

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metalyse 8 000 enheter pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 8 000 enheter (40 mg) tenecteplas.

Varje förfylld spruta innehåller 8 ml vätska.

Den färdigberedda lösningen innehåller 1 000 enheter (5 mg) tenecteplas per ml.

Styrkan av tenecteplas uttrycks i enheter (E) med hjälp av en referensstandard, som är specifik för tenecteplas och inte är jämförbar med enheter som används för andra trombolytiska medel.

Tenecteplas är en fibrin-specifik plasminogen-aktivator som produceras med hjälp av ovarialceller från kinesisk hamster genom rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulvret är vitt till benvitt.

Vätskan är klar och färglös.

Den färdiga lösningen är klar och färglös till svagt gul.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Trombolytisk behandling av vuxna vid misstänkt hjärtinfarkt med kvarstående ST-höjning och symptomdebut inom 6 timmar eller nytillkommet vänstersidigt grenblock.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandling med Metalyse skall ske under adekvat övervakning och inledas av läkare med erfarenhet av trombolytisk behandling.

Behandling med Metalyse skall påbörjas så snart som möjligt efter symptomdebut.

Metalyse skall doseras baserat på kroppsvikt, med en maximal dos av 10 000 enheter (50 mg tenecteplas). Den volym som behövs för att tillföra rätt dos kan beräknas ur följande tabell:

| Patientens kroppsvikt (kg) | Tenecteplas (E) | Tenecteplas (mg) | Motsvarande volym färdigberedd lösning (ml) |
|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| < 60 | 6 000 | 30 | 6 |
| ≥ 60 - < 70 | 7 000 | 35 | 7 |
| ≥ 70 - < 80 | 8 000 | 40 | 8 |
| ≥ 80 - < 90 | 9 000 | 45 | 9 |
| ≥ 90 | 10 000 | 50 | 10 |

För detaljerad information, se avsnitt 6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Äldre (≥ 75 år)

Metalyse bör användas med försiktighet till äldre (≥75 år) på grund av en högre blödningsrisk (se information om blödning i avsnitt 4.4 och avsnitt 5.1 om STREAM-studien).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Metalyse för barn (under 18 år) har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Dosen ska ges som intravenös engångsbolus under ca 10 sekunder.

Existerande infartskanyler ska endast användas för tillförsel av Metalyse i 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning. Metalyse är ej blandbart med glukos.

Inga andra läkemedel skall tillsättas injektionsvätskan.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Understödjande behandling

Understödjande antitrombotisk behandling med trombocythämmare och antikoagulantia skall ges enligt gällande relevanta behandlingsrekommendationer för behandling av patienter med hjärtinfarkt med ST-höjning.

För koronarintervention, se avsnitt 4.4.

Ofraktionerat heparin och enoxaparin har använts som understödjande antitrombotisk behandling vid kliniska studier med Metalyse.

Acetylsalicylsyra ska sättas in så snart som möjligt efter symtomdebut och behandlingen ska fortgå livet ut om den inte är kontraindicerad.

4.3 Kontraindikationer

Metalyse får inte ges till patienter med anamnes av anafylaktiska (dvs livshotande) reaktioner mot något av innehållsämnen (tenecteplas eller något hjälpämne) eller gentamicin (ett spårämne som återstår från tillverkningsprocessen). Om behandling med Metalyse trots detta bedöms vara nödvändig, bör utrustning för hjärt-lung-räddning alltid finnas omedelbart tillgänglig.

Dessutom skall Metalyse inte användas vid följande tillstånd eftersom trombolytisk behandling är förknippad med en ökad blödningsrisk:

- Signifikant blödningsrubbnig, pågående eller under de senaste 6 månaderna
- Patienter som får effektiv oral antikoagulantia-behandling, till exempel warfarinnatrium (INR > 1,3) (se avsnitt 4.4, underrubrik "Blödning")
- Anamnes på sjukdom i centrala nervsystemet (t ex neoplasm, aneurysm, intrakraniell eller intraspinal kirurgi)
- Känd blödningsbenägenhet
- Svår okontrollerad hypertoni
- Större kirurgiska ingrepp, biopsi av parenkymatösa vävnader eller signifikant trauma under de senaste 2 månaderna (detta innefattar även trauma i samband med den pågående hjärtinfarkten)
- Färskt skalltrauma
- Hjärt-lunglivräddning (> 2 min) under de senaste 2 veckorna
- Akut perikardit och/eller subakut bakteriell endokardit
- Akut pankreatit
- Uttalad nedsättning av leverfunktionen; såsom leverinsufficiens, cirrhos, aktiv hepatit och portalhypertension med esofagusvaricer.
- Pågående gastrointestinal ulcussjukdom
- Arteriellt aneurysm och känd arterio-venös missbildning
- Neoplasm med ökad blödningsrisk
- Känd anamnes på hemorragisk stroke eller stroke av okänd genes
- Känd anamnes på ischemisk stroke eller transitorisk ischemisk attack under de föregående 6 månaderna
- Demens

4.4 Varningar och försiktighet

Koronarintervention

Om primär perkutan koronar intervention (PCI, Percutaneous Coronary Intervention) är planerad enligt gällande relevanta behandlingsrekommendationer så ska tenecteplas inte ges (se avsnitt 5.1, ASSENT-4 studien).

Patienter som inte kan genomgå primär PCI inom en timme enligt behandlingsrekommendationerna och som får tenecteplas som primär koronar rekanaliseringsbehandling, bör utan fördröjning flyttas över till en avdelning med möjlighet till koronarintervention, för angiografi och koronarintervention som tilläggsbehandling inom 6-24 timmar eller tidigare om medicinskt motiverat (se avsnitt 5.1, STREAM studien).

Blödning

Den vanligaste komplikationen vid behandling med tenecteplas är blödning. Samtidig behandling med heparin ökar risken för blödningar. Blödning från nyligen punkterade kärl kan förekomma och trombolytisk behandling kräver noggrann uppmärksamhet av alla tänkbara blödningsställen (inklusive infarter för katetrar, arteriella och venösa punktionsställen, operationssår och punktionsställen efter nålar). Användning av stela katetrar, intramuskulära injektioner och andra ingrepp på patienten skall undvikas under behandling med tenecteplas.

De vanligast förekommande blödningsställena är blödningar vid injektionsstället, samt genitouretal eller gingival blödning.

Vid allvarlig blödning, särskilt vid cerebrala blödningar, ska samtidig heparintillförsel omedelbart avslutas. Tillförsel av protamin bör övervägas om heparin har tillförts under de senaste 4 timmarna innan blödningen började. Hos det fåtal patienter som inte svarar på dessa konservativa åtgärder kan behandling med transfusioner vara indicerad. Transfusion med kryoprecipitat, färskfrusen plasma och trombocyter bör övervägas med stöd av klinisk och laboriemässig utvärdering efter varje

administrering. Fibrinogennivån bör vara 1 g/l vid kryoprecipitat-infusion. Antifibrinolytiska läkemedel finns tillgängliga som ett sista alternativ.

Vid följande tillstånd kan risken vid behandling med tenecteplas vara ökad och skall noggrant vägas mot förväntad nytta av behandlingen:

- Systoliskt blodtryck > 160 mm Hg
- Cerebrovaskulär sjukdom
- Nyligen genomgången gastrointestinal eller genitouretal blödning (under de senaste 10 dagarna)
- Hög sannolikhet för trombos i vänster hjärthalva, t ex mitralisstenos med förmaksflimmer
- Nyligen given intramuskulär injektion (under de senaste 2 dagarna)
- Hög ålder (> 75 år)
- Låg kroppsvikt (< 60 kg)
- Patienter som får orala antikoagulantia: Användning av Metalyse kan övervägas då dos eller tid sedan senaste intag av koagulationsbehandling gör kvarvarande effekt osannolik och ifall lämpliga tester av antikoagulationsseffekt för produkten inte uppvisar kliniskt relevant påverkan på koagulationssystemet (till exempel INR $\leq 1,3$ för vitamin K-antagonister eller om andra relevanta tester för andra orala antikoagulantia är inom motsvarande övre gränsvärde för normal).

Arytmier

Koronar trombolys kan orsaka arytmier i samband med reperfusion. Antiarytmisk behandling av bradykardi och/eller ventrikulär takyarytmi (pacemaker, defibrillator) bör finnas tillgänglig när tenecteplas ges.

GPIIb/IIIa antagonister

Samtidig behandling med GPIIb/IIIa antagonister ökar risken för blödning.

Överkänslighet/Upprepad tillförel

Någon varaktig bildning av antikroppar mot tenecteplas har inte observerats efter behandling. Det finns dock inte någon systematisk erfarenhet av upprepade tillförel av tenecteplas. Försiktighet ska iakttagas vid administrering av tenecteplas till personer med känd överkänslighet (annan än anafylaktisk reaktion) mot den aktiva substansen tenecteplas, något av hjälpämnen eller gentamicin (ett spårämne som återstår från tillverkningsprocessen). Om en anafylaktoid reaktion skulle inträffa, ska injektionen avbrytas omedelbart och lämplig behandling sättas in. Tenecteplas ska ej administreras på nytt innan bedömning av hemostatiska faktorer som fibrinogen, plasminogen och alfa₂-antiplasmin har gjorts.

Pediatrik population

Metalyse rekommenderas inte för användning till barn (under 18 år), eftersom data beträffande säkerhet och effekt saknas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella interaktionsstudier med tenecteplas och läkemedel som ofta används i samband med akut hjärtinfarkt har utförts. Analys av data från minst 12 000 patienter som behandlats under fas I, II och III har dock inte påvisat några kliniskt relevanta interaktioner vid samtidig behandling med tenecteplas och läkemedel som vanligen används vid akut hjärtinfarkt.

Läkemedel som påverkar koagulationen eller trombocytfunktionen (t ex tiklopidin, klopidogrel, lågmolekylärt heparin) kan öka risken för blödning före, under och efter behandling med tenecteplas.

Samtidig behandling med GPIIb/IIIa antagonister ökar risken för blödning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av Metalyse hos gravida. Prekliniska data utförda med tenecteplas har visat blödning med sekundär mortalitet för moderdjuren på grund av den aktiva substansens kända farmakologiska effekt och i ett fåtal fall förekom abort och resorption av fostret (effekter som enbart observerats vid upprepad dosering). Tenecteplas anses inte vara teratogent (se avsnitt 5.3).

Fördelarna med behandlingen måste vägas mot de potentiella blödningsriskerna i händelse av hjärtinfarkt under graviditet.

Amning

Det är inte känt om tenecteplas utsöndras i bröstmjölk hos människor. Under de första 24 timmarna efter trombolytisk behandling bör amning undvikas.

Fertilitet

Varken kliniska data eller prekliniska fertilitetsstudier finns tillgängliga för tenecteplas (Metalyse).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Blödning är en mycket vanlig biverkan i samband med behandling med tenecteplas. Den vanligaste typen är ytliga blödningar vid injektionsstället. Ekkymoser är vanligt förekommande, men behöver sällan åtgärdas. Död och permanent funktionsnedsättning har rapporterats hos patienter med stroke (inklusive intrakraniella blödningar) och andra allvarliga blödningar.

Sammanfattande lista över biverkningar

Biverkningarna har sorterats enligt frekvens och systemorganklass. Frekvensgrupperna definieras enligt följande kategorier: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 visar biverkningarnas frekvens.

| Systemorganklass | Biverkning |
|---|--|
| Immunsystemet | |
| Sällsynta | Anafylaktoida reaktioner (inklusive utslag, urtikaria, bronkospasm, larynxödem) |
| Centrala och perifera nervsystemet | |
| Mindre vanliga | Intrakraniell blödning (som cerebral blödning, cerebralt hematom, hemorragisk stroke, hemorragisk transformations- stroke, intrakraniellt hematom, subarachnoidalblödning) inklusive associerade symtom som somnolens, afasi, hemipares, konvulsioner |
| Ögon | |
| Mindre vanliga | Ögonblödning |
| Hjärtat | |
| Mindre vanliga | Reperusionsarytmier (som asystoli, accelererad idioventrikulär arytm, arytm, extrasystoli, förmaksflimmer, AV-block grad 1 till 3, bradykardi, takykardi, ventrikulär arytm, ventrikulärt flimmer, ventrikulär takykardi) förekommer i ett nära tidsmässigt samband med behandling med tenecteplas. Reperusionsarytm kan leda till hjärtstillestånd, kan vara livshotande och kan kräva konventionell antiarytmisk behandling. |
| Sällsynta | Hemoperikardium |
| Blodkärl | |
| Mycket vanliga | Blödning |
| Sällsynta | Emboli (trombotisk embolisering) |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | |
| Vanliga | Epistaxis |
| Sällsynta | Lungblödning |
| Magtarmkanalen | |
| Vanliga | Gastrointestinal blödning (som magblödning, blödande magsår, rektalblödning, hematemes, melena, munblödning) |
| Mindre vanliga | Retroperitoneal blödning (som retroperitonealt hematom) |
| Ingen känd frekvens | Illamående, kräkningar |
| Hud och subkutan vävnad | |
| Vanliga | Ekkymoser |
| Njurar och urinvägar | |
| Vanliga | Urogenital blödning (som hematuri, blödning i urinvägarna) |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | |
| Vanliga | Blödning vid injektionsstället, blödning vid punktionsställe |
| Undersökningar | |
| Sällsynta | Minskat blodtryck |
| Ingen känd frekvens | Ökad kroppstemperatur |
| Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer | |
| Ingen känd frekvens | Fettemboli, som kan leda till följdverknningar i berörda organ |

Liksom med andra trombolytiska medel har följande händelser rapporterats efter hjärtinfarkt och/eller behandling med trombolytika:

- mycket vanliga: hypotension, förändrad puls och hjärtrytm, angina pectoris
- vanliga: återkommande ischemi, hjärtsvikt, hjärtinfarkt, kardiogen chock, perikardit, lungödem
- mindre vanliga: hjärtstillestånd, mitralisinsufficiens, perikardiell utgjutning, ventrombos, hjärttamponad, myokardruptur
- sällsynta: lungemboli

Dessa kardiovaskulära händelser kan vara livshotande och letala.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Vid överdosering kan det finnas en ökad blödningsrisk. Vid svår och ihållande blödning bör substitutionsterapi övervägas (plasma, trombocyter), se även avsnitt 4.4.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:

Antitrombotiska medel, enzymer; ATC-kod: B01A D11

Verkningsmekanism

Tenecteplas är en rekombinant fibrin-specifik plasminogen-aktivator vars ursprung är kroppseget t-PA som modifierats på tre platser i proteinstrukturen. Substansen binds till fibrinkomponenten i tromben (blodkoaglet) och omvandlar selektivt trombinbundet plasminogen till plasmin, vilket bryter ned fibrinstrukturen i tromben. Tenecteplas har högre fibrinspecificitet och större motståndskraft mot inaktivering av den endogena inhibitorn (PAI-1) än kroppseget t-PA.

Farmakodynamisk effekt

Efter tillförelse av tenecteplas, har man observerat en dosberoende förbrukning av α 2-antiplasmin (plasmininhibitorn i vätskefasen) och som följd av detta en ökad nivå av systemisk plasminbildning. Den avsedda effekten är att åstadkomma en plasminaktivering. I jämförande kliniska studier sågs en minskning av fibrinogennivån med mindre än 15 % och plasminogennivån med mindre än 25 % efter behandling med maximal dos tenecteplas (10 000 E, motsv. 50 mg), medan alteplas minskade fibrinogen- och plasminogennivåerna med ca 50 %. Ingen kliniskt relevant bildning av antikroppar kunde påvisas efter 30 dagar.

Klinisk effekt och säkerhet

Data från angiografiska fas I och II-studier talar för att tenecteplas, tillfört som intravenös engångsbolus, effektivt löser blodproppar i infarktrelaterade artärer hos patienter med akut hjärtinfarkt. Effekten är dosberoende.

ASSENT-2

En stor mortalitetsstudie (ASSENT-2) på ca 17 000 patienter visade att tenecteplas är terapeutiskt likvärdig med alteplas beträffande reduktion av mortalitet (6,2 % för båda behandlingarna efter 30 dagar, övre gräns för 95%-konfidensintervall för relativ riskkvot 1,124) och att användning av tenecteplas innebär signifikant lägre incidens extrakraniella blödningar (26,4% jämfört med 28,9%, p=0,0003) vilket leder till ett signifikant lägre behov av transfusioner (4,3% jämfört med 5,5%, p=0,0002). Intrakraniella blödningar förekom hos 0,93% i tenecteplasgruppen och 0,94% i alteplasgruppen.

Begränsade kliniska och angiografiska data talar för att patienter med hjärtinfarkt kan behandlas framgångsrikt, även när behandlingen påbörjats senare än 6 timmar efter symtomdebut.

ASSENT-4

Studien ASSENT-4 PCI lades upp för att utvisa om 4000 patienter med stor hjärtinfarkt som förbehandlades med full dos tenecteplas och samtidigt en engångsbolus med upp till 4000 IE

ofraktionerat heparin administrerat före primär PCI under 60-180 minuter leder till bättre resultat än primär PCI enbart. Studien avslutades i förtid när 1667 patienter hade randomiserats. Anledningen var en numerärt högre mortalitet i den PCI-grupp som fick tenecteplas. Förekomsten av primär endpoint, sammansatt av död eller kardiogen chock eller kronisk hjärtinsufficiens inom 90 dagar, var signifikant högre i gruppen som fick försöksmedicineringsen med tenecteplas omedelbart följt av rutinmässig PCI: 18,6% (151/810) jämfört med 13,4% (110/819) i gruppen som enbart behandlades med PCI, p=0,0045. Denna signifikanta skillnad mellan grupperna beträffande primär endpoint efter 90 dagar, fanns redan under sjukhusperioden och efter 30 dagar.

Numeriskt visade alla delar av den kliniskt sammansatta endpointen fördel för behandlingen med enbart PCI: Dödsfall: 6,7% jämfört med 4,9% p=0,14, kardiogen chock: 6,3% jämfört med 4,8% p=0,19, kronisk hjärtinsufficiens: 12,0% jämfört med 9,2% p=0,06. Sekundära endpoints, reinfarkt och upprepad revaskularisering av behandlade kärl, ökade signifikant i gruppen som behandlats med tenecteplas: reinfarkt: 6,1% jämfört med 3,7% p=0,0279, upprepad revaskularisering av behandlade kärl: 6,6% jämfört med 3,4% p=0,0041. Följande biverkningar förekom oftare med tenecteplas före PCI: intrakraniell blödning: 1% jämfört med 0% p=0,0037, stroke: 1,8% jämfört med 0% p<0,0001, större blödning: 5,6% jämfört med 4,4% p=0,3118, mindre blödning: 25,3% jämfört med 19,0% p=0,0021, blodtransfusioner: 6,2% jämfört med 4,2% p=0,0873, abrupt slutning av kärl: 1,9% jämfört med 0,1% p=0,0001.

STREAM-studien

STREAM-studien var utformad för att utvärdera effekt och säkerhet av en farmakoinvasiv strategi jämfört med en strategi med primär PCI hos patienter med akut ST-höjningsinfarkt inom 3 timmar från symtomdebut, vilka inte kunde genomgå primär PCI inom en timme från första medicinska kontakt. Den farmakoinvasiva strategin bestod i tidig fibrinolytisk behandling med en bolusdos tenecteplas samt ytterligare trombocythämmande och antikoagulationsbehandling följt av angiografi inom 6-24 timmar eller s.k. rescue koronarintervention.

Studiepopulationen bestod av 1 892 patienter som randomiserades genom ett interaktivt talsvarssystem. Den primära endpointen, sammansatt av död eller kardiogen chock eller hjärtsvikt eller re-infarkt inom 30 dagar, observerades hos 12,4 % (116/939) för den farmakoinvasiva behandlingsarmen jämfört med 14,3 % (135/943) i den primära PCI-armen (relativ risk 0,86 (0,68-1,09)).

Enskilda komponenter från den primära sammansatta endpointen för den farmakoinvasiva strategin respektive primär PCI observerades med följande frekvenser:

| | Farmakoinvasiv (n=944) | Primär PCI (n=948) | p |
|--|-----------------------------------|-------------------------------|----------|
| Sammansatt död, chock, hjärtsvikt, reinfarkt | 116/939 (12,4%) | 135/943 (14,3%) | 0,21 |
| Mortalitet oavsett orsak | 43/939 (4,6%) | 42/946 (4,4%) | 0,88 |
| Kardiogen chock | 41/939 (4,4%) | 56/944 (5,9%) | 0,13 |
| Hjärtsvikt | 57/939 (6,1%) | 72/943 (7,6%) | 0,18 |
| Re-infarkt | 23/938 (2,5%) | 21/944 (2,2%) | 0,74 |
| Hjärtöd | 31/939 (3,3%) | 32/946 (3,4%) | 0,92 |

Den observerade incidensen större och mindre extrakraniella blödningar var liknande inom båda grupperna:

| | Farmakoinvasiv (n=944) | Primär PCI (n=948) | p |
|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|----------|
| Större extrakraniell blödning | 61/939 (6,5%) | 45/944 (4,8%) | 0,11 |
| Mindre extrakraniell blödning | 205/939 (21,8%) | 191/944 (20,2%) | 0,40 |

Incidens av total stroke och intrakraniell blödning

| | Farmakoinvasiv (n=944) | Primär PCI (n=948) | p |
|---|-----------------------------------|-------------------------------|----------|
| Total stroke (alla typer) | 15/939 (1,6%) | 5/946 (0,5%) | 0,03* |
| Intrakraniell blödning | 9/939 (0,96%) | 2/946 (0,21%) | 0,04** |
| Intrakraniell blödning efter ändring av studieprotokollet till halverad dos för patienter ≥ 75 år: | 4/747 (0,5%) | 2/758 (0,3%) | 0,45 |

* incidensen i båda grupper är de som förväntas hos STEMI-patienter som behandlas med fibrinolytika eller primär PCI (som observerats i tidigare studier).

** incidensen i den farmakoinvasiva gruppen är som förväntad för fibrinolys med tenecteplas (som observerats i tidigare studier).

Efter halveringen av tenecteplasdosen hos patienter ≥ 75 år observerades ingen ytterligare intrakraniell blödning (0 av 97 patienter) (95% KI: 0,0-3,7) mot 8,1% (3 av 37 patienter) (95% KI: 1,7-21,9) innan dosreduktion. Gränserna för konfidensintervallet för de observerade incidenserna före och efter dosreduktion överlappar.

Hos patienter ≥ 75 år var den observerade incidensen för sammansatt primär endpoint för farmakoinvasiv strategi jämfört med primär PCI följande: Före dosreduktion 11/37 (29,7%) (95% KI: 15,9-47,0) mot 10/32 (31,3%) (95% KI: 16,1-50,0), efter dosreduktion: 25/97 (25,8%) (95% KI: 17,4-35,7) mot 25/88 (24,8%) (95% KI: 19,3-39,0). Gränserna för konfidensintervallet för de observerade incidenserna före och efter dosreduktion överlappar för båda grupperna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Tenecteplas är ett intravenöst tillfört, rekombinant protein som aktiverar plasminogen. Efter intravenös bolusdos på 30 mg tenecteplas hos patienter med akut hjärtinfarkt, beräknas den initiala plasmakoncentrationen av tenecteplas vara $6,45 \pm 3,60$ $\mu\text{g/ml}$ (medelvärde \pm standardavvikelse). Distributionsfasen representerar $31\% \pm 22\%$ till $69\% \pm 15\%$ (medelvärde \pm standardavvikelse) av den totala AUC efter administration av doser mellan 5 och 50 mg.

Data beträffande fördelning till vävnader har erhållits genom studier av radioaktivt märkt tenecteplas i råttor. Tenecteplas distribuerades framförallt till levern. Det är inte känt om eller i vilken utsträckning tenecteplas binds till plasmaproteiner hos människan. Medelresidenstiden (MRT, mean residence time) i kroppen är ungefär 1 timme och genomsnittliga (\pm standardavvikelse) distributionsvolymen vid steady state ($V_{d,ss}$) låg mellan $6,3 \pm 2$ liter till 15 ± 7 liter.

Metabolism

Tenecteplas avlägsnas från cirkulationen genom bindning till specifika receptorer i levern följt av nedbrytning till små peptider. Bindningen till hepatiska receptorer är dock reducerad jämfört med kroppseget t-PA, vilket resulterar i en förlängd halveringstid.

Eliminering

Efter en intravenös bolusdos av tenecteplas till patienter med akut hjärtinfarkt, uppvisade tenecteplas-antigen en bifasisk elimination från plasma. Clearance av tenecteplas är inte dosberoende inom det terapeutiska dosintervallet. Den initiala, dominerande halveringstiden är 24 ± 5.5 min (medelvärde \pm S.D.), vilket är 5 gånger längre än för kroppseget t-PA. Terminal halveringstid är 129 ± 87 min och plasma clearance är 119 ± 49 ml/min.

Ökande kroppsvikt medförde en måttlig ökning av clearance för tenecteplas, och ökande ålder medförde en lätt minskning av clearance. Kvinnor uppvisar i allmänhet lägre clearance än män, men detta kan förklaras av att kvinnor i allmänhet har lägre kroppsvikt.

Linjäritet/icke-linjäritet

Analys av doslinjäritet baserat på AUC antyder att tenecteplas uppvisar icke-linjär farmakokinetik i det studerade dosintervallet, det vill säga 5-50 mg.

Njur- och leverfunktionsnedsättning

Eftersom tenecteplas elimineras via levern, förväntas inte nedsatt njurfunktion påverka dess farmakokinetik. Detta stöds även av djurdata. Dock har njur- eller leverfunktionsnedsättningens påverkan på human farmakokinetik inte studerats specifikt. Följaktligen kan ingen vägledning ges för justering av tenecteplasdos till patienter med lever- och allvarlig njurinsufficiens.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Intravenös engångstillförsel till råtta, kanin och hund medförde endast dosberoende och reversibla förändringar av koagulationsparametrar med lokal blödning vid injektionsstället, vilket ansågs vara en följd av de farmakodynamiska effekterna av tenecteplas. Toxicitetsstudier med upprepad dosering till råtta och hund bekräftade ovanstående. Durationen av studierna begränsades dock till 2 veckor pga bildning av antikroppar mot det humana proteinet tenecteplas, vilket ledde till anafylaxi.

Säkerhetsfarmakologiska data från apa visade reducerat blodtryck följt av EKG-förändringar, men detta inträffade vid betydligt högre exponering än vid klinisk dosering.

Med hänsyn till indikationen och behandlingen av människa med engångsdos begränsades reproduktionsstudier till en embryotoxicitetsstudie på kanin (känsligt djurslag). Tenecteplas givet under den mellersta embryonala perioden orsakade total embryonal mortalitet. När tenecteplas gavs under den mellersta eller sena embryonala perioden uppvisade moderdjuren vaginalblödningar dagen efter första dosering. Sekundär mortalitet sågs 1-2 dagar senare. Data från fosterperioden finns ej tillgängliga.

Mutagenicitet och karcinogenicitet förväntas ej för denna klass av rekombinanta proteiner och undersökning av genotoxicitet och karcinogenicitet ansågs inte nödvändig.

Ingen lokal irritation av blodkärlen har observerats efter intravenös, intra-arteriell eller extravasal tillförsel av den slutliga beredningsformen av tenecteplas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

L-arginin
fosforsyra
polysorbat 20
Spårrest från tillverkningsprocessen: gentamicin

Vätska

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Metalyse får inte blandas med infusionsvätskor som innehåller glukos.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i originalförpackningen

2 år

Färdigberedd lösning:

Kemisk och fysikalisk hållbarhet under användning har visats under 24 timmar vid 2 - 8° C och under 8 timmar vid 30° C.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska den färdigberedda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är lagringstid och lagringsförhållanden användarens ansvar och bör normalt inte överskrida 24 timmar vid 2 °C - 8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 ml injektionsflaska typ I av glas, med en grå gummipropp (överdragen med B2-42) och en flip-off-kapsyl och fylld med pulver för lösning för injektion. Varje injektionsflaska innehåller 40 mg tenecteplas.

10 ml förfylld spruta av plast med 8 ml vätska.

Steril adapter till injektionsflaskan.

Steril nål för engångsbruk.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den färdiga Metalyse injektionsvätskan ska beredas genom att tillsätta hela volymen vatten för injektionsvätskor från den förfyllda sprutan till injektionsflaskan, som innehåller pulver för injektion.

1. Välj lämplig storlek på injektionsflaskan beroende på patientens vikt.

| Patientens kroppsvikt (kg) | Volym färdigberedd lösning (ml) | Tenecteplas (E) | Tenecteplas (mg) |
|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------|---------------------|
| < 60 | 6 | 6 000 | 30 |
| ≥ 60 - < 70 | 7 | 7 000 | 35 |
| ≥ 70 - < 80 | 8 | 8 000 | 40 |
| ≥ 80 - < 90 | 9 | 9 000 | 45 |
| ≥ 90 | 10 | 10 000 | 50 |

2. Kontrollera att locket till injektionsflaskan är intakt.
3. Ta bort locket från injektionsflaskan.
4. Ta bort locket från sprutan. Skruva sedan omedelbart fast den förfyllda sprutan på injektionsflaskans adapter och punktera injektionsflaskans propp på mitten med piggen på flaskans adapter.

5. Tillsätt vatten för injektionsvätskor till injektionsflaskan genom att trycka ner sprutans kolv långsamt för att undvika skumbildning.
6. Lös upp pulvret genom att snurra försiktigt.
7. Den färdigberedda lösningen är en färglös till svagt gul, klar lösning. Endast klar lösning, utan partiklar, ska användas.
8. Omedelbart före administrering av lösningen ska injektionsflaskan vändas upp och ned med sprutan fortfarande ansluten, så att sprutan hamnar under injektionsflaskan.
9. Överför avsedd volym av den färdigberedda lösningen av Metalyse till sprutan, baserat på patientens vikt.
10. Ta loss sprutan från injektionsflaskans adapter.
11. Metalyse ska ges intravenöst under ca 10 sekunder. Det ska inte ges i en kanyl som innehåller glukos.
12. Ej använd färdigberedd lösning ska destrueras.

Alternativt kan den färdiga lösningen beredas med hjälp av nålen som finns i förpackningen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/169/005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23/02/2001

Datum för den senaste förnyelsen: 23/02/2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metalyse 10 000 enheter pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 10 000 enheter (50 mg) tenecteplas.

Varje förfylld spruta innehåller 10 ml vätska.

Den färdigberedda lösningen innehåller 1 000 enheter (5 mg) tenecteplas per ml.

Styrkan av tenecteplas uttrycks i enheter (E) med hjälp av en referensstandard, som är specifik för tenecteplas och inte är jämförbar med enheter som används för andra trombolytiska medel.

Tenecteplas är en fibrin-specifik plasminogen-aktivator som produceras med hjälp av ovarialceller från kinesisk hamster genom rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulvret är vitt till benvitt.

Vätskan är klar och färglös.

Den färdiga lösningen är klar och färglös till svagt gul.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Trombolytisk behandling av vuxna vid misstänkt hjärtinfarkt med kvarstående ST-höjning och symptomdebut inom 6 timmar eller nytillkommet vänstersidigt grenblock.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandling med Metalyse skall ske under adekvat övervakning och inledas av läkare med erfarenhet av trombolytisk behandling.

Behandling med Metalyse skall påbörjas så snart som möjligt efter symptomdebut.

Metalyse skall doseras baserat på kroppsvikt, med en maximal dos av 10 000 enheter (50 mg tenecteplas). Den volym som behövs för att tillföra rätt dos kan beräknas ur följande tabell:

| Patientens kroppsvikt (kg) | Tenecteplas (E) | Tenecteplas (mg) | Motsvarande volym färdigberedd lösning (ml) |
|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| < 60 | 6 000 | 30 | 6 |
| ≥ 60 - < 70 | 7 000 | 35 | 7 |
| ≥ 70 - < 80 | 8 000 | 40 | 8 |
| ≥ 80 - < 90 | 9 000 | 45 | 9 |
| ≥ 90 | 10 000 | 50 | 10 |

För detaljerad information, se avsnitt 6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Äldre (≥ 75 år)

Metalyse bör användas med försiktighet till äldre (≥75 år) på grund av en högre blödningsrisk (se information om blödning i avsnitt 4.4 och avsnitt 5.1 om STREAM-studien).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Metalyse för barn (under 18 år) har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Dosen ska ges som intravenös engångsbolus under ca 10 sekunder.

Existerande infartskanyler ska endast användas för tillförsel av Metalyse i 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning. Metalyse är ej blandbart med glukos.

Inga andra läkemedel skall tillsättas injektionsvätskan.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Understödjande behandling

Understödjande antitrombotisk behandling med trombocythämmare och antikoagulantia skall ges enligt gällande relevanta behandlingsrekommendationer för behandling av patienter med hjärtinfarkt med ST-höjning.

För koronarintervention, se avsnitt 4.4.

Ofraktionerat heparin och enoxaparin har använts som understödjande antitrombotisk behandling vid kliniska studier med Metalyse.

Acetylsalicylsyra ska sättas in så snart som möjligt efter symtomdebut och behandlingen ska fortgå livet ut om den inte är kontraindicerad.

4.3 Kontraindikationer

Metalyse får inte ges till patienter med anamnes av anafylaktiska (dvs livshotande) reaktioner mot något av innehållsämnen (tenecteplas eller något hjälpämne) eller gentamicin (ett spårämne som återstår från tillverkningsprocessen). Om behandling med Metalyse trots detta bedöms vara nödvändig, bör utrustning för hjärt-lung-räddning alltid finnas omedelbart tillgänglig.

Dessutom skall Metalyse inte användas vid följande tillstånd eftersom trombolytisk behandling är förknippad med en ökad blödningsrisk:

- Signifikant blödningsrubbnig, pågående eller under de senaste 6 månaderna
- Patienter som får effektiv oral antikoagulantia-behandling, till exempel warfarinnatrium (INR > 1,3) (se avsnitt 4.4, underrubrik "Blödning")
- Anamnes på sjukdom i centrala nervsystemet (t ex neoplasm, aneurysm, intrakraniell eller intraspinal kirurgi)
- Känd blödningsbenägenhet
- Svår okontrollerad hypertoni
- Större kirurgiska ingrepp, biopsi av parenkymatösa vävnader eller signifikant trauma under de senaste 2 månaderna (detta innefattar även trauma i samband med den pågående hjärtinfarkten)
- Färskt skalltrauma
- Hjärt-lunglivräddning (> 2 min) under de senaste 2 veckorna
- Akut perikardit och/eller subakut bakteriell endokardit
- Akut pankreatit
- Uttalad nedsättning av leverfunktionen; såsom leverinsufficiens, cirrhos, aktiv hepatit och portalhypertension med esofagusvaricer.
- Pågående gastrointestinal ulcussjukdom
- Arteriellt aneurysm och känd arterio-venös missbildning
- Neoplasm med ökad blödningsrisk
- Känd anamnes på hemorragisk stroke eller stroke av okänd genes
- Känd anamnes på ischemisk stroke eller transitorisk ischemisk attack under de föregående 6 månaderna
- Demens

4.4 Varningar och försiktighet

Koronarintervention

Om primär perkutan koronar intervention (PCI, Percutaneous Coronary Intervention) är planerad enligt gällande relevanta behandlingsrekommendationer så ska tenecteplas inte ges (se avsnitt 5.1, ASSENT-4 studien).

Patienter som inte kan genomgå primär PCI inom en timme enligt behandlingsrekommendationerna och som får tenecteplas som primär koronar rekanaliseringsbehandling, bör utan fördröjning flyttas över till en avdelning med möjlighet till koronarintervention, för angiografi och koronarintervention som tilläggsbehandling inom 6-24 timmar eller tidigare om medicinskt motiverat (se avsnitt 5.1, STREAM studien).

Blödning

Den vanligaste komplikationen vid behandling med tenecteplas är blödning. Samtidig behandling med heparin ökar risken för blödningar. Blödning från nyligen punkterade kärl kan förekomma och trombolytisk behandling kräver noggrann uppmärksamhet av alla tänkbara blödningsställen (inklusive infarter för katetrar, arteriella och venösa punktionsställen, operationssår och punktionsställen efter nålar). Användning av stela katetrar, intramuskulära injektioner och andra ingrepp på patienten skall undvikas under behandling med tenecteplas.

De vanligast förekommande blödningsställena är blödningar vid injektionsstället, samt genitouretal eller gingival blödning.

Vid allvarlig blödning, särskilt vid cerebrala blödningar, ska samtidig heparintillförsel omedelbart avslutas. Tillförsel av protamin bör övervägas om heparin har tillförts under de senaste 4 timmarna innan blödningen började. Hos det fåtal patienter som inte svarar på dessa konservativa åtgärder kan behandling med transfusioner vara indicerad. Transfusion med kryoprecipitat, färskfrusen plasma och trombocyter bör övervägas med stöd av klinisk och laboriemässig utvärdering efter varje

administrering. Fibrinogennivån bör vara 1 g/l vid kryoprecipitat-infusion. Antifibrinolytiska läkemedel finns tillgängliga som ett sista alternativ.

Vid följande tillstånd kan risken vid behandling med tenecteplas vara ökad och skall noggrant vägas mot förväntad nytta av behandlingen

- Systoliskt blodtryck > 160 mm Hg
- Cerebrovaskulär sjukdom
- Nyligen genomgången gastrointestinal eller genitouretal blödning (under de senaste 10 dagarna)
- Hög sannolikhet för trombos i vänster hjärthalva, t ex mitralisstenos med förmaksflimmer
- Nyligen given intramuskulär injektion (under de senaste 2 dagarna)
- Hög ålder (> 75 år)
- Låg kroppsvikt (< 60 kg)
- Patienter som får orala antikoagulantia: Användning av Metalyse kan övervägas då dos eller tid sedan senaste intag av koagulationsbehandling gör kvarvarande effekt osannolik och ifall lämpliga tester av antikoagulationsseffekt för produkten inte uppvisar kliniskt relevant påverkan på koagulationssystemet (till exempel INR $\leq 1,3$ för vitamin K-antagonister eller om andra relevanta tester för andra orala antikoagulantia är inom motsvarande övre gränsvärde för normal).

Arytmier

Koronar trombolys kan orsaka arytmier i samband med reperfusion. Antiarytmisk behandling av bradykardi och/eller ventrikulär takyarytmi (pacemaker, defibrillator) bör finnas tillgänglig när tenecteplas ges.

GPIIb/IIIa antagonister

Samtidig behandling med GPIIb/IIIa antagonister ökar risken för blödning.

Överkänslighet/Upprepad tillförel

Någon varaktig bildning av antikroppar mot tenecteplas har inte observerats efter behandling. Det finns dock inte någon systematisk erfarenhet av upprepade tillförel av tenecteplas. Försiktighet ska iakttagas vid administrering av tenecteplas till personer med känd överkänslighet (annan än anafylaktisk reaktion) mot den aktiva substansen tenecteplas, något av hjälpämnen eller gentamicin (ett spårämne som återstår från tillverkningsprocessen). Om en anafylaktoid reaktion skulle inträffa, ska injektionen avbrytas omedelbart och lämplig behandling sättas in. Tenecteplas ska ej administreras på nytt innan bedömning av hemostatiska faktorer som fibrinogen, plasminogen och alfa₂-antiplasmin har gjorts.

Pediatrik population

Metalyse rekommenderas inte för användning till barn (under 18 år), eftersom data beträffande säkerhet och effekt saknas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella interaktionsstudier med tenecteplas och läkemedel som ofta används i samband med akut hjärtinfarkt har utförts. Analys av data från minst 12 000 patienter som behandlats under fas I, II och III har dock inte påvisat några kliniskt relevanta interaktioner vid samtidig behandling med tenecteplas och läkemedel som vanligen används vid akut hjärtinfarkt.

Läkemedel som påverkar koagulationen eller trombocytfunktionen (t ex tiklopidin, klopidogrel, lågmolekylärt heparin) kan öka risken för blödning före, under och efter behandling med tenecteplas.

Samtidig behandling med GPIIb/IIIa antagonister ökar risken för blödning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av Metalyse hos gravida. Prekliniska data utförda med tenecteplas har visat blödning med sekundär mortalitet för moderdjuren på grund av den aktiva substansens kända farmakologiska effekt och i ett fåtal fall förekom abort och resorption av fostret (effekter som enbart observerats vid upprepad dosering). Tenecteplas anses inte vara teratogent (se avsnitt 5.3).

Fördelarna med behandlingen måste vägas mot de potentiella blödningsriskerna i händelse av hjärtinfarkt under graviditet.

Amning

Det är inte känt om tenecteplas utsöndras i bröstmjölk hos människor. Under de första 24 timmarna efter trombolytisk behandling bör amning undvikas.

Fertilitet

Varken kliniska data eller prekliniska fertilitetsstudier finns tillgängliga för tenecteplas (Metalyse).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Blödning är en mycket vanlig biverkan i samband med behandling med tenecteplas. Den vanligaste typen är ytliga blödningar vid injektionsstället. Ekkymoser är vanligt förekommande, men behöver sällan åtgärdas. Död och permanent funktionsnedsättning har rapporterats hos patienter med stroke (inklusive intrakraniella blödningar) och andra allvarliga blödningar.

Sammanfattande lista över biverkningar

Biverkningarna har sorterats enligt frekvens och systemorganklass. Frekvensgrupperna definieras enligt följande kategorier: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 visar biverkningarnas frekvens.

| Systemorganklass | Biverkning |
|---|---|
| Immunsystemet | |
| Sällsynta | Anafylaktoida reaktioner (inklusive utslag, urtikaria, bronkospasm, larynxödem) |
| Centrala och perifera nervsystemet | |
| Mindre vanliga | Intrakraniell blödning (som cerebral blödning, cerebralt hematom, hemorragisk stroke, hemorragisk transformations- stroke, intrakraniellt hematom, subarachnoidalblödning) inklusive associerade symtom som somnolens, afasi, hemipares, konvulsioner |
| Ögon | |
| Mindre vanliga | Ögonblödning |
| Hjärtat | |
| Mindre vanliga | Reperfusionarytmier (som asystoli, accelererad idioventrikulär arytm, arytm, extrasystoli, förmaksflimmer, AV-block grad 1 till 3, bradykardi, takykardi, ventrikulär arytm, ventrikulärt flimmer, ventrikulär takykardi) förekommer i ett nära tidsmässigt samband med behandling med tenecteplas. Reperfusionarytmi kan leda till hjärtstillestånd, kan vara livshotande och kan kräva konventionell antiarytmisk behandling. |
| Sällsynta | Hemoperikardium |
| Blodkärl | |
| Mycket vanliga | Blödning |
| Sällsynta | Emboli (trombotisk embolisering) |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | |
| Vanliga | Epistaxis |
| Sällsynta | Lungblödning |
| Magtarmkanalen | |
| Vanliga | Gastrointestinal blödning (som magblödning, blödande magsår, rektalblödning, hematemes, melena, munblödning) |
| Mindre vanliga | Retroperitoneal blödning (som retroperitonealt hematom) |
| Ingen känd frekvens | Illamående, kräkningar |
| Hud och subkutan vävnad | |
| Vanliga | Ekkymoser |
| Njurar och urinvägar | |
| Vanliga | Urogenital blödning (som hematuri, blödning i urinvägarna) |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | |
| Vanliga | Blödning vid injektionsstället, blödning vid punktionsställe |
| Undersökningar | |
| Sällsynta | Minskat blodtryck |
| Ingen känd frekvens | Ökad kroppstemperatur |
| Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer | |
| Ingen känd frekvens | Fettemboli, som kan leda till följdverknningar i berörda organ |

Liksom med andra trombolytiska medel har följande händelser rapporterats efter hjärtinfarkt och/eller behandling med trombolytika:

- mycket vanliga: hypotension, förändrad puls och hjärtrytm, angina pectoris
- vanliga: återkommande ischemi, hjärtsvikt, hjärtinfarkt, kardiogen chock, perikardit, lungödem
- mindre vanliga: hjärtstillestånd, mitralisinsufficiens, perikardiell utgjutning, ventrombos, hjärttamponad, myokardruptur
- sällsynta: lungemboli

Dessa kardiovaskulära händelser kan vara livshotande och letala.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Vid överdosering kan det finnas en ökad blödningsrisk. Vid svår och ihållande blödning bör substitutionsterapi övervägas (plasma, trombocyter), se även avsnitt 4.4.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:

Antitrombotiska medel, enzymer; ATC-kod: B01A D11

Verkningsmekanism

Tenecteplas är en rekombinant fibrin-specifik plasminogen-aktivator vars ursprung är kroppseget t-PA som modifierats på tre platser i proteinstrukturen. Substansen binds till fibrinkomponenten i tromben (blodkoaglet) och omvandlar selektivt trombinbundet plasminogen till plasmin, vilket bryter ned fibrinstrukturen i tromben. Tenecteplas har högre fibrinspecificitet och större motståndskraft mot inaktivering av den endogena inhibitorn (PAI-1) än kroppseget t-PA.

Farmakodynamisk effekt

Efter tillförelse av tenecteplas, har man observerat en dosberoende förbrukning av α_2 -antiplasmin (plasmininhibitorn i vätskefasen) och som följd av detta en ökad nivå av systemisk plasminbildning. Den avsedda effekten är att åstadkomma en plasminaktivering. I jämförande kliniska studier sågs en minskning av fibrinogennivån med mindre än 15 % och plasminogennivån med mindre än 25 % efter behandling med maximal dos tenecteplas (10 000 E, motsv. 50 mg), medan alteplas minskade fibrinogen- och plasminogennivåerna med ca 50%. Ingen kliniskt relevant bildning av antikroppar kunde påvisas efter 30 dagar.

Klinisk effekt och säkerhet

Data från angiografiska fas I och II-studier talar för att tenecteplas, tillfört som intravenös engångsbolus, effektivt löser blodproppar i infarktrelaterade artärer hos patienter med akut hjärtinfarkt. Effekten är dosberoende.

ASSENT-2

En stor mortalitetsstudie (ASSENT-2) på ca 17 000 patienter visade att tenecteplas är terapeutiskt likvärdig med alteplas beträffande reduktion av mortalitet (6,2% för båda behandlingarna efter 30 dagar, övre gräns för 95%-konfidensintervall för relativ riskkvot 1,124) och att användning av tenecteplas innebär signifikant lägre incidens extrakraniella blödningar (26,4% jämfört med 28,9%, $p=0,0003$) vilket leder till ett signifikant lägre behov av transfusioner (4,3% jämfört med 5,5%, $p=0,0002$). Intrakraniella blödningar förekom hos 0,93% i tenecteplasgruppen och 0,94% i alteplasgruppen.

Begränsade kliniska och angiografiska data talar för att patienter med hjärtinfarkt kan behandlas framgångsrikt, även när behandlingen påbörjats senare än 6 timmar efter symtomdebut.

ASSENT-4

Studien ASSENT-4 PCI lades upp för att utvisa om 4000 patienter med stor hjärtinfarkt som förbehandlades med full dos tenecteplas och samtidigt en engångsbolus med upp till 4000 IE

ofraktionerat heparin administrerat före primär PCI under 60-180 minuter leder till bättre resultat än primär PCI enbart. Studien avslutades i förtid när 1667 patienter hade randomiserats. Anledningen var en numerärt högre mortalitet i den PCI-grupp som fick tenecteplas. Förekomsten av primär endpoint, sammansatt av död eller kardiogen chock eller kronisk hjärtinsufficiens inom 90 dagar, var signifikant högre i gruppen som fick försöksmedicineringsen med tenecteplas omedelbart följt av rutinmässig PCI: 18,6% (151/810) jämfört med 13,4% (110/819) i gruppen som enbart behandlades med PCI, $p=0,0045$. Denna signifikanta skillnad mellan grupperna beträffande primär endpoint efter 90 dagar, fanns redan under sjukhusperioden och efter 30 dagar.

Numeriskt visade alla delar av den kliniskt sammansatta endpointen fördel för behandlingen med enbart PCI: Dödsfall: 6,7% jämfört med 4,9% $p=0,14$, kardiogen chock: 6,3% jämfört med 4,8% $p=0,19$, kronisk hjärtinsufficiens: 12,0% jämfört med 9,2% $p=0,06$. Sekundära endpoints, reinfarkt och upprepad revaskularisering av behandlade kärl, ökade signifikant i gruppen som behandlats med tenecteplas: reinfarkt: 6,1% jämfört med 3,7% $p=0,0279$, upprepad revaskularisering av behandlade kärl: 6,6% jämfört med 3,4% $p=0,0041$. Följande biverkningar förekom oftare med tenecteplas före PCI: intrakraniell blödning: 1% jämfört med 0% $p=0,0037$, stroke: 1,8% jämfört med 0% $p<0,0001$, större blödning: 5,6% jämfört med 4,4% $p=0,3118$, mindre blödning: 25,3% jämfört med 19,0% $p=0,0021$, blodtransfusioner: 6,2% jämfört med 4,2% $p=0,0873$, abrupt slutning av kärl: 1,9% jämfört med 0,1% $p=0,0001$.

STREAM-studien

STREAM-studien var utformad för att utvärdera effekt och säkerhet av en farmakoinvasiv strategi jämfört med en strategi med primär PCI hos patienter med akut ST-höjningsinfarkt inom 3 timmar från symtomdebut, vilka inte kunde genomgå primär PCI inom en timme från första medicinska kontakt. Den farmakoinvasiva strategin bestod i tidig fibrinolytisk behandling med en bolusdos tenecteplas samt ytterligare trombocythämmande och antikoagulationsbehandling följt av angiografi inom 6-24 timmar eller s.k. rescue koronarintervention.

Studiepopulationen bestod av 1 892 patienter som randomiserades genom ett interaktivt talsvarssystem. Den primära endpointen, sammansatt av död eller kardiogen chock eller hjärtsvikt eller re-infarkt inom 30 dagar, observerades hos 12,4 % (116/939) för den farmakoinvasiva behandlingsarmen jämfört med 14,3 % (135/943) i den primära PCI-armen (relativ risk 0,86 (0,68-1,09)).

Enskilda komponenter från den primära sammansatta endpointen för den farmakoinvasiva strategin respektive primär PCI observerades med följande frekvenser:

| | Farmakoinvasiv (n=944) | Primär PCI (n=948) | p |
|--|-----------------------------------|-------------------------------|----------|
| Sammansatt död, chock, hjärtsvikt, reinfarkt | 116/939 (12,4%) | 135/943 (14,3%) | 0,21 |
| Mortalitet oavsett orsak | 43/939 (4,6%) | 42/946 (4,4%) | 0,88 |
| Kardiogen chock | 41/939 (4,4%) | 56/944 (5,9%) | 0,13 |
| Hjärtsvikt | 57/939 (6,1%) | 72/943 (7,6%) | 0,18 |
| Re-infarkt | 23/938 (2,5%) | 21/944 (2,2%) | 0,74 |
| Hjärtöd | 31/939 (3,3%) | 32/946 (3,4%) | 0,92 |

Den observerade incidensen större och mindre extrakraniella blödningar var liknande inom båda grupperna:

| | Farmakoinvasiv (n=944) | Primär PCI (n=948) | p |
|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|----------|
| Större extrakraniell blödning | 61/939 (6,5%) | 45/944 (4,8%) | 0,11 |
| Mindre extrakraniell blödning | 205/939 (21,8%) | 191/944 (20,2%) | 0,40 |

Incidens av total stroke och intrakraniell blödning

| | Farmakoinvasiv (n=944) | Primär PCI (n=948) | p |
|---|-----------------------------------|-------------------------------|----------|
| Total stroke (alla typer) | 15/939 (1,6%) | 5/946 (0,5%) | 0,03* |
| Intrakraniell blödning | 9/939 (0,96%) | 2/946 (0,21%) | 0,04** |
| Intrakraniell blödning efter ändring av studieprotokollet till halverad dos för patienter ≥ 75 år: | 4/747 (0,5%) | 2/758 (0,3%) | 0,45 |

* incidensen i båda grupper är de som förväntas hos STEMI-patienter som behandlas med fibrinolytika eller primär PCI (som observerats i tidigare studier).

** incidensen i den farmakoinvasiva gruppen är som förväntad för fibrinolys med tenecteplas (som observerats i tidigare studier).

Efter halveringen av tenecteplasdosen hos patienter ≥ 75 år observerades ingen ytterligare intrakraniell blödning (0 av 97 patienter) (95% KI: 0,0-3,7) mot 8,1% (3 av 37 patienter) (95% KI: 1,7-21,9) innan dosreduktion. Gränserna för konfidensintervallet för de observerade incidenserna före och efter dosreduktion överlappar.

Hos patienter ≥ 75 år var den observerade incidensen för sammansatt primär endpoint för farmakoinvasiv strategi jämfört med primär PCI följande: Före dosreduktion 11/37 (29,7%) (95% KI: 15,9-47,0) mot 10/32 (31,3%) (95% KI: 16,1-50,0), efter dosreduktion: 25/97 (25,8%) (95% KI: 17,4-35,7) mot 25/88 (24,8%) (95% KI: 19,3-39,0). Gränserna för konfidensintervallet för de observerade incidenserna före och efter dosreduktion överlappar för båda grupperna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Tenecteplas är ett intravenöst tillfört, rekombinant protein som aktiverar plasminogen.

Efter intravenös bolusdos på 30 mg tenecteplas hos patienter med akut hjärtinfarkt, beräknas den initiala plasmakoncentrationen av tenecteplas vara $6,45 \pm 3,60$ $\mu\text{g/ml}$ (medelvärde \pm standardavvikelse). Distributionsfasen representerar $31\% \pm 22\%$ till $69\% \pm 15\%$ (medelvärde \pm standardavvikelse) av den totala AUC efter administration av doser mellan 5 och 50 mg.

Data beträffande fördelning till vävnader har erhållits genom studier av radioaktivt märkt tenecteplas i råttor. Tenecteplas distribuerades framförallt till levern. Det är inte känt om eller i vilken utsträckning tenecteplas binds till plasmaproteiner hos människan. Medelresidenstiden (MRT, mean residence time) i kroppen är ungefär 1 timme och genomsnittliga (\pm standardavvikelse) distributionsvolymen vid steady state ($V_{d,ss}$) låg mellan $6,3 \pm 2$ liter till 15 ± 7 liter.

Metabolism

Tenecteplas avlägsnas från cirkulationen genom bindning till specifika receptorer i levern följt av nedbrytning till små peptider. Bindningen till hepatiska receptorer är dock reducerad jämfört med kroppseget t-PA, vilket resulterar i en förlängd halveringstid.

Eliminering

Efter en intravenös bolusdos av tenecteplas till patienter med akut hjärtinfarkt, uppvisade tenecteplas-antigen en bifasisk elimination från plasma. Clearance av tenecteplas är inte dosberoende inom det terapeutiska dosintervallet. Den initiala, dominerande halveringstiden är 24 ± 5.5 min (medelvärde \pm S.D.), vilket är 5 gånger längre än för kroppseget t-PA. Terminal halveringstid är 129 ± 87 min och plasma clearance är 119 ± 49 ml/min.

Ökande kroppsvikt medförde en måttlig ökning av clearance för tenecteplas, och ökande ålder medförde en lätt minskning av clearance. Kvinnor uppvisar i allmänhet lägre clearance än män, men detta kan förklaras av att kvinnor i allmänhet har lägre kroppsvikt.

Linjäritet/icke-linjäritet

Analys av doslinjäritet baserat på AUC antyder att tenecteplas uppvisar icke-linjär farmakokinetik i det studerade dosintervallet, det vill säga 5-50 mg.

Njur- och leverfunktionsnedsättning

Eftersom tenecteplas elimineras via levern, förväntas inte nedsatt njurfunktion påverka dess farmakokinetik. Detta stöds även av djurdata. Dock har njur- eller leverfunktionsnedsättningens påverkan på human farmakokinetik inte studerats specifikt. Följaktligen kan ingen vägledning ges för justering av tenecteplasdos till patienter med lever- och allvarlig njurinsufficiens.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Intravenös engångstillförsel till råtta, kanin och hund medförde endast dosberoende och reversibla förändringar av koagulationsparametrar med lokal blödning vid injektionsstället, vilket ansågs vara en följd av de farmakodynamiska effekterna av tenecteplas. Toxicitetsstudier med upprepad dosering till råtta och hund bekräftade ovanstående. Durationen av studierna begränsades dock till 2 veckor pga bildning av antikroppar mot det humana proteinet tenecteplas, vilket ledde till anafylaxi.

Säkerhetsfarmakologiska data från apa visade reducerat blodtryck följt av EKG-förändringar, men detta inträffade vid betydligt högre exponering än vid klinisk dosering.

Med hänsyn till indikationen och behandlingen av människa med engångsdos begränsades reproduktionsstudier till en embryotoxicitetsstudie på kanin (känsligt djurslag). Tenecteplas givet under den mellersta embryonala perioden orsakade total embryonal mortalitet. När tenecteplas gavs under den mellersta eller sena embryonala perioden uppvisade moderdjuren vaginalblödningar dagen efter första dosering. Sekundär mortalitet sågs 1-2 dagar senare. Data från fosterperioden finns ej tillgängliga.

Mutagenitet och karcinogenitet förväntas ej för denna klass av rekombinanta proteiner och undersökning av genotoxicitet och karcinogenitet ansågs inte nödvändig.

Ingen lokal irritation av blodkärlen har observerats efter intravenös, intra-arteriell eller extravasal tillförsel av den slutliga beredningsformen av tenecteplas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

L-arginin
fosforsyra
polysorbat 20
Spårrest från tillverkningsprocessen: gentamicin

Vätska

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Metalyse får inte blandas med infusionsvätskor som innehåller glukos.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i originalförpackningen

2 år

Färdigberedd lösning:

Kemisk och fysikalisk hållbarhet under användning har visats under 24 timmar vid 2 – 8 °C och under 8 timmar vid 30 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska den färdigberedda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är lagringstid och lagringsförhållanden användarens ansvar och bör normalt inte överskrida 24 timmar vid 2 °C - 8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 ml injektionsflaska typ I av glas, med en grå gummipropp (överdragen med B2-42) och en flip-off-kapsyl och fylld med pulver för lösning för injektion. Varje injektionsflaska innehåller 50 mg tenecteplas.

10 ml förfylld spruta av plast med 10 ml vätska.

Steril adapter till injektionsflaskan.

Steril nål för engångsbruk.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den färdiga Metalyse injektionsvätskan ska beredas genom att tillsätta hela volymen vatten för injektionsvätskor från den förfyllda sprutan till injektionsflaskan, som innehåller pulver för injektion.

1. Välj lämplig storlek på injektionsflaskan beroende på patientens vikt.

| Patientens kroppsvikt (kg) | Volym färdigberedd lösning (ml) | Tenecteplas (E) | Tenecteplas (mg) |
|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------|---------------------|
| < 60 | 6 | 6 000 | 30 |
| ≥ 60 - < 70 | 7 | 7 000 | 35 |
| ≥ 70 - < 80 | 8 | 8 000 | 40 |
| ≥ 80 - < 90 | 9 | 9 000 | 45 |
| ≥ 90 | 10 | 10 000 | 50 |

2. Kontrollera att locket till injektionsflaskan är intakt.
3. Ta bort locket från injektionsflaskan.
4. Ta bort locket från sprutan. Skruva sedan omedelbart fast den förfyllda sprutan på injektionsflaskans adapter och punktera injektionsflaskans propp på mitten med piggen på flaskans adapter.
5. Tillsätt vatten för injektionsvätskor till injektionsflaskan genom att trycka ner sprutans kolv långsamt för att undvika skumbildning.

6. Lös upp pulvret genom att snurra försiktigt.
7. Den färdigberedda lösningen är en färglös till svagt gul, klar lösning. Endast klar lösning, utan partiklar, ska användas.
8. Omedelbart före administrering av lösningen ska injektionsflaskan vändas upp och ned med sprutan fortfarande ansluten, så att sprutan hamnar under injektionsflaskan.
9. Överför avsedd volym av den färdigberedda lösningen av Metalyse till sprutan, baserat på patientens vikt.
10. Ta loss sprutan från injektionsflaskans adapter.
11. Metalyse ska ges intravenöst under ca 10 sekunder. Det ska inte ges i en kanyl som innehåller glukos.
12. Ej använd färdigberedd lösning ska destrueras.

Alternativt kan den färdiga lösningen beredas med hjälp av nålen som finns i förpackningen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/169/006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23/02/2001
Datum för den senaste förnyelsen: 23/02/2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metalyse 8 000 U
Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
tenecteplas

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 8 000 enheter (40 mg) tenecteplas.
Varje förfylld spruta innehåller 8 ml vätska.
Den färdigberedda lösningen innehåller 1 000 enheter (5 mg) tenecteplas per ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: l-arginin, fosforsyra, polysorbat 20
Spårrest från tillverkningsprocessen: gentamicin
Vätskan är vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska pulver till injektionsvätska, lösning med 40 mg tenecteplas
1 förfylld spruta med 8 ml vätska för parenteral användning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning efter tillsats av 8 ml vätska

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Följ bruksanvisningen noggrant. Misstag kan leda till administrering av större Metalyse-dos än avsett.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/169/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

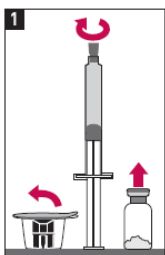
14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

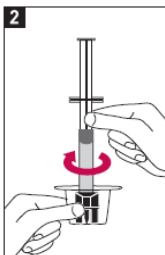
15. BRUKSANVISNING

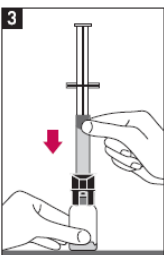
UPPGIFTER SOM FINNS PÅ INSIDAN AV KARTONGENS LOCK SOM ETT PIKTOGRAM

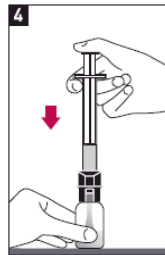
Bruksanvisning

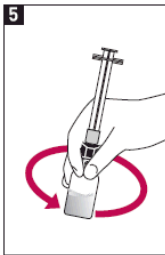
Öppna förpackningen med injektionsflaskans adapter.

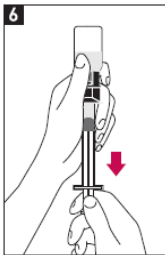
- 

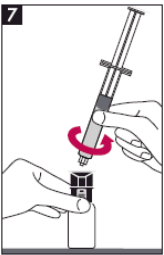
1 Ta bort locket från sprutan. Ta bort locket från injektionsflaskan.
- 

2 Skruva fast den förfyllda sprutan på injektionsflaskans adapter.
- 

3 Punktera injektionsflaskans propp på mitten med piggen på flaskans adapter.
- 

4 Tillsätt vatten för injektionsvätskor genom att trycka ner sprutans kolv långsamt för att undvika skumbildning.
- 

5 Lös upp pulvret genom att snurra försiktigt.
- 

6 Vänd upp och ned på injektionsflaska/spruta och överför avsedd volym av lösningen till sprutan, enligt doseringsinstruktionen.
- 

7 Ta loss sprutan från injektionsflaskans adapter. Lösningen är nu färdig för i.v. bolusdos.

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metalyse 8 000 U
Pulver till injektionsvätska, lösning
tenecteplas

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter tillsats av 8 ml vätska

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i ytterkartongen.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ SPRUTAN FÖR VÄTSKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vätska till Metalyse 8 000 U
Vätska för parenteral användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Färdigberedd lösning, för patienter med kroppsvikt (kg):

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

8 ml vatten för injektionsvätskor

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metalyse 10 000 U
Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
tenecteplas

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 10 000 enheter (50 mg) tenecteplas.
Varje förfylld spruta innehåller 10 ml vätska.
Den färdigberedda lösningen innehåller 1 000 enheter (5 mg) tenecteplas per ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: l-arginin, fosforsyra, polysorbat 20
Spårrest från tillverkningsprocessen: gentamicin
Vätskan är vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska pulver till injektionsvätska, lösning med 50 mg tenecteplas
1 förfylld spruta med 10 ml vätska för parenteral användning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning efter tillsats av 10 ml vätska

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Följ bruksanvisningen noggrant. Misstag kan leda till administrering av större Metalyse-dos än avsett.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/169/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

UPPGIFTER SOM FINNS PÅ INSIDAN AV KARTONGENS LOCK SOM ETT PIKTOGRAM

Bruksanvisning

Öppna förpackningen med injektionsflaskans adapter.

1 Ta bort locket från sprutan. Ta bort locket från injektionsflaskan.

2 Skruva fast den förfyllda sprutan på injektionsflaskans adapter.

3 Punktera injektionsflaskans propp på mitten med piggen på flaskans adapter.

4 Tillsätt vatten för injektionsvätskor genom att trycka ner sprutans kolv långsamt för att undvika skumbildning.

5 Lös upp pulvret genom att snurra försiktigt.

6 Vänd upp och ned på injektionsflaska/spruta och överför avsedd volym av lösningen till sprutan, enligt doseringsinstruktionen.

7 Ta loss sprutan från injektionsflaskans adapter. Lösningen är nu färdig för i.v. bolusdos.

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Metalyse 10 000 U
Pulver till injektionsvätska, lösning
tenecteplas

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter tillsats av 10 ml vätska

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i ytterkartongen.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ SPRUTAN FÖR VÄTSKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vätska till Metalyse 10 000 U
Vätska för parenteral användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Färdigberedd lösning, för patienter med kroppsvikt (kg):

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

10 ml vatten för injektionsvätskor

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Metalyse 8 000 enheter pulver och vätska till injektionsvätska, lösning tenecteplas

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Metalyse är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Metalyse
3. Hur du använder Metalyse
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Metalyse ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Metalyse är och vad det används för

Metalyse, pulver och vätska till injektionsvätska. Varje förpackning innehåller:

- 1 injektionsflaska som innehåller 8 000 enheter Metalyse pulver och 1 förfylld spruta som innehåller 8 ml vatten för injektionsvätskor

Före användning ska vätskan (vatten för injektionsvätskor) sättas till pulvret för att erhålla en lösning, som ges som injektion.

Metalyse hör till en grupp läkemedel som kallas trombolytiska medel. Dessa läkemedel underlättar upplösning av blodproppar. Tenecteplas är en rekombinant fibrin-specifik plasminogen-aktivator.

Metalyse används för behandling av hjärtinfarkt (hjärtattack) inom 6 timmar efter symtomdebut och underlättar upplösning av blodproppar som bildats i blodkärlen i hjärtat. Därigenom motverkas skador orsakade av hjärtattacken och det har visat sig att man kan rädda liv.

2. Vad du behöver veta innan du använder Metalyse

Din läkare kommer inte att ge Metalyse:

- om du tidigare har haft en plötslig, livs-hotande allergisk reaktion (svår överkänslighet) mot den aktiva substansen tenecteplas, mot gentamicin (ett spårämne som återstår från tillverkningsprocessen), eller något annat innehållsämne i Metalyse. Om behandling med Metalyse ändå anses nödvändigt, ska utrustning för återupplivning finnas omedelbart tillgänglig ifall det skulle behövas;
- om du har eller nyligen haft en sjukdom med ökad risk för blödning t ex:
 - ❖ blödningsrubbingar eller benägenhet att blöda
 - ❖ stroke (cerebrovaskulär sjukdom)
 - ❖ mycket högt, okontrollerat blodtryck
 - ❖ skallskada
 - ❖ svår leversjukdom

- ❖ magsår
 - ❖ åderbräck i matstrupen
 - ❖ missbildningar i blodkärlen (t ex aneurysm)
 - ❖ vissa tumörer
 - ❖ inflammation i hjärtsäcken (perikardit); inflammation eller infektion i hjärtklaffarna (endokardit)
 - ❖ demens;
- om du använder läkemedel för att förtunna blodet, t ex warfarin eller kumarin (antikoagulantia);
 - om du har inflammation i bukspottkörteln (pankreatit);
 - om du nyligen har genomgått ett större kirurgiskt ingrepp i hjärnan eller ryggraden;
 - om du har genomgått hjärtlungräddning (hoptryckning av bröstkorget) under mer än 2 minuter, under de senaste två veckorna;

Varningar och försiktighet

Din läkare kommer att vara särskilt försiktig med Metalyse

- om du haft någon annan allergisk reaktion än en plötslig, livs-hotande allergisk reaktion (svår överkänslighet) mot den aktiva substansen tenecteplas, mot gentamicin (ett spårämne som återstår från tillverkningsprocessen), eller något annat innehållsämne i Metalyse (anges i avsnitt 6, Förpackningens innehåll och övriga upplysningar):
- om du har högt blodtryck;
- om du har problem med blodcirkulationen i hjärnan (cerebrovaskulär sjukdom);
- om du haft blödningar från magtarmkanalen, fortplantningsorganen eller urinvägarna under de senaste 10 dagarna (detta kan orsaka blod i avföring eller urin);
- om du har missbildningar i hjärtklaffarna (t ex mitralisstenos) med onormal hjärtrytm (t ex förmaksflimmer);
- om du fått en intramuskulär injektion under de senaste två dagarna;
- om du är äldre än 75 år;
- om du väger mindre än 60 kg.
- om du fått Metalyse tidigare.

Barn och ungdomar

Användning av Metalyse rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Metalyse

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

3. Hur du använder Metalyse

Din läkare beräknar dosen så att den anpassas efter din kroppsvikt, baserat på följande tabell:

| | | | | | |
|--------------------|----------|------------|------------|------------|---------|
| Kroppsvikt (kg) | under 60 | 60 till 70 | 70 till 80 | 80 till 90 | över 90 |
| Metalyse (Enheter) | 6 000 | 7 000 | 8 000 | 9 000 | 10 000 |

Förutom behandlingen med Metalyse kommer din läkare att ge dig läkemedel som motverkar koagulation av blodet så snabbt som möjligt efter att du känt bröstsmärta.

Metalyse ges som en enstaka injektion i en ven av en läkare som har erfarenhet av att använda denna typ av läkemedel.

Din läkare kommer att ge Metalyse som en enstaka injektion så snabbt som möjligt efter att du känt bröstsmärta.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningarna nedan har förekommit hos människor som behandlats med Metalyse:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- blödning

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- blödning vid injektionsstället eller provtagningsstället
- näsblödning
- blödning från fortplantningsorganen eller urinvägarna (du kan se blod i urinen)
- blåmärken
- gastrointestinal blödning (t ex blödning från mage eller tarm)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- oregelbundna hjärtslag (reperfusionsarytmi) som ibland leder till hjärtstillestånd. Hjärtstillestånd kan vara livshotande.
- inre blödning i buken (retroperitoneal blödning)
- blödning i hjärnan (cerebral blödning). Död eller permanent funktionsnedsättning kan förekomma efter blödningar i hjärnan och andra allvarliga blödningar
- blödning i ögat

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- lågt blodtryck (hypotension)
- blödning i lungan (pulmonell blödning)
- överkänslighet (anafylaktoid reaktion) t ex utslag, nässelutslag (urtikaria), andningssvårigheter (bronchospasm)
- blödning i hjärtsäcken (hemoperikardium)
- blodpropp i lungan (lungemboli) och i blodkärlen i andra organsystemen (trombotisk embolisering)

Ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data):

- fettemboli (proppar som består av fett)
- illamående
- kräkningar
- ökad kroppstemperatur (feber)
- blodtransfusion på grund av blödningar

Liksom med andra läkemedel för att lösa upp blodproppar, har följande händelser rapporterats som följd av hjärtinfarkt och/eller behandling med propplösande läkemedel:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- lågt blodtryck (hypotension)
- oregelbundna hjärtslag
- bröstsmärta (angina pectoris)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- förnyad bröstsmärta/angina (reinfarkt)
- hjärtinfarkt
- hjärtsvikt

- chock pga hjärtsvikt
- inflammation i hjärtsäcken
- vätska i lungorna (lungödem)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- hjärtstillestånd
- problem med hjärtklaffar eller hjärtsäcken (mitralisinsufficiens, perikardiell utgjutning)
- blodproppar i venerna (ventrombos)
- vätska mellan hjärtat och hjärtsäcken (hjärttamponad)
- bristning i hjärtmuskeln (myokardruptur)

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- blodpropp i lungan (lungemboli)

Dessa hjärtkärl-händelser kan vara livshotande och kan leda till dödsfall.

Hos patienter med blödning i hjärnan har biverkningar från nervsystemet rapporterats, t ex dåsig het (somnolens), talstörningar, förlamning i delar av kroppen (hemipares) och kramp (konvulsioner).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Metalyse ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP.

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

När vätskan har tillsatts till Metalyse-pulvret kan den färdigberedda vätskan förvaras under 24 timmar vid 2 – 8 °C och 8 timmar vid 30 °C. Av mikrobiologiska skäl kommer dock din läkare normalt att använda den färdigberedda lösningen omedelbart.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är tenecteplas. Varje injektionsflaska innehåller 8 000 enheter (40 mg) tenecteplas. Varje förfylld spruta innehåller 8 ml vätska. Efter beredning med 8 ml vätska innehåller varje milliliter 1 000 enheter tenecteplas.
- Övriga innehållsämnen är L-arginin, fosforsyra, polysorbat 20.
- Vätskan är vatten för injektionsvätskor.
- Gentamicin ingår som en spårrest som återstår från tillverkningsprocessen.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kartongen innehåller en injektionsflaska med frystorkat pulver med 40 mg tenecteplas, en förfylld spruta med 8 ml vätska, en adapter till injektionsflaskan och en nål.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Bipacksedel: Information till användaren

Metalyse 10 000 enheter pulver och vätska till injektionsvätska, lösning tenecteplas

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Metalyse är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Metalyse
3. Hur du använder Metalyse
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Metalyse ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Metalyse är och vad det används för

Metalyse, pulver och vätska till injektionsvätska. Varje förpackning innehåller:

- 1 injektionsflaska som innehåller 10 000 enheter Metalyse pulver och 1 förfylld spruta som innehåller 10 ml vatten för injektionsvätskor.

Före användning ska vätskan (vatten för injektionsvätskor) sättas till pulvret för att erhålla en lösning, som ges som injektion.

Metalyse hör till en grupp läkemedel som kallas trombolytiska medel. Dessa läkemedel underlättar upplösning av blodproppar. Tenecteplas är en rekombinant fibrin-specifik plasminogen-aktivator.

Metalyse används för behandling av hjärtinfarkt (hjärtattack) inom 6 timmar efter symtomdebut och underlättar upplösning av blodproppar som bildats i blodkärlen i hjärtat. Därigenom motverkas skador orsakade av hjärtattacken och det har visat sig att man kan rädda liv.

2. Vad du behöver veta innan du använder Metalyse

Din läkare kommer inte att ge Metalyse:

- om du tidigare har haft en plötslig, livs-hotande allergisk reaktion (svår överkänslighet) mot den aktiva substansen tenecteplas, mot gentamicin (ett spårämne som återstår från tillverkningsprocessen) eller något annat innehållsämne i Metalyse. Om behandling med Metalyse ändå anses nödvändigt, ska utrustning för återupplivning finnas omedelbart tillgänglig ifall det skulle behövas;
- om du har eller nyligen haft en sjukdom med ökad risk för blödning t ex:
 - ❖ blödningsrubbingar eller benägenhet att blöda
 - ❖ stroke (cerebrovaskulär sjukdom)
 - ❖ mycket högt, okontrollerat blodtryck
 - ❖ skallskada
 - ❖ svår leversjukdom

- ❖ magsår
 - ❖ åderbräck i matstrupen
 - ❖ missbildningar i blodkärlen (t ex aneurysm)
 - ❖ vissa tumörer
 - ❖ inflammation i hjärtsäcken (perikardit); inflammation eller infektion i hjärtklaffarna (endokardit)
 - ❖ demens;
- om du använder läkemedel för att förtunna blodet, t ex warfarin eller kumarin (antikoagulantia);
 - om du har inflammation i bukspottkörteln (pankreatit);
 - om du nyligen har genomgått ett större kirurgiskt ingrepp i hjärnan eller ryggraden;
 - om du har genomgått hjärtlungräddning (hoptryckning av bröstkorget) under mer än 2 minuter, under de senaste två veckorna.

Varningar och försiktighet

Din läkare kommer att vara särskilt försiktig med Metalyse

- om du haft någon annan allergisk reaktion än en plötslig, livs-hotande allergisk reaktion (svår överkänslighet) mot den aktiva substansen tenecteplas, mot gentamicin (ett spårämne som återstår från tillverkningsprocessen), eller något annat innehållsämne i Metalyse (anges i avsnitt 6: Förpackningens innehåll och övriga upplysningar);
- om du har högt blodtryck;
- om du har problem med blodcirkulationen i hjärnan (cerebrovaskulär sjukdom);
- om du haft blödningar från magtarmkanalen, fortplantningsorganen eller urinvägarna under de senaste 10 dagarna (detta kan orsaka blod i avföring eller urin);
- om du har missbildningar i hjärtklaffarna (t ex mitralisstenos) med onormal hjärtrytm (t ex förmaksflimmer);
- om du fått en intramuskulär injektion under de senaste två dagarna;
- om du är äldre än 75 år;
- om du väger mindre än 60 kg.
- om du fått Metalyse tidigare.

Barn och ungdomar

Användning av Metalyse rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Metalyse

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

3. Hur du använder Metalyse

Din läkare beräknar dosen så att den anpassas efter din kroppsvikt, baserat på följande tabell:

| | | | | | |
|--------------------|----------|------------|------------|------------|---------|
| Kroppsvikt (kg) | under 60 | 60 till 70 | 70 till 80 | 80 till 90 | över 90 |
| Metalyse (Enheter) | 6 000 | 7 000 | 8 000 | 9 000 | 10 000 |

Förutom behandlingen med Metalyse kommer din läkare att ge dig läkemedel som motverkar koagulation av blodet så snabbt som möjligt efter att du känt bröstsmärta.

Metalyse ges som en enstaka injektion i en ven av en läkare som har erfarenhet av att använda denna typ av läkemedel.

Din läkare kommer att ge Metalyse som en enstaka injektion så snabbt som möjligt efter att du känt bröstsmärta.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningarna nedan har förekommit hos människor som behandlats med Metalyse:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- blödning

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- blödning vid injektionsstället eller provtagningsstället
- näsblödning
- blödning från fortplantningsorganen eller urinvägarna (du kan se blod i urinen)
- blåmärken
- gastrointestinal blödning (t ex blödning från mage eller tarm)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- oregelbundna hjärtslag (reperusionsarytmi) som ibland leder till hjärtstillestånd. Hjärtstillestånd kan vara livshotande.
- inre blödning i buken (retroperitoneal blödning)
- blödning i hjärnan (cerebral blödning). Död eller permanent funktionsnedsättning kan förekomma efter blödningar i hjärnan och andra allvarliga blödningar
- blödning i ögat

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- lågt blodtryck (hypotension)
- blödning i lungan (pulmonell blödning)
- överkänslighet (anafylaktoid reaktion) t ex utslag, nässelutslag (urtikaria), andningssvårigheter (bronchospasm)
- blödning i hjärtsäcken (hemoperikardium)
- blodpropp i lungan (lungemboli) och i blodkärlen i andra organsystem (trombotisk embolisering)

Ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data):

- fettemboli (proppar som består av fett)
- illamående
- kräkningar
- ökad kroppstemperatur (feber)
- blodtransfusion på grund av blödningar

Liksom med andra läkemedel för att lösa upp blodproppar, har följande händelser rapporterats som följd av hjärtinfarkt och/eller behandling med propplösande läkemedel:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- lågt blodtryck (hypotension)
- oregelbundna hjärtslag
- bröstsmärta (angina pectoris)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- förnyad bröstsmärta/ angina (reinfarkt)
- hjärtinfarkt

- hjärtsvikt
- chock pga hjärtsvikt
- inflammation i hjärtsäcken
- vätska i lungorna (lungödem)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- hjärtstillestånd
- problem med hjärtklaffar eller hjärtsäcken (mitralisinsufficiens, perikardiell utgjutning)
- blodproppar i venerna (ventrombos)
- vätska mellan hjärtat och hjärtsäcken (hjärttamponad)
- bristning i hjärtmuskeln (myokardruptur)

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- blodpropp i lungan (lungemboli)

Dessa hjärtkärl-händelser kan vara livshotande och kan leda till dödsfall.

Hos patienter med blödning i hjärnan har biverkningar från nervsystemet rapporterats, t ex dåsighet (somnolens), talstörningar, förlamning i delar av kroppen (hemipares) och kramp (konvulsioner).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Metalyse ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP.

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

När vätskan har tillsatts till Metalyse-pulvret kan den färdigberedda vätskan förvaras under 24 timmar vid 2 – 8 °C och 8 timmar vid 30 °C. Av mikrobiologiska skäl kommer dock din läkare normalt att använda den färdigberedda lösningen omedelbart.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är tenecteplas. Varje injektionsflaska innehåller 10 000 enheter (50 mg) tenecteplas. Varje förfylld spruta innehåller 10 ml vätska. Efter beredning med 10 ml vätska innehåller varje milliliter 1 000 enheter tenecteplas.
- Övriga innehållsämnen är L-arginin, fosforsyra, polysorbat 20.
- Vätskan är vatten för injektionsvätskor.
- Gentamicin ingår som en spårrest som återstår från tillverkningsprocessen.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kartongen innehåller en injektionsflaska med frystorkat pulver med 50 mg tenecteplas, en förfylld spruta med 10 ml vätska, en adapter till injektionsflaskan och en nål.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.