra 5 til 50 mg.

Vevsdistribusjon ble undersøkt i studier med radioaktivt merket tenecteplase i rotter. Tenecteplase ble hovedsakelig distribuert til leveren. Det er ikke kjent hvorvidt eller i hvilken grad tenecteplase bindes til plasmaproteiner hos mennesker. Den gjennomsnittlige residenstiden i kroppen er omtrent 1 time og det gjennomsnittlige ( $\pm$  SD) distribusjonsvolumet ved steady state ( $V_{ss}$ ) varierte fra  $6,3 \pm 2$  liter til  $15 \pm 7$  liter.

### Biotransformasjon

Tenecteplase fjernes fra sirkulasjonen gjennom binding til spesifikke reseptorer i leveren fulgt av nedbrytning til små peptider. Bindingen til leverreseptorer er imidlertid nedsatt sammenlignet med kroppseget t-PA, noe som resulterer i en forlenget halveringstid.

## Eliminasjon

Etter én intravenøs bolusinjeksjon av tenecteplase til pasienter med akutt hjerteinfarkt viste tenecteplase-antigen en bifasisk eliminering fra plasma. Det er ingen doseavhengighet for tenecteplase clearance i det terapeutiske doseområdet. Den initiale, dominerende halveringstid er  $24 \pm 5,5$  min (gjennomsnitt  $\pm$  SD), som er 5 ganger lengre enn for kroppseget t-PA. Den terminale halveringstid er  $129 \pm 87$  min, og plasmaclearance er  $119 \pm 49$  ml/min.

Økende kroppsvekt resulterte i en moderat økning i tenecteplaseclearance, og økende alder medførte en svak reduksjon av clearance. Kvinner viste en generelt lavere clearance enn menn, men dette kan forklares ved at kvinner generelt har lavere kroppsvekt.

## Linearitet/ikke-linearitet

Analyse av doselinearitet basert på AUC tydet på at tenecteplase viser ikke-lineær farmakokinetikk i doseområdet som ble undersøkt, dvs. 5 til 50 mg.

## Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Fordi tenecteplase elimineres via leveren, forventes det ikke at renal dysfunksjon vil påvirke tenecteplases farmakokinetikk. Dette støttes også av dyredata. Effekten av renal og hepatisk dysfunksjon på tenecteplases farmakokinetikk i mennesker er imidlertid ikke spesifikt undersøkt. Derfor foreligger ingen retningslinjer for dosejustering av tenecteplase hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller alvorlig nyreinsuffisiens.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Administrering av intravenøs enkeltdose til rotte, kanin og hund førte kun til doseavhengige og reversible forandringer i koagulasjonsparametre med lokal blødning på injeksjonsstedet, noe som tolkes som en konsekvens av tenecteplases farmakodynamiske effekt. Toksisitetsstudier med gjentatt dosering hos rotte og hund bekreftet disse observasjonene, men studievarigheten var begrenset til 2 uker på grunn av antistoffdannelse mot det humane proteinet tenecteplase og resulterende anafylaksi.

Sikkerhetsfarmakologiske data i aper viste redusert blodtrykk fulgt av EKG-forandringer, men disse forekom ved betydelig høyere eksponering enn ved klinisk dosering.

På bakgrunn av indikasjonen og behandling av menneske med engangsdose ble reproduksjonsstudiene begrenset til en embryotoksisk studie på kanin, som et sensitivt dyreslag. Tenecteplase medførte fosterdød av alle fostrene i midtre embryonale periode. Tenecteplase gitt under midtre og siste embryonale periode ga vaginalblødning hos morderne dagen etter første dose. Sekundær mortalitet ble observert 1-2 dager senere. Data fra den føtale perioden finnes ikke.

Mutagenitet og karsinogenitet forventes ikke for denne klassen rekombinante proteiner. Gentoksisitet- og karsinogenitetsstudier var derfor ikke nødvendig.

Ingen lokal irritasjon av blodkar ble observert etter intravenøs, intraarteriell eller ekstravasal injeksjon av den endelige formuleringen av tenecteplase.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Pulver

L-arginin,  
Fosforsyre,

Polysorbat 20  
Rest fra fremstillingsprosessen: Gentamicin

### Oppløsningsvæske

Vann til injeksjonsvæsker

## **6.2 Uforlikeligheter**

Metalyse er ikke blandbar med infusjonsoppløsninger som inneholder glukose.

## **6.3 Holdbarhet**

### Holdbarhet i originalpakningen:

2 år

### Rekonstituert oppløsning:

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist for 24 timer ved 2-8 °C og 8 timer ved 30 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den rekonstituerte oppløsningen brukes umiddelbart etter tilberedning. Hvis løsningen ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstid under bruk og betingelser før bruk brukerens ansvar og bør vanligvis ikke overskride 24 timer ved 2°C - 8°C.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Oppbevaringsbetingelser for rekonstituert legemiddel, se pkt. 6.3.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Hetteglass 20 ml av glass type I, med grå gummipropp (overtrukket med B2-42) og hette, fylt med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning. Hvert hetteglass inneholder 40 mg tenecteplase.

10 ml plastsprøyte ferdigfylt med 8 ml oppløsningsvæske.

Steril hetteglass-adapter.

Steril kanyle til engangsbruk.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Metalyse bør rekonstitueres ved å tilsette hele volumet vann til injeksjonsvæsker fra den ferdigfylte sprøyten til hetteglasset, som inneholder pulver til injeksjon.

1. Velg passende størrelse på hetteglasset i forhold til pasientens kroppsvekt.

Pasientens kroppsvekt (kg)	Volum av rekonstituert oppløsning (ml)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)
< 60	6	6 000	30
≥ 60 til < 70	7	7 000	35
≥ 70 til < 80	8	8 000	40
≥ 80 til < 90	9	9 000	45
≥ 90	10	10 000	50

2. Kontroller at hetten til hetteglasset er intakt.

3. Fjern hetten fra hetteglasset.
4. Fjern beskyttelsesdekslet fra tuppen av sprøyten. Skru sprøyten umiddelbart på hetteglass-adapteren og stikk hull i midten av hetteglassets propp ved hjelp av adapterens spiss.
5. Tilsett vann til injeksjonsvæsker til hetteglasset ved å skyve sprøytens stempel langsomt nedover for å unngå skumdannelse.
6. Løs opp pulveret ved å svinge forsiktig frem og tilbake.
7. Den rekonstituerte løsningen er en fargeløs til svak gul, klar oppløsning. Kun klare oppløsninger uten partikler skal anvendes.
8. Umiddelbart før oppløsningen skal brukes, vendes hetteglasset opp ned, fremdeles med sprøyten tilkoblet, slik at sprøyten kommer under hetteglasset.
9. Trekk passende volum Metalyse oppløsning opp i sprøyten, avhengig av pasientens vekt.
10. Skru sprøyten fra hetteglass-adapteren.
11. Metalyse skal gis som intravenøs injeksjon i løpet av 10 sekunder. Det skal ikke gis i en kanyle som inneholder glukose.
12. Ubrukt oppløsning skal kastes.

Alternativt kan rekonstitueringen foretas ved hjelp av vedlagte kanyle.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/00/169/005

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. februar 2001

Dato for siste fornyelse: 23. februar 2006

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Metalyse 10 000 enheter pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hvert hetteglass inneholder 10 000 enheter (50 mg) tenecteplase.

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 10 ml oppløsningsvæske.

Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 1 000 enheter (5 mg) tenecteplase per ml.

Styrken av tenecteplase uttrykkes i enheter (U) ved å bruke en standardreferanse, som er spesifikk for tenecteplase og ikke sammenlignbar med enheter brukt for andre trombolytiske midler.

Tenecteplase er en fibrinspesifikk plasminogenaktivator produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulveret er hvitt til gulhvitt.

Oppløsningsvæsken er klar og fargeløs

Den rekonstituerte oppløsningen er klar og fargeløs til svakt gul.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Metalyse er indisert til voksne for trombolytisk behandling ved mistanke om akutt hjerteinfarkt (AMI) med vedvarende ST-hevning eller nylig venstre grenblokk, innen 6 timer fra symptomdebut.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

#### Dosering

Metalyse skal forskrives av lege med erfaring med trombolytisk behandling og med utstyr til å monitorere behandlingen.

Behandlingen med Metalyse skal starte så raskt som mulig etter symptomdebut.

Metalyse bør doseres på bakgrunn av kroppsvekt, med en maksimal dose på 10 000 enheter (50 mg tenecteplase). Antall ml oppløsning som kreves for å tilføre korrekt dose kan beregnes ut fra følgende tabell:

Pasientens kroppsvekt (kg)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)	Volum av rekonstituert oppløsning (ml)
< 60	6 000	30	6
≥ 60 til < 70	7 000	35	7
≥ 70 til < 80	8 000	40	8
≥ 80 til < 90	9 000	45	9
≥ 90	10 000	50	10

For nærmere informasjon se pkt. 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering.

#### *Eldre (≥ 75 år)*

Metalyse bør administreres med forsiktighet hos eldre (≥ 75 år) pga. en høyere blødningsrisiko (se pkt. 4.4 Blødning og pkt. 5.1 STREAM-studien).

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Metalyse hos barn (under 18 år) har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

Dosen bør administreres som én intravenøs bolusinjeksjon i løpet av ca. 10 sekunder.

En allerede innlagt venekanyle skal kun benyttes for tilførsel av Metalyse i natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %). Metalyse er ikke blandbar med glukoseoppløsning.

Ingen andre legemidler skal tilsettes injeksjonsoppløsningen.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

#### Supplerende behandling

Antitrombotisk tilleggsterapi med platehemmere og antikoagulantia bør administreres i henhold til gjeldende relevante retningslinjer for behandling av pasienter med hjerteinfarkt med ST-elevasjon. For koronar intervensjon, se pkt. 4.4.

Ufraksjonert heparin og enoksaparin har vært brukt som antitrombotisk tilleggsterapi i kliniske studier med Metalyse.

Acetylsalisylsyre bør initieres snarest mulig etter symptomdebut og fortsettes som livslang behandling hvis ikke kontraindisert.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Metalyse må ikke gis til pasienter som tidligere har hatt en anafylaktisk (dvs. livstruende) reaksjon overfor et av innholdsstoffene (dvs. tenecteplase eller noen av hjelpestoffene) eller overfor gentamycin (rest fra fremstillingsprosessen). Hvis behandling med Metalyse likevel er påkrevet, må gjenopplivningstiltak kunne iverksettes umiddelbart ved behov.

Dessuten er Metalyse kontraindisert ved følgende tilstander siden trombolytisk behandling er forbundet med økt blødningsrisiko:

- Signifikant blødningsforstyrrelse, enten pågående eller i løpet av de siste 6 måneder
- Pasienter som får effektiv peroral antikoagulasjonsbehandling, f.eks. warfarin (INR > 1,3) (se pkt. 4.4, underpkt. «Blødning»)
- Tidligere skader i sentralnervesystemet (for eksempel neoplasme, aneurisme, intrakraniell eller spinal kirurgi)
- Kjent, medfødt hemoragisk diatese
- Alvorlig ukontrollert hypertensjon
- Omfattende kirurgiske inngrep, biopsi av parenkymvev, eller signifikant traume i løpet av de siste 2 måneder (dette inkluderer også ethvert traume i forbindelse med det pågående hjerteinfarkt)
- Nylig hode- eller kranieskade
- Langvarig kardiopulmonal resuscitering (> 2 minutter) i løpet av de siste 2 ukene
- Akutt perikarditt og/eller subakutt bakteriell endokarditt
- Akutt pankreatitt
- Betydelig nedsatt leverfunksjon inklusive leversvikt, cirrhose, portahypertensjon (øsofagusvaricer) og aktiv hepatitt
- Aktivt peptisk ulcus
- Arteriell aneurisme eller kjent arteriovenøs malformasjon
- Neoplasme med økt blødningsrisiko
- Tidligere hjerneblødning eller slag av ukjent opprinnelse i anamnesen
- Kjent hjerteinfarkt eller forbigående iskemisk attack (TIA) siste 6 måneder
- Demens

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

##### Koronar intervensjon

Hvis primær perkutan koronar intervensjon (PCI) er planlagt i henhold til gjeldende relevante retningslinjer, bør tenecteplase ikke gis (se pkt. 5.1 ASSENT-4-studien).

Pasienter som ikke kan gjennomgå primær PCI innen en time som retningslinjene anbefaler og få tenecteplase som primær koronar rekanaliseringsbehandling, bør overflyttes umiddelbart til PCI-enhet for angiografi og tidsriktig supplerende koronar intervensjon innen 6-24 timer eller tidligere hvis medisinsk påkrevet (se pkt. 5.1 STREAM-studien).

##### Blødning

Den vanligste komplikasjonen ved behandling med tenecteplase er blødning. Samtidig bruk av heparin kan bidra til blødninger. Da fibrin løses opp ved tenecteplasebehandling kan blødning fra nylig punkterte kar forekomme. Trombolytisk behandling krever derfor nøye tilsyn med alle mulige blødningspunkter (innstikksteder for katetre, arterie- og venepunksjoner, operasjonssår og nålestikksteder). Bruk av stive kateter så vel som intramuskulære injeksjoner og unødvendig håndtering av pasienten bør unngås under behandling med tenecteplase.

Blødning på injeksjonsstedet ble hyppigst observert, og i enkelte tilfeller urogenital og gingival blødning.

Hvis alvorlige blødninger oppstår, særlig cerebrale blødninger, skal samtidig heparinbehandling umiddelbart avsluttes. Tilførsel av protamin bør overveies hvis heparin er gitt mindre enn 4 timer før blødningen begynte. Hos det fåtall pasienter som ikke svarer på slike konservative tiltak, kan varsom behandling med transfusjoner være indisert. Transfusjon av kryopresipitat, fersk frosset plasma og trombocytter bør overveies på bakgrunn av kliniske og laboratoriemessige vurderinger etter hver



tilførsel. Fibrinogennivået bør være 1 g/l ved kryopresipitat-infusjon. Antifibrinolytiske legemidler er tilgjengelige som et siste alternativ.

Risikoen ved behandling med tenecteplase kan være økt og må vurderes nøye mot forventede fordeler av behandlingen i følgende situasjoner:

- Systolisk blodtrykk > 160 mm Hg
- Cerebrovaskulær sykdom
- Nylig gjennomgått gastrointestinal eller urogenital blødning (i løpet av siste 10 dager)
- Høy sannsynlighet for tromber i venstre hjertehalvdel, for eksempel mitralstenose med atrieflimmer
- Nylig gitt intramuskulær injeksjon (i løpet av siste 2 dager)
- Høy alder (> 75 år)
- Lav kroppsvekt (< 60 kg)
- Pasienter som får perorale antikoagulantia: Bruk av Metalyse kan vurderes når dosering eller tid siden forrige inntak av antikoagulantia gjør at resteffekt er usannsynlig og hvis relevante koagulasjonstester for aktuelle produkter ikke viser klinisk relevant påvirkning av koagulasjonen (f.eks. INR  $\leq$  1,3 for vitamin K-antagonister eller andre relevante tester for andre perorale antikoagulantia er innenfor det respektive øvre normalområdet).

### Arytmier

Koronar trombolyse kan føre til reperfusjonsarytmier. Det er anbefalt at antiarytmisk behandling av bradykardi og/eller ventrikulær takyarytmi (pacemaker, defibrillator) er tilgjengelig når tenecteplase administreres.

### GPIIb/IIIa antagonist

Samtidig bruk av GPIIb/IIIa antagonist øker blødningsrisikoen.

### Overfølsomhet/gjentatt behandling

Ingen vedvarende antistoffdannelse mot tenecteplasemolekylet er observert etter behandling. Det foreligger ingen systematisk erfaring med gjentatt behandling med tenecteplase. Forsiktighet er nødvendig ved dosering av tenecteplase til personer med kjent overfølsomhet (utenom anafylaktisk reaksjon) overfor virkestoffet, ett eller flere av hjelpestoffene eller overfor gentamycin (rest fra fremstillingsprosessen). Skulle en anafylaktoid reaksjon oppstå, må behandlingen umiddelbart avsluttes og annen nødvendig behandling iverksettes. Under ingen omstendigheter må behandling med tenecteplase gjentas før hemostatiske faktorer som fibrinogen, plasminogen og alfa<sub>2</sub>-antiplasmin er kartlagt.

### Pediatrik populasjon

Metalyse er ikke anbefalt til barn (under 18 år) på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen formelle interaksjonsstudier er blitt utført med tenecteplase og andre vanlig brukte legemidler ved akutt hjerteinfarkt. Data fra mer enn 12 000 pasienter behandlet i fase I, II og III har imidlertid ikke vist noen klinisk relevante interaksjoner med legemidler som vanligvis brukes ved akutt hjerteinfarkt og som ble brukt sammen med tenecteplase.

Legemidler som påvirker koagulasjonen eller som endrer trombocytffunksjonen (f.eks. tiklopidin, klopido­gre­l, lavmolekylært heparin) kan øke risikoen for blødning før, under og etter behandling med tenecteplase.

Samtidig bruk av GPIIb/IIIa antagonister øker blødningsrisikoen.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Det er begrenset mengde data tilgjengelig for bruk av Metalyse hos gravide. Ikke-kliniske studier utført med tenecteplase har vist blødning med sekundær mortalitet hos dyremødre på grunn av den kjente farmakologiske aktiviteten til virkestoffet og i noen få tilfeller forekom abort og resorpsjon av fosteret (dette har bare blitt observert ved administrering av gjentatte doser). Tenecteplase anses ikke å være teratogent (se pkt. 5.3). Fordelen av behandlingen må vurderes mot den potensielle risiko som et akutt hjerteinfarkt under graviditet innebærer.

##### Amming

Det er ikke kjent om tenecteplase skiller ut i morsmelk hos mennesker. Amming bør ikke unngås de første 24 timer etter trombolysebehandling.

##### Fertilitet

Kliniske data samt ikke-kliniske studier på fertilitet er ikke tilgjengelig for tenecteplase (Metalyse).

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Ikke relevant.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Blødning er en svært vanlig bivirkning ved behandling med tenecteplase. Den vanligste typen er overfladisk blødning på injeksjonsstedet. Ekkymoser blir ofte observert, men krever vanligvis ingen spesielle tiltak. Død og vedvarende nedsatt funksjonsevne er rapportert hos pasienter som har fått slag (også intrakraniell blødning) og andre alvorlige blødningsepisoder.

##### Tabellarisk liste over bivirkninger

Bivirkningene nedenfor er klassifisert i henhold til frekvens og organklassesystem. Frekvens er definert i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1 viser bivirkningsfrekvens

Organklassesytem	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	
Sjeldne	Anafylaktoid reaksjon (inkludert utslett, urtikaria, bronkospasme, larynxødem)
Nevrologiske sykdommer	
Mindre vanlige	Intrakranial hemoragi (f eks cerebral blødning, cerebralt hematoma, hjerneblødning, hemoragisk transformasjon av slag, intrakranielt hematoma, subaraknoidalblødning) inkludert assosierte symptomer som somnolens, afasi, hemiparese, konvulsjon
Øyesykdommer	
Mindre vanlige	Blødning i øyet
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige	Reperfusjonsarytmier (f eks asystole, tiltagende idioventrikulær arytmi, arytmi, ekstrasystoler, atrieflimmer, atrioventrikulærblokk grad I til fullstendig blokk, bradykardi, takykardi, ventrikkelarytmi, ventrikkelflimmer, ventrikkeltakykardi) forekommer i nær tidsmessig sammenheng til behandling med tenecteplase. Reperfusjonsarytmier kan føre til hjertestans, kan være livstruende og kan kreve konvensjonell antiarytmibehandling.
Sjeldne	Perikardial hemoragi
Karsykdommer	
Svært vanlige	Hemoragi
Sjeldne	Emboli (tromboembolisering)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige	Neseblødning
Sjeldne	Pulmonalhemoragi
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	Gastrointestinal blødning (f eks mageblødning, blødende magesår, blødning fra rektum, hematemese, melena, blødning i munnen)
Mindre vanlige	Retroperitonealblødning (f eks retroperitonealt hematoma)
Ikke kjent	Kvalme, oppkast
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Ekkymose
Sykdommer i nyre- og urinveier	
Vanlige	Urogenitalblødning (f eks hematuri, urinveisblødning)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Blødning fra injeksjonsstedet
Undersøkelser	
Sjeldne	Redusert blodtrykk
Ikke kjent	Økt kroppstemperatur
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Ikke kjent	Fettemboli som kan føre til konsekvenser i de organer som berøres

Som for andre trombolytiske legemidler, har følgende hendelser vært rapportert i forbindelse med akutt hjerteinfarkt og/eller trombolytisk behandling:

- svært vanlige: hypotensjon, forstyrrelser i puls og hjerterytme, angina pectoris
- vanlige: tilbakevendende iskemi, hjertesvikt, myokard infarkt, kardiogent sjokk, perikarditt, lungeødem
- mindre vanlige: hjertestans, mitralinsuffisiens, perikard effusjon, venetrombose, hjertetamponade, hjerteruptur
- sjeldne: lungeemboli

Disse kardiovaskulære hendelsene kan være livstruende og føre til døden.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Ved eventuell overdosering kan det være økt risiko for blødning. Ved alvorlig og langvarig blødning bør substitusjonsbehandling vurderes (plasma, trombocytter). Se også pkt. 4.4.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, enzymer; ATC-kode: B01A D11.

#### Virkningsmekanisme

Tenecteplase er en rekombinant fibrinspesifikk plasminogen aktivator som er utviklet fra kroppseget t-PA ved modifikasjoner på tre steder i proteinstrukturen. Det binder seg til fibrinkomponenten av tromben (størknet blod) og konverterer selektivt trombebundet plasminogen til plasmin, som nedbryter trombens fibrinmatriks. Tenecteplase har en høyere fibrinspesifisitet og større motstand mot inaktivering av den endogene inhibatoren (PAI-I) enn kroppseget t-PA.

#### Farmakodynamiske effekter

Etter administrering av tenecteplase har et doseavhengig forbruk av  $\alpha$ 2-antiplasmin (plasmininhibitoren i væskefasen) blitt observert og som følge av dette økt nivå av systemisk plasmindannelse. Denne observasjonen er i overensstemmelse med den forventede effekten, nemlig plasminogenaktivering. I sammenlignende studier ble det observert mindre enn 15 % reduksjon i fibrinogen og mindre enn 25 % reduksjon i plasminogen hos forsøkspersoner behandlet med maksimal dose tenecteplase (10 000 E tilsvarende 50 mg), mens alteplase forårsaket en reduksjon på ca. 50 % i fibrinogen- og plasminogennivåene. Det ble ikke påvist klinisk relevant antistoffdannelse etter 30 dager.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Data fra fase I og II angiografistudier antyder at tenecteplase, gitt som én intravenøs bolus, er effektiv til å løse blodpropper på doserelatert basis i infarktrelaterte arterier hos pasienter med akutt hjerteinfarkt.

#### ASSENT-2

En stor mortalitetsstudie (ASSENT-2) med ca. 17 000 pasienter viste at tenecteplase er terapeutisk likeverdig med alteplase med hensyn på å nedsette mortaliteten (6,2 % for begge behandlinger ved 30

dager, øvre grense av 95 %-konfidensintervallet (KI) for relativ risiko 1,124) og at bruken av tenecteplase er forbundet med en signifikant lavere forekomst av ekstrakranielle blødninger (26,4 % vs. 28,9 %,  $p=0,0003$ ). Dette medfører et signifikant lavere behov for transfusjoner (4,3 % vs. 5,5 %,  $p=0,0002$ ). Intrakraniell blødning forekom hos 0,93 % i tenecteplase-gruppen og hos 0,94 % i alteplase-gruppen.

Begrensede kliniske data viser at behandling av pasienter med akutt hjerteinfarkt var vellykket også når behandlingen ble startet mer enn 6 timer etter symptomdebut.

#### ASSENT-4

Hensikten med ASSENT-4 PCI-studien var å undersøke om behandling med maksimal dose tenecteplase og samtidig enkel bolus på inntil 4000 IE ufraksjonert heparin før primær PCI innen 60 til 180 minutter, fører til bedre resultater enn primær PCI alene hos 4000 pasienter med store hjerteinfarkt. Studien ble avbrutt prematurt ved 1667 randomiserte pasienter pga en numerisk høyere mortalitet i PCI gruppen som fikk tenecteplase. Forekomsten av det primære endepunkt, død eller kardiogent sjokk eller hjertesvikt innen 90 dager, var signifikant høyere i gruppen som fikk forsøksbehandlingen med tenecteplase før rutinemessig øyeblikkelig PCI: 18,6 % (151/810) sammenlignet med 13,4 % (110/819) i gruppen som kun fikk PCI-behandling ( $p=0,0045$ ). Denne signifikante forskjellen i det primære endepunkt mellom gruppene ved 90 dager, var allerede til stede under sykehusinnleggelsen og ved 30 dager.

Numerisk var alle komponentene av det primære kliniske sammensatte endepunktet i favør av behandling med PCI alene: død: 6,7 % vs. 4,9 % ( $p=0,14$ ), kardiogent sjokk: 6,3 % vs. 4,8 % ( $p=0,19$ ), hjertesvikt: 12,0 % vs. 9,2 % ( $p=0,06$ ). De sekundære endepunktene reinfarkt og repetert invasiv revaskularisering av tett åre, var signifikant høyere i gruppen forbehandlet med tenecteplase: reinfarkt: 6,1 % vs. 3,7 % ( $p=0,0279$ ), og repetert invasiv revaskularisering av tett åre: 6,6 % vs. 3,4 % ( $p=0,0041$ ). Følgende bivirkninger forekom hyppigere ved tenecteplasebehandling før PCI: intrakraniell blødning: 1 % vs. 0 % ( $p=0,0037$ ), slag: 1,8 % vs. 0 % ( $p=0,0001$ ), store blødninger: 5,6 % vs. 4,4 % ( $p=0,3118$ ), mindre blødninger: 25,3 % vs. 19,0 % ( $p=0,0021$ ), blodtransfusjoner: 6,2 % vs. 4,2 % ( $p=0,0873$ ), plutselig tilstopping av åre: 1,9 % vs. 0,1 % ( $p=0,0001$ ).

#### STREAM-studien

STREAM-studien var designet for å evaluere effekt og sikkerhet av en farmakoinvasiv strategi mot en strategi med standard primær PCI hos pasienter med akutt hjerteinfarkt med ST-elevasjon med symptomdebut mindre enn 3 timer tidligere og som ikke kunne gjennomgå primær PCI innen en time etter første kontakt med helsepersonell. Den farmakoinvasive strategien besto av tidlig fibrinolytisk behandling med bolus tenecteplase og tillegg av platehemmende- og antikoagulasjonsbehandling etterfulgt av angiografi innen 6-24 timer eller rescue-PCI.

Studiepopulasjonen bestod av 1892 pasienter randomisert ved hjelp av et interaktivt stemme-respons-system. Det primære endepunktet, en kombinasjon av død eller kardiogent sjokk eller kongestiv hjertesvikt eller re-infarkt innen 30 dager, ble observert hos 12,4 % (116/939) av pasientene i den farmakoinvasive gruppen versus 14,3 % (135/943) i gruppen med primær PCI (relativ risiko 0,86 (0,68-1,09)).

Enkeltkomponenter av det primære kombinasjonsendepunktet for henholdsvis den farmakoinvasive strategien versus primær PCI ble observert med følgende frekvenser:

	<b>Farmakoinvasiv (n=944)</b>	<b>Primær PCI (n=948)</b>	<b>p</b>
Kombinasjon av død, sjokk, kongestiv hjertesvikt, re-infarkt	116/939 (12,4%)	135/943 (14,3%)	0,21
Totaldødelighet	43/939 (4,6%)	42/946 (4,4%)	0,88
Kardiogent sjokk	41/939 (4,4%)	56/946 (5,9%)	0,13
Kongestiv hjertesvikt	57/939 (6,1%)	72/943 (7,6%)	0,18
Re-infarkt	23/938 (2,5%)	21/944 (2,2%)	0,74
Hjertedødelighet	31/939 (3,3%)	32/946 (3,4%)	0,92

Den observerte forekomsten av større og mindre ikke-intrakranielle blødninger var lik i de to gruppene

	<b>Farmakoinvasiv (n=944)</b>	<b>Primær PCI (n=948)</b>	<b>p</b>
Større ikke-kranielle blødninger	61/939 (6,5%)	45/944 (4,8%)	0,11
Mindre ikke-kranielle blødninger	205/939 (21,8%)	191/944 (20,2%)	0,40

Forekomst av totale slag og intrakraniell blødning

	<b>Farmakoinvasiv (n=944)</b>	<b>Primær PCI (n=948)</b>	<b>p</b>
Totale slag (alle typer)	15/939 (1,6%)	5/946 (0,5%)	0,03*
Intrakraniell blødning	9/939 (0,96%)	2/946 (0,21%)	0,04%**
Intrakraniell blødning etter protokolltillegg for halvering av dosen hos pasienter > 75 år	4/747 (0,5%)	2/758 (0,3%)	0,45%

\* forekomstene i begge gruppene er som forventet hos STEMI-pasienter behandlet med fibrinolytika eller primær PCI (som observert i tidligere studier)

\*\* forekomsten i den farmakoinvasive gruppen er som forventet for fibrinolyse med tenecteplase (som observert i tidligere studier).

Etter dosereduksjonen av tenecteplase til det halve hos pasienter > 75 år var det ingen ytterligere intrakraniell blødning (0 av 97 pasienter) (95 % KI: 0,0-3,7) versus 8,1 % (3 av 37 pasienter) (95 % KI: 1,7-21,9) før dosereduksjon. Grensene for konfidensintervallet for de observerte hendelsene før og etter dosereduksjon er overlappende.

Hos pasienter  $\geq 75$  år var den observerte forekomsten for det sammensatte primære effektendepunktet for den farmakoinvasive strategien og primær PCI som følger: før dosereduksjon 11/37 (29,7 %) (95% KI: 15,9-47,0) versus 10/32 (31,3%) (95% KI: 16,1-50,0), etter dosereduksjon: 25/97 (25,8%) (95% KI: 17,4-35,7) versus 25/88 (24,8%) (95% KI: 19,3-39,0). Grensene for konfidensintervallet for de observerte hendelsene før og etter dosereduksjon er overlappende i begge gruppene.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon og distribusjon

Tenecteplase er et intravenøst administrert, rekombinant protein som aktiverer plasminogen. Etter intravenøs bolusadministrering av 30 mg tenecteplase til pasienter med akutt hjerteinfarkt var den initiale estimerte plasmakonsentrasjonen av tenecteplase  $6,45 \pm 3,60$   $\mu\text{g/ml}$  (gjennomsnitt  $\pm$  SD). Distribusjonsfasen representerer  $31 \% \pm 22 \%$  til  $69 \% \pm 15 \%$  (gjennomsnitt  $\pm$  SD) av total AUC etter administrering av doser fra 5 til 50 mg.

Vevsdistribusjon ble undersøkt i studier med radioaktivt merket tenecteplase i rotter. Tenecteplase ble hovedsakelig distribuert til leveren. Det er ikke kjent hvorvidt eller i hvilken grad tenecteplase bindes til plasmaproteiner hos mennesker. Den gjennomsnittlige residenstiden i kroppen er omtrent 1 time og det gjennomsnittlige ( $\pm$  SD) distribusjonsvolumet ved steady state ( $V_{ss}$ ) varierte fra  $6,3 \pm 2$  liter til  $15 \pm 7$  liter.

### Biotransformasjon

Tenecteplase fjernes fra sirkulasjonen gjennom binding til spesifikke reseptorer i leveren fulgt av nedbrytning til små peptider. Bindingen til leverreseptorer er imidlertid nedsatt sammenlignet med kroppseget t-PA, noe som resulterer i en forlenget halveringstid.

## Eliminasjon

Etter én intravenøs bolusinjeksjon av tenecteplase til pasienter med akutt hjerteinfarkt viste tenecteplase-antigen en bifasisk eliminasjon fra plasma. Det er ingen doseavhengighet for tenecteplase clearance i det terapeutiske doseområdet. Den initiale, dominerende halveringstid er  $24 \pm 5,5$  min (gjennomsnitt  $\pm$  SD), som er 5 ganger lengre enn for kroppseget t-PA. Den terminale halveringstid er  $129 \pm 87$  min, og plasmaclearance er  $119 \pm 49$  ml/min.

Økende kroppsvekt resulterte i en moderat økning i tenecteplaseclearance, og økende alder medførte en svak reduksjon av clearance. Kvinner viste en generelt lavere clearance enn menn, men dette kan forklares ved at kvinner generelt har lavere kroppsvekt.

## Linearitet/ikke-linearitet

Analyse av doselinearitet basert på AUC tydet på at tenecteplase viser ikke-lineær farmakokinetikk i doseområdet som ble undersøkt, dvs. 5 til 50 mg.

## Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Fordi tenecteplase elimineres via leveren, forventes det ikke at renal dysfunksjon vil påvirke tenecteplases farmakokinetikk. Dette støttes også av dyredata. Effekten av renal og hepatisk dysfunksjon på tenecteplases farmakokinetikk i mennesker er imidlertid ikke spesifikt undersøkt. Derfor foreligger ingen retningslinjer for dosejustering av tenecteplase hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller alvorlig nyreinsuffisiens.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Administrering av intravenøs enkelt dose til rotte, kanin og hund førte kun til doseavhengige og reversible forandringer i koagulasjonsparametre med lokal blødning på injeksjonsstedet, noe som tolkes som en konsekvens av tenecteplases farmakodynamiske effekt. Toksisitetsstudier med gjentatt dosering hos rotte og hund bekreftet disse observasjonene, men studievarigheten var begrenset til 2 uker på grunn av antistoffdannelse mot det humane proteinet tenecteplase og resulterende anafylaksi.

Sikkerhetsfarmakologiske data i aper viste redusert blodtrykk fulgt av EKG-forandringer, men disse forekom ved betydelig høyere eksponering enn ved klinisk dosering.

På bakgrunn av indikasjonen og behandling av menneske med engangsdose ble reproduksjonsstudiene begrenset til en embryotoksisk studie på kanin, som et sensitivt dyreslag. Tenecteplase medførte fosterdød av alle fostrene i midtre embryonale periode. Tenecteplase gitt under midtre og siste embryonale periode ga vaginalblødning hos morydyrene dagen etter første dose. Sekundær mortalitet ble observert 1-2 dager senere. Data fra den føtale perioden finnes ikke.

Mutagenitet og karsinogenitet forventes ikke for denne klassen rekombinante proteiner. Gentoksisitet- og karsinogenitetsstudier var derfor ikke nødvendig.

Ingen lokal irritasjon av blodkar ble observert etter intravenøs, intraarteriell eller ekstravasal injeksjon av den endelige formuleringen av tenecteplase.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Pulver

L-arginin,  
Fosforsyre,

Polysorbat 20  
Rest fra fremstillingsprosessen: Gentamicin

### Oppløsningsvæske

Vann til injeksjonsvæsker

## **6.2 Uforlikeligheter**

Metalyse er ikke blandbar med infusjonsoppløsninger som inneholder glukose.

## **6.3 Holdbarhet**

### Holdbarhet i originalpakningen:

2 år

### Rekonstituert oppløsning:

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist for 24 timer ved 2-8 °C og 8 timer ved 30 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den rekonstituerte oppløsningen brukes umiddelbart etter tilberedning. Hvis løsningen ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstid under bruk og betingelser før bruk brukerens ansvar og bør vanligvis ikke overskride 24 timer ved 2°C - 8°C.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Oppbevaringsbetingelser for rekonstituert legemiddel, se pkt. 6.3.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Hetteglass 20 ml av glass type I, med grå gummipropp (overtrukket med B2-42) og hette, fylt med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning. Hvert hetteglass inneholder 50 mg tenecteplase.

10 ml plastsprøyte ferdigfylt med 10 ml oppløsningsvæske.

Steril hetteglass-adapter.

Steril kanyle til engangsbruk.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Metalyse bør rekonstitueres ved å tilsette hele volumet vann til injeksjonsvæsker fra den ferdigfylte sprøyten til hetteglasset, som inneholder pulver til injeksjon.

1. Velg passende størrelse på hetteglasset i forhold til pasientens kroppsvekt.

Pasientens kroppsvekt (kg)	Volum av rekonstituert oppløsning (ml)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)
< 60	6	6 000	30
≥ 60 til < 70	7	7 000	35
≥ 70 til < 80	8	8 000	40
≥ 80 til < 90	9	9 000	45
≥ 90	10	10 000	50

2. Kontroller at hetten til hetteglasset er intakt.



3. Fjern hetten fra hetteglasset.
4. Fjern beskyttelsesdekslet fra tuppen av sprøyten. Skru sprøyten umiddelbart på hetteglass-adapteren og stikk hull i midten av hetteglassets propp ved hjelp av adapterens spiss.
5. Tilsett vann til injeksjonsvæsker til hetteglasset ved å skyve sprøytens stempel langsomt nedover for å unngå skumdannelse.
6. Løs opp pulveret ved å svinge forsiktig frem og tilbake.
7. Den rekonstituerte løsningen er en fargeløs til svak gul, klar oppløsning. Kun klare oppløsninger uten partikler skal anvendes.
8. Umiddelbart før oppløsningen skal brukes, vendes hetteglasset opp ned, fremdeles med sprøyten tilkoblet, slik at sprøyten kommer under hetteglasset.
9. Trekk passende volum Metalyse oppløsning opp i sprøyten, avhengig av pasientens vekt.
10. Skru sprøyten fra hetteglass-adapteren.
11. Metalyse skal gis som intravenøs injeksjon i løpet av 10 sekunder. Det skal ikke gis i en kanyle som inneholder glukose.
12. Ubrukt oppløsning skal kastes.

Alternativt kan rekonstitueringen foretas ved hjelp av vedlagte kanyle.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/00/169/006

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. februar 2001

Dato for siste fornyelse: 23. februar 2006

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

**A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

Ikke relevant.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Metalyse 8 000 U  
Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.  
tenecteplase

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 8 000 enheter (40 mg) tenecteplase.  
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 8 ml oppløsningsvæske.  
Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 1 000 enheter (5 mg) tenecteplase per ml.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: L-arginin, fosforsyre, polysorbat 20.  
Rest fra fremstillingsprosessen: Gentamicin.  
Oppløsningsvæsken er vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning med 40 mg tenecteplase.  
1 ferdigfylt sprøyte med 8 ml oppløsningsvæske til parenteral bruk.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Til intravenøs bruk etter rekonstituering med 8 ml oppløsningsvæske.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Følg bruksanvisningen nøye. Hvis dette ikke gjøres kan det føre til overdosering av Metalyse.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

## 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

## 10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

## 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim Int. GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

## 12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/169/005

## 13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

## 14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

## 15. BRUKSANVISNING

### BILLEDTEKST TIL INNSIDEN AV KARTONGLOKKET

**Bruksanvisning**

Åpne boksen med hetteglass-adapteren.

**1** Fjern beskyttelses dekslet fra tuppen av sprøyten. Fjern hetten fra hetteglasset.

**2** Skru sprøyten på hetteglass-adapteren og stram godt.

**3** Stikk hull i midten av hetteglasset s propp ved hjelp av adapterens spiss.

**4** Tilsett vann til injeksjonsvæsker ved å skyve sprøyten stempel langsomt nedover for å unngå skumdannelse.

**5** Løs opp pulveret ved å svinge forsiktig frem og tilbake.

**6** Vend hetteglasset/sprøyten opp-ned og trekk passende volum oppløsning opp i sprøyten, i henhold til doseringsanbefalingene.

**7** Skru sprøyten fra hetteglass-adapteren. Oppløsning er klar til intravenøs bolusinjeksjon.

## 16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**ETIKETT TIL HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Metalyse 8 000 U  
Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.  
tenecteplase

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til intravenøs bruk etter rekonstituering med 8 ml oppløsningsvæske.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

**7. EVENTUELLE ANDRE SPEIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevar beholderen i ytteremballasjen.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT TIL SPRØYTE MED OPPLØSNINGSVÆSKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Oppløsningsvæske til Metalyse 8 000 U  
Oppløsningsvæske til parenteral bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Rekonstituert oppløsning, til pasienter med kroppsvekt (kg):

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

8 ml vann til injeksjonsvæsker

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Metalyse 10 000 U  
Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.  
tenecteplase

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 10 000 enheter (50 mg) tenecteplase.  
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 10 ml oppløsningsvæske.  
Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 1 000 enheter (5 mg) tenecteplase per ml..

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: L-arginin, fosforsyre, polysorbat 20.  
Rest fra fremstillingsprosessen: Gentamicin.  
Oppløsningsvæsken er vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning med 50 mg tenecteplase.  
1 ferdigfylt sprøyte med 10 ml oppløsningsvæske til parenteral bruk.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Til intravenøs bruk etter rekonstituering med 10 ml oppløsningsvæske.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Følg bruksanvisningen nøye. Hvis dette ikke gjøres kan det føre til overdosering av Metalyse.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

## 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

## 10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

## 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim Int. GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

## 12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/169/006

## 13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

## 14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

## 15. BRUKSANVISNING

### BILLEDTEKST TIL INNSIDEN AV KARTONGLOKKET

**Bruksanvisning**

Åpne boksen med hetteglass-adapteren.

**1** Fjern beskyttelses dekslet fra tuppen av sprøyten. Fjern hetten fra hetteglasset.

**2** Skru sprøyten på hetteglass-adapteren og stram godt.

**3** Stikk hull i midten av hetteglasset s propp ved hjelp av adapterens spiss.

**4** Tilsett vann til injeksjonsvæsker ved å skyve sprøyten stempel langsomt nedover for å unngå skumdannelse.

**5** Løs opp pulveret ved å svinge forsiktig frem og tilbake.

**6** Vend hetteglasset/sprøyten opp-ned og trekk passende volum oppløsning opp i sprøyten, i henhold til doseringsanbefalingene.

**7** Skru sprøyten fra hetteglass-adapteren. Oppløsning er klar til intravenøs bolusinjeksjon.

## 16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**ETIKETT TIL HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Metalyse 10 000 U  
Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.  
tenecteplase

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til intravenøs bruk etter rekonstituering med 10 ml oppløsningsvæske.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

**7. EVENTUELLE ANDRE SPEIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevar beholderen i ytteremballasjen.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**ETIKETT TIL SPRØYTE MED OPPLØSNINGSVÆSKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Oppløsningsvæske til Metalyse 10 000 U  
Oppløsningsvæske til parenteral bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Rekonstituert oppløsning, til pasienter med kroppsvekt (kg):

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

10 ml vann til injeksjonsvæsker

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Metalyse 8 000 enheter (U) pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning tenecteplase

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Metalyse er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Metalyse
3. Hvordan Metalyse administreres
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Metalyse
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Metalyse er og hva det brukes mot**

Metalyse er pulver og væske til injeksjonsvæske (oppløsning). Dette betyr at hver pakning inneholder:

- 1 hetteglass med 8 000 enheter (U) Metalyse pulver og
- en ferdigfylt sprøyte som inneholder 8 ml vann til injeksjonsvæsker.

Før bruk blandes væsken (vann til injeksjonsvæsker) og pulveret for å lage en oppløsning. Denne oppløsningen gis som injeksjon.

Metalyse tilhører en gruppe legemidler som kalles trombolytiske midler. Disse legemidlene hjelper til med å løse opp blodpropper. Tenecteplase er en rekombinant fibrinspesifikk plasminogen aktivator.

Metalyse brukes til å behandle hjerteinfarkt innen 6 timer fra symptomdebut og hjelper til med å løse opp blodpropper som er dannet i hjertets blodkar. Derved motvirkes skader som forårsakes av hjerteinfarkt og det har vist seg at man kan redde liv.

#### **2. Hva du må vite før du får Metalyse**

**Legen kommer ikke til å forskrive og gi Metalyse**

- dersom du tidligere har hatt en uventet og livstruende allergisk reaksjon (alvorlig overfølsomhet) overfor tenecteplase, gentamycin (rest fra fremstillingsprosessen) eller noen av de andre innholdsstoffene i Metalyse. Hvis behandling med Metalyse likevel er nødvendig, må gjenopplivningstiltak kunne iverksettes umiddelbart ved behov.
- dersom du har eller nylig har hatt en sykdom som øker risikoen for blødning, f.eks.:
  - ❖ blødningsforstyrrelser eller blødningstendens
  - ❖ hjerneslag (cerebrovaskulær sykdom)
  - ❖ svært høyt, ukontrollert blodtrykk
  - ❖ hodeskade
  - ❖ alvorlig leversykdom
  - ❖ magesår
  - ❖ utvidede blodårer i spiserøret (øsofagusvaricer)

- ❖ misdannelser i blodkar (f eks aneurisme)
  - ❖ visse svulster
  - ❖ betennelse i hjerteposen (perikarditt), betennelse eller infeksjon i hjerteklaffene (endokarditt)
  - ❖ demens
- dersom du tar ”blodfortynnende” midler, f eks warfarin eller kumarin (antikoagulantia)
  - dersom du har betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)
  - dersom du nylig har gjennomgått en større operasjon i hjernen eller ryggraden
  - dersom du har gjennomgått gjenopplivning (hjertekompresjon) i mer enn 2 minutter i løpet av de siste 2 ukene

## Advarsler og forsiktighetsregler

### Legen vil vise forsiktighet ved bruk av Metalyse

- dersom du har hatt en annen allergisk reaksjon enn uventet livstruende allergisk reaksjon (alvorlig overfølsomhet) overfor tenecteplase, gentamycin (rest fra fremstillingsprosessen) eller noen av de andre innholdsstoffene i Metalyse (se avsnitt 6: ”Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon”)
- dersom du har høyt blodtrykk
- dersom du har problemer med blodsirkulasjonen i hjernen (cerebrovaskulær sykdom)
- dersom du har hatt blødninger fra magetarmkanalen, kjønnsorganene eller urinveiene i løpet av de siste 10 dagene (dette kan føre til blod i avføringen eller urinen)
- dersom du har misdannelser i hjerteklaffene (f eks mitralstenose) med unormal hjerterytme (f eks atrieflimmer)
- dersom du har fått en intramuskulær injeksjon i løpet av de siste to dagene
- dersom du er over 75 år
- dersom du veier mindre enn 60 kg
- dersom du noen gang tidligere har fått Metalyse.

### Barn og ungdom

Bruk av Metalyse til barn og ungdom opptil 18 år anbefales ikke.

### Andre legemidler og Metalyse

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

### Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

## 3. Hvordan Metalyse administreres

Legen beregner dosen ut i fra kroppsvekten din, basert på følgende tabell:

Kroppsvekt (kg)	under 60	60-70	70-80	80-90	over 90
Metalyse (enheter, U)	6 000	7 000	8 000	9 000	10 000

I tillegg til Metalyse kommer legen til å gi deg legemidler som forebygger blodpropp så raskt som mulig etter at du har kjent brystmerter.

Metalyse gis som én injeksjon i en blodåre (vene) av en lege som har erfaring med å bruke denne type legemiddel.

Legen vil gi Metalyse som én injeksjon så raskt som mulig etter at du har kjent brystmerter.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Disse bivirkningene er blitt registrert hos personer som har fått Metalyse:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- blødning

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- blødning fra injeksjonsstedet
- neseblødning
- blødning fra kjønnsorganene eller urinveiene (du kan se blod i urinen)
- blåmerker i huden
- gastrointestinal blødning (f.eks. blødning fra mage eller tarm)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):

- uregelmessig hjerterytme (reperfusjonsarytmier) som noen ganger kan føre til hjertestans. Hjertestans kan være livstruende.
- indre blødninger i buken (retroperitoneal blødning)
- hjerneblødning (cerebral blødning). Død eller vedvarende nedsatt funksjonsevne kan forekomme etter blødning i hjernen eller andre alvorlige blødninger.
- blødning i øynene (øyehemoragi)

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer):

- lavt blodtrykk (hypotensjon)
- blødning i lungene (pulmonalhemoragi)
- overfølsomhetsreaksjoner (anafylaktoide reaksjoner), f.eks. hudutslett, elveblest (urtikaria), pusteproblemer (krampe i luftveiene)
- blødning i hjerteposen (hemoperikardium)
- blodpropp i lungene (lungeemboli) og i årene til andre organsystemer (tromboembolisering)

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- fettembolisering (propper som består av fett)
- kvalme
- oppkast
- økt kroppstemperatur (feber)
- blodoverføring etter blødninger

På lik linje med andre blodfortynnende (trombolytiske) midler er følgende hendelser blitt rapportert som ettervirkning (sekvele) av hjerteinfarkt og/eller behandling med blodfortynnende midler:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- lavt blodtrykk (hypotensjon)
- uregelmessig hjerterytme
- brystmerter (angina pectoris)

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- gjentatte brystmerter/angina (periodiske ischemier)
- hjerteanfall
- hjertesvikt
- sjokk etter hjertesvikt
- betennelse i hjertesekken
- væske i lungene (lungeødem)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):

- hjertestans
- problemer med hjerteklaff eller hjertesekk (mitralinsuffisiens, perikardeffusjon)
- blodpropp i venene (venetrombose)
- væske mellom hjertesekken og hjertet (hjertetamponade)
- brist i hjertemuskel (myokard ruptur)

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer):

- blodpropp i lungene (lungeemboli)

Disse kardiovaskulære hendelsene kan være livstruende og føre til døden.

Ved blødninger i hjernen har reaksjoner fra nervesystemet vært rapportert, f.eks. døsigheit (somnolens), taleforstyrrelser, lammelse i deler av kroppen (hemiparese) og kramper (konvulsjoner).

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Metalyse**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Når Metalyse er ferdig tilberedt kan oppløsningen oppbevares i 24 timer ved 2-8 °C og 8 timer ved 30 °C. Pga mulighet for forurensning vil legen vanligvis bruke den ferdige tilberedte injeksjonsoppløsningen umiddelbart.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Metalyse**

- Virkestoff er tenecteplase. Hvert hetteglass inneholder 8 000 enheter (U) (40 mg) tenecteplase. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 8 ml oppløsningsvæske. Etter tilberedning med 8 ml oppløsningsvæske inneholder hver ml 1 000 enheter tenecteplase.
- Andre innholdsstoffer er L-arginin, fosforsyre og polysorbat 20.
- Oppløsningsvæsken er vann til injeksjonsvæsker.
- Inneholder gentamicin som rest fra fremstillingsprosessen.

### **Hvordan Metalyse ser ut og innholdet i pakningen**

Esken inneholder et hetteglass med et frysetørret pulver med 40 mg tenecteplase, en ferdigfylt sprøyte med 8 ml oppløsningsvæske, en hetteglassadapter og en kanyle.

## **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Birkendorferstrasse 65  
D-88397 Biberach/Riss  
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Metalyse 10 000 enheter (U) pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning tenecteplase

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Metalyse er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Metalyse
3. Hvordan Metalyse administreres
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Metalyse
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva Metalyse er og hva det brukes mot

Metalyse er pulver og væske til injeksjonsvæske (oppløsning). Dette betyr at hver pakning inneholder:

- 1 hetteglass med 10 000 enheter (U) Metalyse pulver og
- en ferdigfylt sprøyte som inneholder 10 ml vann til injeksjonsvæsker

Før bruk blandes væsken (vann til injeksjonsvæsker) og pulveret for å lage en oppløsning. Denne oppløsningen gis som injeksjon.

Metalyse tilhører en gruppe legemidler som kalles trombolytiske midler. Disse legemidlene hjelper til med å løse opp blodpropper. Tenecteplase er en rekombinant fibrin-spesifikk plasminogen aktivator.

Metalyse brukes til å behandle hjerteinfarkt innen 6 timer fra symptomdebut og hjelper til med å løse opp blodpropper som er dannet i hjertets blodkar. Derved motvirkes skader som forårsakes av hjerteinfarkt og det har vist seg at man kan redde liv.

#### 2. Hva du må vite før du får Metalyse

**Legen kommer ikke til å forskrive og gi Metalyse**

- dersom du tidligere har hatt en uventet og livstruende allergisk reaksjon (alvorlig overfølsomhet) overfor tenecteplase, gentamycin (rest fra fremstillingsprosessen) eller noen av de andre innholdsstoffene i Metalyse. Hvis behandling med Metalyse likevel er nødvendig, må gjenopplivningstiltak kunne iverksettes umiddelbart ved behov.
- dersom du har eller nylig har hatt en sykdom som øker risikoen for blødning, f.eks.:
  - ❖ blødningsforstyrrelser eller blødningstendens
  - ❖ hjerneslag (cerebrovaskulær sykdom)
  - ❖ svært høyt, ukontrollert blodtrykk
  - ❖ hodeskade
  - ❖ alvorlig leversykdom
  - ❖ magesår
  - ❖ utvidede blodårer i spiserøret (øsofagusvaricer)

- ❖ misdannelser i blodkar (f eks aneurisme)
  - ❖ visse svulster
  - ❖ betennelse i hjerteposen (perikarditt), betennelse eller infeksjon i hjerteklaffene (endokarditt)
  - ❖ demens;
- dersom du tar ”blodfortynnende” midler, f eks warfarin eller kumarin (antikoagulantia)
  - dersom du har betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)
  - dersom du nylig har gjennomgått en større operasjon i hjernen eller ryggraden
  - dersom du har gjennomgått gjenopplivning (hjertekompresjoner) i mer enn 2 minutter i løpet av de siste 2 ukene

## Advarsler og forsiktighetsregler

### Legen vil vise forsiktighet ved bruk av Metalyse

- dersom du har hatt en annen allergisk reaksjon enn uventet livstruende allergisk reaksjon (alvorlig overfølsomhet) overfor tenecteplase, gentamycin (rest fra fremstillingsprosessen) eller noen av de andre innholdsstoffene i Metalyse (se avsnitt 6: ”Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon”).
- dersom du har høyt blodtrykk
- dersom du har problemer med blodsirkulasjonen i hjernen (cerebrovaskulær sykdom)
- dersom du har hatt blødninger fra magetarmkanalen, kjønnsorganene eller urinveiene i løpet av de siste 10 dagene (dette kan føre til blod i avføringen eller urinen)
- dersom du har misdannelser i hjerteklaffene (f eks mitralstenose) med unormal hjerterytme (f eks atrieflimmer)
- dersom du har fått en intramuskulær injeksjon i løpet av de siste to dagene
- dersom du er over 75 år
- dersom du veier mindre enn 60 kg
- dersom du noen gang tidligere har fått Metalyse.

### Barn og ungdom

Bruk av Metalyse til barn og ungdom opptil 18 år anbefales ikke.

### Andre legemidler og Metalyse

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

### Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

## 3. Hvordan Metalyse administreres

Legen beregner dosen ut i fra kroppsvekten din, basert på følgende tabell:

Kroppsvekt (kg)	under 60	60-70	70-80	80-90	over 90
Metalyse (enheter, U)	6 000	7 000	8 000	9 000	10 000

I tillegg til Metalyse kommer legen til å gi deg legemidler som forebygger blodpropp så raskt som mulig etter at du har kjent brystmerter.

Metalyse gis som én injeksjon i en blodåre (vene) av en lege som har erfaring med å bruke denne type legemiddel.

Legen vil gi Metalyse som én injeksjon så raskt som mulig etter at du har kjent brystmerter.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Disse bivirkningene er blitt registrert hos personer som har fått Metalyse:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- blødning

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- blødning fra injeksjonsstedet
- neseblødning
- blødning fra kjønnsorganene eller urinveiene (du kan se blod i urinen)
- blåmerker i huden
- gastrointestinal blødning (f.eks. blødning fra mage eller tarm)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):

- uregelmessig hjerterytme (reperfusjonsarytmier) som noen ganger kan føre til hjertestans. Hjertestans kan være livstruende.
- indre blødninger i buken (retroperitoneal blødning)
- hjerneblødning (cerebral blødning). Død eller vedvarende nedsatt funksjonsevne kan forekomme etter blødning i hjernen eller andre alvorlige blødninger.
- blødning i øynene (øyehemoragi)

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer):

- lavt blodtrykk (hypotensjon)
- blødning i lungene (pulmonalhemoragi)
- overfølsomhetsreaksjoner (anafylaktoide reaksjoner), f.eks. hudutslett, elveblest (urtikaria), pusteproblemer (krampe i luftveiene)
- blødning i hjerteposen (hemoperikardium)
- blodpropp i lungene (lungeemboli) og i årene til andre organsystemer (tromboembolisering)

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- fettembolisering (propper som består av fett)
- kvalme
- oppkast
- økt kroppstemperatur (feber)
- blodoverføring etter blødninger

På lik linje med andre blodfortynnende (trombolytiske) midler er følgende hendelser blitt rapportert som ettervirkning (sekvele) av hjerteinfarkt og/eller behandling med blodfortynnende midler.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- lavt blodtrykk (hypotensjon)
- uregelmessig hjerterytme
- brystmerter (angina pectoris)

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- gjentatte brystmerter/angina (periodiske ischemier)
- hjerteanfall
- hjertesvikt
- sjokk etter hjertesvikt
- betennelse i hjertesekken
- væske i lungene (lungeødem)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):

- hjertestans
- problemer med hjerteklaff eller hjertesekk (mitralinsuffisiens, perikardeffusjon)
- blodpropp i venene (venetrombose)
- væske mellom hjertesekken og hjertet (hjertetamponade)
- brist i hjertemuskel (myokard ruptur)

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer):

- blodpropp i lungene (lungeemboli)

Disse kardiovaskulære hendelsene kan være livstruende og føre til døden.

Ved blødninger i hjernen har reaksjoner fra nervesystemet vært rapportert, f.eks. døsigheit (somnolens), taleforstyrrelser, lammelse i deler av kroppen (hemiparese) og kramper (konvulsjoner).

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Metalyse**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Når Metalyse er ferdig tilberedt kan oppløsningen oppbevares i 24 timer ved 2-8 °C og 8 timer ved 30 °C. Pga mulighet for forurensning vil legen vanligvis bruke den ferdige tilberedte injeksjonsoppløsningen umiddelbart.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Metalyse**

- Virkestoff er tenecteplase. Hvert hetteglass inneholder 10 000 enheter (U) (50 mg) tenecteplase. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 10 ml oppløsningsvæske. Etter tilberedning med 10 ml oppløsningsvæske, inneholder hver ml 1 000 enheter tenecteplase.
- Andre innholdsstoffer er L-arginin, fosforsyre og polysorbat 20.
- Oppløsningsvæsken er vann til injeksjonsvæsker.
- Inneholder gentamicin som rest fra fremstillingsprosessen.

### **Hvordan Metalyse ser ut og innholdet i pakningen**

Esken inneholder et hetteglass med et frysetørret pulver med 50 mg tenecteplase, en ferdigfylt sprøyte med 10 ml oppløsningsvæske, en hetteglassadapter og en kanyle.

## **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Birkendorferstrasse 65  
D-88397 Biberach/Riss  
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).