

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metalyse 8 000 enheter (40 mg) pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Metalyse 10 000 enheter (50 mg) pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Metalyse 8 000 enheter (40 mg) pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

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

Varje förfylld spruta innehåller 8 ml vätska.

Metalyse 10 000 enheter (50 mg) pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

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

Varje förfylld spruta innehåller 10 ml vätska.

Den beredda 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 är inte jämförbar med enheter som används för andra trombolytiska medel.

Tenecteplas är en fibrinspecifik plasminogenaktivator som produceras i en ovariecellinje från kinesisk hamster genom rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje 40 mg injektionsflaska innehåller 3,2 mg polysorbat 20 (E 432).

Varje 50 mg injektionsflaska innehåller 4,0 mg polysorbat 20 (E 432).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulvret är vitt till benvitt.

Vätskan är klar och färglös.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Metalyse är avsett för vuxna för trombolytisk behandling vid misstänkt hjärtinfarkt med kvarstående ST-höjning eller nytillkommet vänstersidigt grenblock inom 6 timmar efter debut av symtom på akut hjärtinfarkt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Metalyse ska förskrivas av läkare med erfarenhet av trombolytisk behandling och med utrustning för att övervaka denna användning.

Behandling med Metalyse ska påbörjas så tidigt som möjligt efter symtomdebut.

Lämplig produkt/styrka innehållande tenecteplas ska väljas med omsorg och i enlighet med indikationen. Produkterna med 40 mg och 50 mg är endast avsedda för användning vid akut hjärtinfarkt.

Metalyse ska administreras baserat på kroppsvikt, med en maximal dos på 10 000 enheter (50 mg tenecteplas). Den volym som behövs för att administrera rätt dos kan beräknas från följande tabell:

Patientens kroppsvikt (kg)	Tenecteplas (E)	Tenecteplas (mg)	Motsvarande volym beredd 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 administreras 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.

Understödjande behandling

Understödjande antitrombotisk behandling med trombocythämmare och antikoagulantia ska administreras 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.

Administreringssätt

Den beredda lösningen ska administreras intravenöst och ska användas omedelbart. Den beredda lösningen är en klar och färglös till svagt gul vätska.

Den dos som krävs ska administreras som en intravenös engångsbolus under ca 10 sekunder.

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot gentamicin (ett spårämne från tillverkningsprocessen). Om behandling med Metalyse trots detta bedöms vara nödvändig, bör utrustning för hjärt-lung-räddning alltid finnas omedelbart tillgänglig.

Dessutom ska Metalyse inte användas i följande situationer eftersom trombolytisk behandling är förknippad med en ökad blödningsrisk:

- Signifikant blödningsrubbnings, pågående eller under de senaste 6 månaderna
- Patienter som får effektiv oral antikoagulantibehandling (t.ex. vitamin K-antagonister med

- INR > 1,3) (se avsnitt 4.4, underrubrik ”Blödning”)
- Anamnes på skada i centrala nervsystemet (dvs. neoplasm, aneurysm, intrakraniell eller intraspinal kirurgi)
- Känd blödningsbenägenhet
- Svår okontrollerad hypertoni (se avsnitt 4.4)
- Större kirurgiska ingrepp, biopsi av parenkymorgan eller signifikant trauma under de senaste 2 månaderna (detta innefattar även trauma i samband med den pågående hjärtinfarkten)
- Färskt skalltrauma
- Bakteriell endokardit, perikardit
- Akut pankreatit
- Uttalad nedsättning av leverfunktionen; såsom leverinsufficiens, cirrhos, portal hypertoni (esofagusvaricer) och aktiv hepatit
- Aktiv ulcerös magtarmsjukdom
- Känt arteriellt aneurysm och/eller arteriovenös 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

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Koronarintervention

Om primär perkutan koronarintervention (PCI, Percutaneous Coronary Intervention) är planerad enligt gällande relevanta behandlingsrekommendationer 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 understödjande behandling inom 6-24 timmar eller tidigare om det är medicinskt motiverat (se avsnitt 5.1, STREAM-studien).

Blödning

Den vanligaste komplikationen vid behandling med tenecteplas är blödning. Samtidig antikoagulation med heparin kan bidra till blödning. Eftersom fibrin lyseras under behandling med tenecteplas kan blödning från nyligen punkterade ställen uppkomma. Trombolytisk behandling kräver därför noggrann uppmärksamhet av alla tänkbare blödningsställen (inklusive infarter för katetrar, arteriella och venösa punktionsställen, operationssår och nålpunktionsställen). Användning av stela katetrar, intramuskulära injektioner och andra ingrepp på patienten som är mindre viktiga ska undvikas under behandling med tenecteplas.

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

Vid allvarlig blödning, särskilt vid cerebrala blödningar, ska samtidig heparinadministrering omedelbart avslutas. Administrering av protamin bör övervägas om heparin har administrerats under de senaste 4 timmarna innan blödningen började. Hos det fåtal patienter som inte svarar på dessa konservativa åtgärder kan omdömesgill användning av transfusionsprodukter vara indicerad. Transfusion med kryoprecipitat, färskfrusen plasma och trombocyter bör övervägas med stöd av

klinisk och laboratoriemässig utvärdering efter varje administrering. Fibrinogennivån bör vara 1 g/l vid kryoprecipitatinfusion. Antifibrinolytiska läkemedel finns tillgängliga som ett sista alternativ. Vid följande tillstånd kan risken vid behandling med tenecteplas vara ökad och ska noggrant vägas mot förväntad nytta av behandlingen:

- Systoliskt blodtryck > 160 mm Hg, se avsnitt 4.3
- Nyligen genomgången gastrointestinal eller urogenital blödning (under de senaste 10 dagarna)
- Nyligen given intramuskulär injektion eller nyligen upplevda mindre trauman, punktion av större kärl
- Hög ålder (patienter 75 år eller äldre)
- Kroppsvikt (< 50 kg)
- Patienter som får orala antikoagulantia: Användning av Metalyse kan övervägas då dos eller tid sedan senaste intag av antikoagulationsbehandling gör kvarvarande effekt osannolik och ifall lämplig(a) test(er) av antikoagulationsseffekt för produkten/produkterna inte uppvisar kliniskt relevant påverkan på koagulationssystemet (t.ex. INR ≤ 1,3 för vitamin K-antagonister eller om andra relevant(a) test(er) för andra orala antikoagulantia är inom respektive övre normalgräns)
- Långvarig (> 2 minuter) eller traumatisk hjärt-lungräddning eller hjärtmassage.

Arytmier

Koronar trombolys kan orsaka arytmier i samband med reperfusion. Reperfusionsarytmier kan leda till hjärtstillestånd, kan vara livshotande och kan kräva konventionella antiarytmiska behandlingar. Antiarytmisk behandling av bradykardi och/eller ventrikulär takyarytmi (pacemaker, defibrillator) bör finnas tillgänglig när tenecteplas administreras.

GPIIb/IIIa-antagonister

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

Tromboembolism

Användning av Metalyse kan öka risken för tromboemboliska händelser hos patienter med befintliga tromber, t.ex. trombos i vänster hjärthalva (mitralisstenos eller förmaksflimmer osv.).

Överkänslighet/upprepad administrering

Någon varaktig bildning av antikroppar mot tenecteplas har inte observerats efter behandling. Det finns dock inte någon systematisk erfarenhet av upprepad administrering av tenecteplas. Försiktighet ska iakttas vid administrering av tenecteplas till personer med känd överkänslighet (annan än anafylaktisk reaktion) mot den aktiva substansen, mot något av hjälpämnena eller mot gentamicin (ett spårämne från tillverkningsprocessen). Om en anafylaktoid reaktion skulle inträffa, ska injektionen avbrytas omedelbart och lämplig behandling sättas in. Tenecteplas ska inte 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.

Metalyse innehåller polysorbat 20

Detta läkemedel innehåller 3,2 mg eller 4,0 mg polysorbat 20 i varje 40 mg respektive 50 mg injektionsflaska. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella interaktionsstudier med tenecteplas och läkemedel som ofta administreras till patienter i

samband med akut hjärtinfarkt har utförts. Analys av data från mer än 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 koagulation/trombocytfunktion

Läkemedel som påverkar koagulationen eller som ändrar trombocytfunktion (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 kvinnor. Prekliniska data utförda med tenecteplas har visat blödning med sekundär mortalitet för honorna 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 okänt om tenecteplas utsöndras i bröstmjöl­k. Försiktighet ska iakt­tas när Metalyse administreras till en ammande kvinna och ett beslut måste fattas om amningen ska avbrytas under de första 24 timmarna efter administrering av Metalyse.

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 biverkning i samband med behandling med tenecteplas. Den vanligaste typen är ytlig blödning vid injektionsstället. Ekkymoser är vanligt förekommande, men behöver sällan åtgärdas. Dödsfall och permanent funktionsnedsättning har rapporterats hos patienter med stroke (inklusive intrakraniella blödningar) och andra allvarliga blödningar.

Lista över biverkningar i tabellform

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 transformationsstroke, 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.
Sällsynta	Hemoperikardium
Blodkär	
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	Ekkymos
Njurar och urinvägar	
Vanliga	Urogenital blödning (som hematuri, blödning i urinvägarna)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Blödning vid injektionsstället, blödning vid punktionsstället
Undersökningar och provtagningar	
Sällsynta	Minskat blodtryck
Ingen känd frekvens	Ökad kroppstemperatur
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Ingen känd frekvens	Fettemboli, som kan leda till följdverkningar i berörda organ

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

- mycket vanliga: hypotoni, 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

Symtom

Vid överdosering kan det finnas en ökad blödningsrisk.

Behandling

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 fibrinspecifik plasminogenaktivator vars ursprung är kroppseget t-PA som modifierats på tre platser i proteinstrukturen. Det binder 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 tillförsel av tenecteplas har en dosberoende förbrukning av α 2-antiplasmin (plasmininhibitorn i vätskefasen) observerats och som följd av detta en ökad nivå av systemisk plasminbildning. Denna observation överensstämmer med den avsedda effekten plasminaktivering. I jämförande studier sågs en minskning av fibrinogennivån med mindre än 15 % och plasminogennivån med mindre än 25 % hos patienter behandlade 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, administrerat som en intravenös engångsbolus, effektivt löser blodproppar i infarktrelaterade artärer hos patienter med akut hjärtinfarkt. Effekten är dosberoende.

ASSENT-2

En stor mortalitetsstudie (ASSENT-2) med 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 den relativa riskkvoten 1,124) och att användning av tenecteplas innebär signifikant lägre incidens av 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 %, $p = 0,0002$). Intrakraniell blödning förekom hos 0,93 % i tenecteplasgruppen och 0,94 % i

alteplasmagruppen.

Kvarstående kranskärlslumen efter behandling ("patency") och begränsade kliniska utfallsdata visade att patienter med hjärtinfarkt kan behandlas framgångsrikt senare än 6 timmar efter symtomdebut.

ASSENT-4

ASSENT-4 PCI, en studie med 4 000 patienter, utformades för att visa om behandling av patienter med stor hjärtinfarkt som förbehandlades med full dos tenecteplas och samtidigt en engångsbolus med upp till 4 000 IE ofraktionerat heparin administrerat före primär PCI som ska utföras inom 60-180 minuter, leder till bättre resultat än primär PCI enbart. Studien avslutades i förtid när 1 667 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 försöksmedicineringen 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, visade sig 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 förbehandlats 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 med en farmakoinvasiv strategi jämfört med en strategi med primär PCI enligt klinisk standard 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 behandling 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 reinfarkt 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
Sammanfattad 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
Reinfarkt	23/938 (2,5 %)	21/944 (2,2 %)	0,74
Hjärtddöd	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) jämfört med 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 administrerat, rekombinant protein som aktiverar plasminogen. Efter en intravenös bolusadministrering på 30 mg tenecteplas till 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 distribution 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 människa. Medelresidenstiden (MRT, mean residence time) i kroppen är ungefär 1 timme och genomsnittliga ($\pm$ standardavvikelse) distributionsvolymen vid steady state (Vss) låg mellan $6,3 \pm 2$ liter och 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 bolusinjektion av tenecteplas till patienter med akut hjärtinfarkt, uppvisade tenecteplasantigen en bifasisk eliminering från plasma. Clearance av tenecteplas är inte dosberoende inom det terapeutiska dosintervallet. Den initiala, dominerande halveringstiden är $24 \pm 5,5$ 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, dvs. 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 engångsadministrering 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 p.g.a. bildning av antikroppar mot det humana proteinet tenecteplas, vilket ledde till anafylaxi.

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

Med hänsyn till indikationen och engångsadministreringen till människa 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 honorna vaginalblödningar dagen efter första dosering. Sekundär mortalitet sågs 1-2 dagar senare. Data från fosterperioden är inte 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, intraarteriell eller extravasal tillförsel av den slutliga beredningsformen av tenecteplas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Arginin

Koncentrerad fosforsyra (E 338)

Polysorbat 20 (E 432)

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

3 år

Beredd 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 beredda 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

Metalyse 8 000 enheter (40 mg) pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

20 ml injektionsflaska av typ I-glas, med en grå gummipropp (överdragen med silikon) och ett flip-off-lock och fylld med pulver till injektionsvätska, lösning. Varje injektionsflaska innehåller 40 mg tenecteplas.

10 ml förfylld spruta av plast med 8 ml vätska.

Steril adapter till injektionsflaskan.

Metalyse 10 000 enheter (50 mg) pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

20 ml injektionsflaska av typ I-glas, med en grå gummipropp (överdragen med silikon) och ett flip-off-lock och fylld med pulver till injektionsvätska, lösning. Varje injektionsflaska innehåller 50 mg tenecteplas.

10 ml förfylld spruta av plast med 10 ml vätska.

Steril adapter till injektionsflaskan.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Metalyse ska beredas genom tillsats av hela volymen vätska från den förfyllda sprutan till injektionsflaskan, som innehåller pulver till injektionsvätska, lösning.

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

Patientens kroppsvikt (kg)	Volym beredd 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 flip-off-locket från injektionsflaskan.
4. Öppna förpackningen med injektionsflaskans adapter. Ta bort locket från den förfyllda sprutan med vätska. Skruva sedan omedelbart fast den förfyllda sprutan på injektionsflaskans adapter ordentligt och punktera injektionsflaskans propp på mitten med piggen på flaskans adapter.
5. Tillsätt vätskan till injektionsflaskan genom att trycka ner sprutans kolv långsamt för att undvika skumbildning.
6. Låt sprutan sitta kvar på injektionsflaskans adapter och bered genom att snurra försiktigt.
7. Den beredda injektionsvätskan, 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 beredd Metalyse-lösning till sprutan, baserat på patientens vikt.
10. Skruva av sprutan från injektionsflaskans adapter.
11. En befintlig infusions slang kan användas för administrering av Metalyse i 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning. Inga andra läkemedel ska tillsättas i injektionsvätskan.
12. Metalyse ska administreras intravenöst under ca 10 sekunder. Det ska inte ges i en slang som innehåller glukos eftersom Metalyse är inkompatibelt med glukoslösning.
13. Slangen ska spolås efter injektionen av Metalyse för en korrekt administrering.
14. Ej använd beredd lösning ska kasseras.

Alternativt kan den beredda lösningen beredas med hjälp av en nål i stället för injektionsflaskans adapter 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
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Metalyse 8 000 enheter (40 mg) pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

EU/1/00/169/005

Metalyse 10 000 enheter (50 mg) pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

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

<https://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metalyse 5 000 enheter (25 mg) pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Metalyse 5 000 enheter (25 mg) pulver till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 5 000 enheter (25 mg) tenecteplas.

Den beredda 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 är inte jämförbar med enheter som används för andra trombolytiska medel.

Tenecteplas är en fibrinspecifik plasminogenaktivator som produceras i en ovariecellinje från kinesisk hamster genom rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje 25 mg injektionsflaska innehåller 2,0 mg polysorbat 20 (E 432).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning.

Pulvret är vitt till benvitt.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Metalyse är avsett för vuxna för trombolytisk behandling vid akut ischemisk stroke (AIS) inom 4,5 timmar efter debut av strokesymtom och efter att intrakraniell blödning har uteslutits.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Metalyse måste förskrivas av läkare med erfarenhet av neurovaskulär vård och användning av trombolytisk behandling, med utrustning för att övervaka denna användning.

Behandling med Metalyse måste påbörjas så tidigt som möjligt och inte senare än 4,5 timmar efter debut av strokesymtom och efter att intrakraniell blödning har uteslutits med lämpliga bilddiagnostiska tekniker. Behandlingseffekten är tidsberoende, tidigare behandling ökar sannolikheten för ett gynnsamt utfall.

Lämplig produkt/styrka innehållande tenecteplas ska väljas med omsorg och i enlighet med indikationen. Produkten med 25 mg tenecteplas är endast avsedd för användning vid akut ischemisk stroke.

Metalyse ska administreras baserat på kroppsvikt, med en maximal enkeldos på 5 000 enheter (25 mg tenecteplas) för indikationen akut ischemisk stroke.

På grund av begränsad mängd tillgängliga data ska nyttan och risken med tenecteplasbehandling utvärderas noga hos patienter som väger 50 kg eller mindre.

Den volym som behövs för att administrera rätt total dos kan beräknas från följande tabell:

Patientens kroppsvikt (kg)	Tenecteplas (E)	Tenecteplas (mg)	Motsvarande volym beredd lösning (ml)
< 60	3 000	15,0	3,0
≥ 60-< 70	3 500	17,5	3,5
≥ 70-< 80	4 000	20,0	4,0
≥ 80-< 90	4 500	22,5	4,5
≥ 90	5 000	25,0	5,0
För detaljerad information, se avsnitt 6.6: Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering			

Äldre (> 80 år)

Metalyse bör administreras med försiktighet till äldre (> 80 år) på grund av en högre blödningsrisk (se information om blödning i avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Metalyse för barn under 18 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Understödjande behandling

Läkemedel som påverkar koagulation/trombocytfunktion

Säkerhet och effekt för denna regim med samtidig administrering av heparin eller trombocyttaggregationshämmare, såsom acetylsalicylsyra, under de första 24 timmarna efter behandling med Metalyse har inte undersökts tillräckligt. På grund av en ökad blödningsrisk ska därför administrering av intravenöst heparin eller trombocyttaggregationshämmare, såsom acetylsalicylsyra, undvikas under de första 24 timmarna efter behandling med Metalyse. Om heparin krävs för andra indikationer ska dosen inte överstiga 10 000 IE per dag administrerat subkutant.

Administreringssätt

Den beredda lösningen ska administreras intravenöst och ska användas omedelbart. Den beredda lösningen är en klar och färglös till svagt gul vätska.

Den dos som krävs ska administreras som en intravenös engångsbolus under ca 5 till 10 sekunder.

Injektionsflaskorna med 40 mg och 50 mg tenecteplas är inte avsedda för användning vid akut ischemisk stroke. Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot gentamicin (ett spårämne från tillverkningsprocessen).

Dessutom ska Metalyse inte användas i följande situationer eftersom trombolytisk behandling är förknippad med en ökad blödningsrisk:

- Signifikant blödningsrubbnings, pågående eller under de senaste 6 månaderna
- Patienter som får effektiv antikoagulation (t.ex. vitamin K-antagonister med INR > 1,7) (se avsnitt 4.4, underrubrik "Blödning")
- Känd anamnes på intrakraniell blödning eller misstänkt intrakraniell blödning
- Symtom som tyder på subaraknoidalblödning, även om datortomografi är normal
- Svår stroke enligt klinisk bedömning (t.ex. NIHSS > 25) och/eller med lämplig bilddiagnostisk teknik
- Akut ischemisk stroke utan funktionsnedsättande neurologiskt bortfall, eller symtom som

- förbättras snabbt innan injektion påbörjas
- Anamnes på skada i centrala nervsystemet (dvs. neoplasm, aneurysm, intrakraniell eller intraspinal kirurgi)
- Känd blödningsbenägenhet
- Svår okontrollerad arteriell hypertoni (se avsnitt 4.4)
- Större kirurgiska ingrepp, biopsi av parenkymorgan eller signifikant trauma under de senaste 2 månaderna
- Färskt skalltrauma
- Bakteriell endokardit, perikardit
- Akut pankreatit
- Uttalad nedsättning av leverfunktionen, såsom leverinsufficiens, cirros, portal hypertoni (esofagusvaricer) och aktiv hepatit
- Aktiv ulcerös magtarmsjukdom
- Känt arteriellt aneurysm och/eller arteriovenös missbildning
- Neoplasm med ökad blödningsrisk
- Administrering av heparin under de föregående 48 timmarna och en tromboplastintid som överstiger den övre normalgränsen för laboratorievärdet
- Patienter med anamnes på tidigare stroke och samtidig diabetes
- Tidigare stroke under de senaste 3 månaderna
- Trombocytantal under 100 000/mm³
- Systoliskt blodtryck > 185 mmHg eller diastoliskt blodtryck > 110 mmHg eller när blodtrycket inte kan sänkas under dessa gränser med omsorgsfull hantering
- Blodglukos < 50 mg/dl (se avsnitt 4.4) eller > 400 mg/dl (< 2,8 mM eller > 22,2 mM).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Trombolytisk behandling kräver adekvat övervakning. Behandling måste utföras under ansvar och uppföljning av läkare som är utbildade i och har erfarenhet av neurovaskulär vård och användning av trombolytisk behandling med utrustning för att övervaka denna användning. Fjärrdiagnostiska mätningar kan anses vara lämpliga för verifiering av indikationen, se avsnitt 4.1 och 4.2.

Blödning

Den vanligaste komplikationen vid behandling med tenecteplas är blödning. Samtidig användning av andra aktiva substanser som påverkar koagulationen eller trombocytfunktionen (t.ex. heparin) kan bidra till blödning, se avsnitt 4.2 och 4.3. Eftersom fibrin lyseras under behandling med tenecteplas kan blödning från nyligen punkterade ställen uppkomma. Trombolytisk behandling kräver därför noggrann uppmärksamhet av alla tänkbara blödningsställen (inklusive infarter för katetrar, arteriella och venösa punktionsställen, operationssår och nålpunktionsställen). Användning av stela katetrar, intramuskulära injektioner och andra ingrepp på patienten som är mindre viktiga ska undvikas under behandling med tenecteplas.

Vid allvarlig blödning, särskilt vid cerebrala blödningar, ska samtidig heparinadministrering omedelbart avslutas. Administrering av protamin bör övervägas om heparin har administrerats under de senaste 4 timmarna innan blödningen började. Hos det fåtal patienter som inte svarar på dessa konservativa åtgärder kan omdömesgill användning av transfusionsprodukter vara indicerad. Transfusion med kryoprecipitat, färskfrusen plasma och trombocyter bör övervägas med stöd av klinisk och laboratoriemässig utvärdering efter varje administrering. Fibrinogennivån bör vara 1 g/l vid kryoprecipitatinfusion. Antifibrinolytiska läkemedel finns tillgängliga som ett sista alternativ.

Vid följande tillstånd kan risken vid behandling med tenecteplas vara ökad och ska noggrant vägas

mot förväntad nytta av behandlingen:

- Nyligen given intramuskulär injektion eller nyligen upplevda mindre trauman, punktion av större kärl
- Patienter som får orala antikoagulantia: Användning av Metalyse kan övervägas då lämpligt(a) test(er) inte uppvisar kliniskt relevant påverkan på koagulationssystemet (t.ex. $INR \leq 1,7$ för vitamin K-antagonister eller om annat (andra) relevant(a) test(er) för andra orala antikoagulantia är inom respektive övre normalgräns), se avsnitt 4.3
- Långvarig (> 2 minuter) eller traumatisk hjärt-lungräddning eller hjärtmassage.

Intracerebral blödning är den viktigaste biverkningen vid behandling av akut ischemisk stroke (upp till 19 % av patienterna utan ökning av total morbiditet eller mortalitet).

Risken för intrakraniell blödning hos patienter med akut ischemisk stroke kan öka vid användning av Metalyse.

Detta gäller särskilt i följande fall:

- lång tid till behandling från debut av strokesymtom. Metalyse ska därför administreras utan dröjsmål.
- patienter förbehandlade med acetylsalicylsyra (ASA) kan löpa högre risk för intracerebral blödning och/eller dödlighet, särskilt om behandling med Metalyse fördröjs.
- jämfört med yngre patienter kan äldre patienter (över 80 år) ha något sämre utfall oberoende av behandling och kan löpa ökad risk för intracerebral blödning i samband med trombolys. I allmänhet är dock nyttan med trombolys större än risken hos äldre patienter. Trombolys hos AIS-patienter ska utvärderas baserat på individuell nytta och risk.

Tromboembolism

Användning av Metalyse kan öka risken för tromboemboliska händelser hos patienter med befintliga tromber, t.ex. trombos i vänster hjärthalva (mitralisstenos eller förmaksflimmer osv.).

Blodtrycksövervakning

Blodtrycksövervakning under de första 24 timmarna efter behandling med tenecteplas är nödvändig. Intravenös blodtryckssänkande behandling rekommenderas vid systoliskt blodtryck > 180 mmHg eller diastoliskt blodtryck > 105 mmHg.

Särskilda grupper med sämre nytta-riskförhållande

Nytta-riskförhållandet för trombolytisk behandling anses vara mindre gynnsamt hos patienter som tidigare har haft en stroke samt hos dem med känd okontrollerad diabetes, men är fortfarande positivt hos dessa patienter (se även avsnitt 4.3).

Nytta-riskförhållandet för administrering av Metalyse ska övervägas noggrant hos AIS-patienter med följande tillstånd:

- Krampanfall vid strokedebut. (Trombolytisk behandling hos dessa patienter ska endast övervägas om det inte finns någon misstanke om strokeefterliknande eller signifikant skalltrauma.)
- Hos patienter med initialt blodglukos < 50 mg/dl kan trombolys övervägas efter korrigering till normala blodglukosvärden om diagnosen på AIS kvarstår (se avsnitt 4.3).

Hos strokepatienter minskar sannolikheten för ett gynnsamt utfall med tiden från symptomdebut till trombolytisk behandling, ökande ålder, ökad allvarlighetsgrad av stroke och ökad blodglukosnivå vid ankomsten till sjukhuset medan sannolikheten för allvarlig funktionsnedsättning och död eller symptomatisk intrakraniell blödning ökar, oberoende av behandling.

Cerebralt ödem

Reperfusion av det ischemiska området kan inducera cerebralt ödem i infarktazonen.

Överkänslighet/upprepad administrering

Immunmedierade överkänslighetsreaktioner förknippade med Metalyse kan orsakas av den aktiva substansen tenecteplas, gentamicin (ett spårämne från tillverkningsprocessen) eller något av hjälpämnen, se avsnitt 4.3 och 6.1.

Någon varaktig bildning av antikroppar mot tenecteplas har inte observerats efter behandling. Det finns dock inte någon systematisk erfarenhet av upprepad administrering av tenecteplas. Det finns också risk för överkänslighetsreaktioner medierade via en icke-immunologisk mekanism.

Angioödem är den vanligaste överkänslighetsreaktionen som har rapporterats med Metalyse. Denna risk kan förstärkas vid indikationen akut ischemisk stroke och/eller vid samtidig behandling med ACE-hämmare. Patienter som behandlas med Metalyse ska övervakas avseende angioödem under och upp till 24 timmar efter administrering.

Om en svår överkänslighetsreaktion (t.ex. angioödem) uppstår ska lämplig behandling omgående sättas in, vilken kan inkludera intubering.

Pediatrisk population

Det finns inga tillgängliga data om säkerhet och effekt för barn under 18 års ålder för Metalyse. Därför rekommenderas inte Metalyse för användning till barn under 18 års ålder.

Metalyse innehåller polysorbat 20

Detta läkemedel innehåller 2,0 mg polysorbat 20 i varje 25 mg injektionsflaska. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella interaktionsstudier med Metalyse och läkemedel som ofta administreras till patienter i samband med akut ischemisk stroke har utförts.

Läkemedel som påverkar koagulation/trombocytfunktion

Läkemedel som påverkar koagulationen eller som ändrar trombocytfunktion kan öka risken för blödning (när de administreras före, under eller efter behandling med tenecteplas). Sådana läkemedel ska undvikas under de första 24 timmarna efter behandling med Metalyse för akut ischemisk stroke. Vad gäller premedicinering med dessa substanser, se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4.

ACE-hämmare

Samtidig behandling med ACE-hämmare kan öka risken för att drabbas av en överkänslighetsreaktion, se avsnitt 4.4.

Publicerade akademiska randomiserade studier på över 2 000 patienter behandlade med tenecteplas visade inte några kliniskt relevanta interaktioner med andra läkemedel som ofta används till patienter med AIS.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av Metalyse hos gravida kvinnor.

Prekliniska data utförda med tenecteplas har visat blödning med sekundär mortalitet för honorna 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 riskerna under graviditet.

Amning

Det är okänt om tenecteplas utsöndras i bröstmjölke.

Försiktighet ska iakttas när Metalyse administreras till en ammande kvinna och ett beslut måste fattas om amningen ska avbrytas under de första 24 timmarna efter administrering av Metalyse.

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 den vanligaste biverkningen i samband med behandling med tenecteplas. Typen kan vara yttlig blödning vid injektionsstället eller invärtes blödning var som helst i kroppen.

Dödsfall och permanent funktionsnedsättning har rapporterats hos patienter som har drabbats av blödningsepisoder.

Lista över biverkningar i tabellform

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).

Med undantag av förekomsten av biverkningen reperfusionsarytmier vid indikationen akut hjärtinfarkt och frekvensen av biverkningen intrakraniell blödning vid indikationen akut ischemisk stroke finns det inga medicinska skäl att anta att säkerhetsprofilen för Metalyse vid indikationen akut ischemisk stroke skiljer sig från den vid indikationen akut hjärtinfarkt.

Tabell 1 visar biverkningarnas frekvens.

Systemorganklass	Biverkning
Immunsystemet	
Sällsynta	Anafylaktoida reaktioner (inklusive utslag, urtikaria, bronkospasm, larynxödem)
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Intrakraniell blödning (som cerebral blödning, cerebralt hematoma, hemorragisk stroke, hemorragisk transformationsstroke, intrakraniellt hematoma, subarachnoidalblödning) inklusive associerade symtom som somnolens, afasi, hemipares, konvulsioner
Ögon	
Mindre vanliga	Ögonblödning
Hjärtat	
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 hematoma)
Ingen känd frekvens	Illamående, kräkningar
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Ekkymos
Njurar och urinvägar	
Vanliga	Urogenital blödning (som hematuri, blödning i urinvägarna)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Blödning vid injektionsstället, blödning vid punktionsstället
Undersökningar och provtagningar	
Sällsynta	Minskat blodtryck
Ingen känd frekvens	Ökad kroppstemperatur
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Ingen känd frekvens	Fettemboli, som kan leda till följdverkningar i berörda organ
Kirurgiska och medicinska ingrepp	
Ingen känd frekvens	Transfusion

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

Symtom

Vid överdosering kan det finnas en ökad blödningsrisk.

Behandling

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 fibrinspecifik plasminogenaktivator vars ursprung är kroppseget t-PA som modifierats på tre platser i proteinstrukturen. Det binder 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 tillförsel av tenecteplas har en dosberoende förbrukning av α 2-antiplasmin (plasmininhibitorn i vätskefasen) observerats och som följd av detta en ökad nivå av systemisk plasminbildning. Denna observation överensstämmer med den avsedda effekten plasminaktivering. I jämförande studier sågs en minskning av fibrinogennivån med mindre än 15 % och plasminogennivån med mindre än 25 % hos patienter behandlade 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

AcT-studien

Studien Alteplase Compared to Tenecteplase (AcT) utformades som en pragmatisk, registerbaserad, prospektiv, randomiserad, kontrollerad, öppen studie med blindad bedömning av effektmått av intravenöst tenecteplas jämfört med intravenöst alteplas för att erhålla evidens för att tenecteplas inte är sämre än alteplas hos patienter med akut ischemisk stroke inom 4,5 timmar efter debut av strokesymtom som i övrigt var lämpliga för intravenös trombolys enligt gällande riktlinjer. Studien uppnådde sitt primära syfte att visa non-inferioritet för tenecteplas 0,25 mg/kg (max 25 mg) jämfört med alteplas 0,9 mg/kg (max 90 mg): 296 (36,9 %) av 802 patienter i tenecteplasgruppen och 266 (34,8 %) av 765 i alteplasgruppen hade en mRS-poäng på 0-1 efter 90-120 dagar (ojusterad riskskillnad 2,1 % [95 % KI -2,6 till 6,9]). Resultaten i mITT- och mPP-populationerna var likartade.

Viktiga säkerhetsutfall var symptomatisk intrakraniell blödning, orolingualt angioödem och extrakraniell blodtransfusionskrävande blödning, alla inom 24 timmar efter administrering av trombolytika, och 90-dagars mortalitet oavsett orsak.

Det fanns inga betydelsefulla skillnader i frekvensen av symptomatisk intrakraniell blödning inom 24 timmar. Frekvenser av bilddiagnostiskt definierad intrakraniell blödning (bedömd med blindning för symptomstatus och tilldelad behandling) visade inga skillnader mellan de två grupperna och de

bilddiagnostiskt definierade frekvenserna av parenkymalt hematoma av typ 2 (d.v.s. hematoma som upptar ≥ 30 % av infarkten med tydlig masseffekt) liknade de observerade frekvenserna av symptomatisk intrakraniell blödning i studien. Det fanns inga betydelsefulla skillnader i 90-dagars mortalitet 90 dagar efter behandling. Orolingualt angioödem och perifer blodtransfusionskrävande blödning var sällsynta och liknande i båda grupperna (se tabell 2).

Tabell 2. Incidens av viktiga säkerhetsutfall i tenecteplas- respektive alteplasgruppen.

	Tenecteplasgrupp	Alteplasgrupp	Riskskillnad (95 % KI)
Symptomatisk intrakraniell blödning inom 24 timmar	27/800 (3,4 %)	24/763 (3,2 %)	0,2 (-1,5 till 2,0)
Bilddiagnostiskt identifierad intrakraniell blödning	154/800 (19,3 %)	157/763 (20,6 %)	-1,3 (-5,3 till 2,6)
Blodtransfusionskrävande extrakraniell blödning	6/800 (0,8 %)	6/763 (0,8 %)	0,0 (-0,9 till 0,8)
Död inom 90 dagar efter randomisering (n = 1 554)	122/796 (15,3 %)	117/758 (15,4 %)	-0,1 (-3,7 till 3,5)
Orolingualt angioödem	9/800 (1,1 %)	9/763 (1,2 %)	-0,1 (-1,1 till 1,0)
Parenkymalt hematoma typ 2 (hematoma som upptar ≥ 30 % av infarkten med tydlig masseffekt)	21/800 (2,6 %)	18/763 (2,4 %)	0,3 (-1,3 till 1,8)

EXTEND-IA TNK-studien

EXTEND-IA TNK utformades för att bedöma huruvida tenecteplas inte är sämre än alteplas när det gäller att uppnå reperfusion på initialt angiogram vid administrering inom 4,5 timmar efter debut av ischemisk stroke hos patienter för vilka endovaskulär behandling planerades.

Patienter med ischemisk stroke som hade ocklusion av den inre halsartären, basilarartären eller mellersta hjärnartären och för vilka trombektomi var lämplig randomiserades till att få tenecteplas 0,25 mg/kg eller alteplas 0,9 mg/kg inom 4,5 timmar efter symtomdebut. 101 patienter ingick i vardera behandlingsgrupp. Primärt utfall var reperfusion av mer än 50 % av det berörda ischemiska området eller frånvaro av uttagbar tromb vid tidpunkten för den initiala angiografiska bedömningen. Non-inferioritet för tenecteplas testades och därefter testades superioritet.

Det primära utfallet konstaterades hos 22 % av patienterna behandlade med tenecteplas jämfört med 10 % av de som behandlades med alteplas (incidensskillnad, 12 %; 95 % KI 2; 21; incidenskvot, 2,2; 95 % KI 1,1; 4,4).

Sekundära utfall inkluderade mRS-poäng efter 90 dagar.

Andelen med mRS 0-1 vid dag 90 var 51 % för tenecteplasgruppen och 43 % för alteplasgruppen (justerad incidenskvot, 1,2; 95 % KI 0,9 till 1,6).

Symptomatisk intrakraniell blödning (SICH, symptomatic intracranial haemorrhage) förekom hos 1 % av patienterna i vardera grupp. Tio (10) dödsfall (10 %) inträffade i tenecteplasgruppen och 18 dödsfall (18 %) i alteplasgruppen, vilket inte var signifikant i den förspecifierade logistiska regressionsanalysen. De flesta dödsfallen var relaterade till progression av större stroke (9 i tenecteplasgruppen och 14 i alteplasgruppen). Säkerhetsprofilen för tenecteplas 0,25 mg/kg var likartad den för alteplas 0,9 mg/kg.

Flera icke-interventionella studier jämförde tenecteplas (0,25 mg/kg) med alteplas (0,9 mg/kg) vid AIS med eller utan storkärlsocklusion (LVO) inom 4,5 timmar efter symtomdebut. Dessa observationella studier rapporterade justerade (eller propensitetspoängmatchade) estimat, inkluderade totalt > 2 900 AIS-patienter (från studier med över 100 tenecteplasbehandlade patienter) och rapporterade en konsekvent likartad säkerhets- och effektprofil för tenecteplas jämfört med alteplas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Tenecteplas är ett intravenöst administrerat, rekombinant protein som aktiverar plasminogen. Efter en intravenös bolusadministrering på 30 mg tenecteplas till 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 distribution 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 människa. Medelresidenstiden (MRT, mean residence time) i kroppen är ungefär 1 timme och genomsnittliga ($\pm$ standardavvikelse) distributionsvolymen vid steady state (Vss) låg mellan $6,3 \pm 2$ liter och 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 bolusinjektion av tenecteplas till patienter med akut hjärtinfarkt, uppvisade tenecteplasantigen en bifasisk eliminering från plasma. Clearance av tenecteplas är inte dosberoende inom det terapeutiska dosintervallet. Den initiala, dominerande halveringstiden är $24 \pm 5,5$ (medelvärde $\pm$ standardavvikelse) minuter, vilket är 5 gånger längre än för kroppseget t-PA. Terminal halveringstid är 129 ± 87 minuter och plasmaclearance är $119 \pm 49 \text{ ml/min}$.

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, dvs. 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 engångsadministrering till råttor, 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 upprepade dosering till råttor och hund bekräftade ovanstående. Durationen av studierna begränsades dock till 2 veckor p.g.a. bildning av antikroppar mot det humana proteinet tenecteplas, vilket ledde till anafylaxi.

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

Med hänsyn till indikationen och engångsadministreringen till människa 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 honorna vaginalblödningar dagen efter första dosering. Sekundär mortalitet sågs 1-2 dagar senare. Data från fosterperioden är inte 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, intraarteriell eller extravasal tillförsel av den slutliga beredningsformen av tenecteplas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Arginin
Koncentrerad fosforsyra (E 338)
Polysorbat 20 (E 432)
Spårrest från tillverkningsprocessen: gentamicin

6.2 Inkompatibiliteter

Metalyse får inte blandas med infusionsvätskor som innehåller glukos.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i originalförpackningen

3 år

Beredd 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 beredda 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

Metalyse 5 000 enheter (25 mg) pulver till injektionsvätska, lösning

10 ml injektionsflaska av klart glas med en grå gummipropp (överdragen med B2-44) och ett krymplock fylld med pulver till injektionsvätska, lösning. Varje injektionsflaska innehåller 25 mg tenecteplas.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Metalyse ska beredas genom tillsats av 5 ml sterilt vatten för injektionsvätskor till injektionsflaskan som innehåller pulver till injektionsvätska, lösning, med användning av en nål och spruta (medföljer inte förpackningen).

1. Ta bort krymplocket från injektionsflaskan.
2. Fyll en spruta med 5 ml sterilt vatten för injektionsvätskor och punktera injektionsflaskans propp i mitten med nålen.
3. Tillsätt allt sterilt vatten för injektionsvätskor till injektionsflaskan genom att trycka ned sprutans kolv långsamt för att undvika skumbildning.
4. Låt sprutan sitta kvar i injektionsflaskan och bered genom att snurra försiktigt.
5. Den beredda injektionslösningen är en färglös till svagt gul, klar lösning. Endast klar lösning, utan partiklar, ska användas.
6. Omedelbart innan lösningen administreras ska injektionsflaskan vändas upp och ned med sprutan fortfarande ansluten, så att sprutan hamnar under injektionsflaskan.
7. Överför avsedd volym av beredd Metalyse-lösning till sprutan, baserat på patientens vikt.

Patientens kroppsvikt (kg)	Volym beredd lösning (ml)	Tenecteplas (E)	Tenecteplas (mg)
< 60	3,0	3 000	15,0
≥ 60-< 70	3,5	3 500	17,5
≥ 70-< 80	4,0	4 000	20,0
≥ 80-< 90	4,5	4 500	22,5
≥ 90	5,0	5 000	25,0

8. En befintlig infusionsslang kan användas för administrering av Metalyse i 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning. Inga andra läkemedel ska tillsättas i injektionsvätskan.
9. Metalyse ska administreras intravenöst under ca 5 till 10 sekunder. Det ska inte ges i en slang som innehåller glukos eftersom Metalyse är inkompatibelt med glukoslösning.
10. Slangen ska spolås efter injektionen av Metalyse för en korrekt administrering.
11. Ej använd beredd lösning ska kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/169/007

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 <https://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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Frankrike

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

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 som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

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 E (40 mg)
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 beredda lösningen innehåller 1 000 enheter (5 mg) tenecteplas per ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Pulver: arginin, koncentrerad fosforsyra, polysorbat 20.
Spårrest från tillverkningsprocessen: gentamicin.
Vätska: vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning.
1 förfylld spruta med vätska.
1 steril adapter till injektionsflaska.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning efter beredning med 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 yttre kartongen. 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
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/169/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

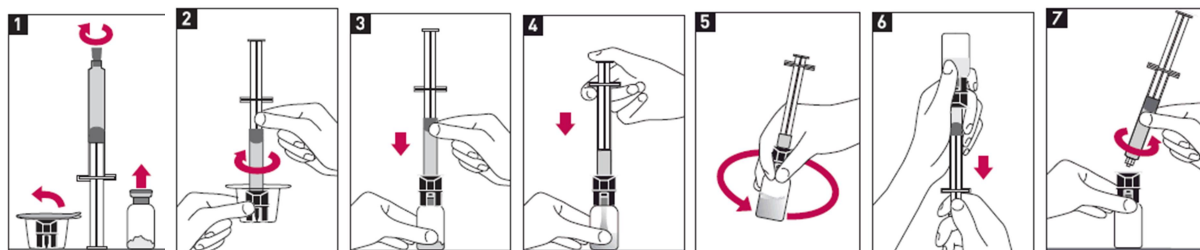
Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

Uppgifter som finns på insidan av kartongens lock som ett piktogram

Bruksanvisning



- 1 Öppna förpackningen med injektionsflaskans adapter. 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 Låt sprutan sitta kvar på injektionsflaskan och bered genom att snurra försiktigt.
- 6 Vänd upp och ned på injektionsflaska/spruta och överför avsedd volym av lösningen till sprutan, enligt doseringsinstruktionerna.
- 7 Skruva av sprutan från injektionsflaskans adapter. Lösningen är nu färdig för i.v. bolusinjektion.

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
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Metalyse 8 000 E (40 mg)
pulver till injektionsvätska, lösning
tenecteplas

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

Varje injektionsflaska innehåller 8 000 enheter (40 mg) tenecteplas.
Den beredda lösningen innehåller 1 000 enheter (5 mg) tenecteplas per ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Arginin, koncentrerad fosforsyra, polysorbat 20
Spårrest från tillverkningsprocessen: gentamicin

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

i.v. användning efter beredning med 8 ml vätska

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN****7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvara behållaren 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
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

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

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

Ej relevant.

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vätska till Metalyse 8 000 E (40 mg) intravenös användning efter beredning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

8 ml vatten för injektionsvätskor

6. ÖVRIGT

Efter beredning, för patienter med kroppsvikt (kg):

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Metalyse 10 000 E (50 mg)
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 beredda lösningen innehåller 1 000 enheter (5 mg) tenecteplas per ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Pulver: arginin, koncentrerad fosforsyra, polysorbat 20.
Spårrest från tillverkningsprocessen: gentamicin.
Vätska: vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska.
1 förfylld spruta med vätska.
1 steril adapter till injektionsflaska.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning efter beredning med 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
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/169/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

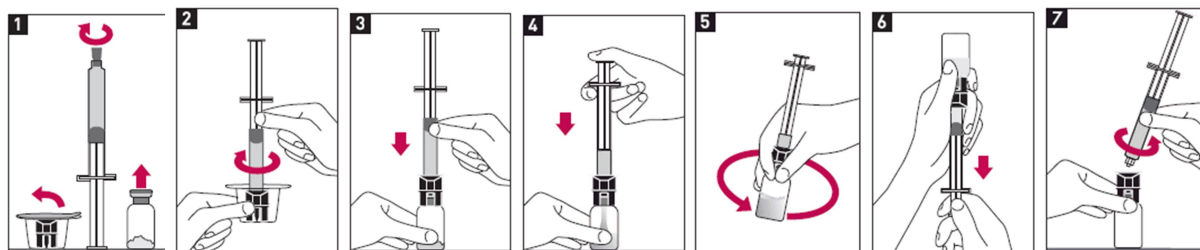
Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

Uppgifter som finns på insidan av kartongens lock som ett piktogram

Bruksanvisning



- 1 Öppna förpackningen med injektionsflaskans adapter. 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 Låt sprutan sitta kvar på injektionsflaskan och bered genom att snurra försiktigt.
- 6 Vänd upp och ned på injektionsflaska/spruta och överför avsedd volym av lösningen till sprutan, enligt doseringsinstruktionerna.
- 7 Skruva av sprutan från injektionsflaskans adapter. Lösningen är nu färdig för i.v. bolusinjektion.

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
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Metalyse 10 000 E (50 mg)
pulver till injektionsvätska, lösning
tenecteplas

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

Varje injektionsflaska innehåller 10 000 enheter (50 mg) tenecteplas.
Den beredda lösningen innehåller 1 000 enheter (5 mg) tenecteplas per ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Arginin, koncentrerad fosforsyra, polysorbat 20
Spårrest från tillverkningsprocessen: gentamicin

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

i.v. användning efter beredning med 10 ml vätska

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN****7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvara behållaren 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
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/169/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÅN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

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

Ej relevant.

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vätska till Metalyse 10 000 E (50 mg) intravenös användning efter beredning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

10 ml vatten för injektionsvätskor

6. ÖVRIGT

Efter beredning, för patienter med kroppsvikt (kg):

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metalyse 5 000 E (25 mg)
pulver till injektionsvätska, lösning
tenecteplas

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

Varje injektionsflaska innehåller 5 000 enheter (25 mg) tenecteplas och arginin, koncentrerad fosforsyra, polysorbat 20.
Den beredda lösningen innehåller 1 000 enheter (5 mg) tenecteplas per ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Spårrest från tillverkningsprocessen: gentamicin

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
i.v. användning efter beredning med 5 ml sterilt vatten för injektionsvätskor

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET 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
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/169/007

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****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
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKAN

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Metalyse 5 000 E (25 mg)
pulver till inj.
tenecteplas

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

i.v. efter beredning med 5 ml vatten för inj.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning

6. ÖVRIGT

Förvara behållaren i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Metalyse 8 000 enheter (40 mg) pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Metalyse 10 000 enheter (50 mg) pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
tenecteplas

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får 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 får Metalyse
3. Hur Metalyse administreras
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.

Metalyse hör till en grupp läkemedel som kallas trombolytiska medel. Dessa läkemedel underlättar upplösning av blodproppar. Tenecteplas är en rekombinant fibrinspecifik plasminogenaktivator.

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 får Metalyse

Din läkare kommer inte att ge Metalyse

- om du tidigare har haft en plötslig, livshotande allergisk reaktion (svår överkänslighet) mot tenecteplas, mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6) eller mot gentamicin (ett spårämne från tillverkningsprocessen). 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.:
 - ❖ en blödningsrubbnings eller benägenhet att blöda
 - ❖ stroke orsakad av blödning i hjärnan (hemorragisk stroke) eller stroke av okänd orsak
 - ❖ stroke orsakad av en blodpropp i en artär i hjärnan (ischemisk stroke) under de senaste 6 månaderna
 - ❖ mycket högt, okontrollerat blodtryck
 - ❖ skallskada
 - ❖ svår leversjukdom
 - ❖ sår i magsäcken eller tarmen
 - ❖ åderbräck i matstrupen (esofagusvaricer)
 - ❖ missbildningar i blodkärlen (t.ex. aneurysm)

- ❖ vissa tumörer
 - ❖ inflammation i hjärtsäcken (perikardit); inflammation eller infektion i hjärtklaffarna (endokardit)
 - ❖ demens
- om du använder tabletter/kapslar för att förtunna blodet, t.ex. kumarinderivat som warfarin (antikoagulantia)
 - om du har inflammation i bukspottkörteln (pankreatit)
 - om du nyligen har genomgått ett större kirurgiskt ingrepp i hjärnan eller ryggraden.

Varningar och försiktighet

Din läkare kommer att vara särskilt försiktig med Metalyse

- om du haft någon annan allergisk reaktion än en plötslig, livshotande allergisk reaktion (svår överkänslighet) mot tenecteplas, mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6) eller mot gentamicin (ett spårämne från tillverkningsprocessen)
- om du har högt blodtryck
- 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 nyligen har fått en intramuskulär injektion
- om du är 75 år eller äldre
- om du väger mindre än 50 kg
- om du har genomgått hjärt-lungräddning (hoptryckning av bröstkorgen) under mer än 2 minuter
- 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 ges detta läkemedel.

Metalyse innehåller polysorbat 20

Detta läkemedel innehåller 3,2 mg eller 4,0 mg polysorbat 20 i varje 40 mg respektive 50 mg injektionsflaska. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du har några kända allergier.

3. Hur Metalyse administreras

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 eller andra allvarliga blödningar
- Blödning i ögat

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

- Lågt blodtryck (hypotoni)
- Blödning i lungan (pulmonell blödning)
- Överkänslighet (anafylaktoid reaktion) t.ex. utslag, nässelutslag (urtikaria), andningssvårigheter (bronkospasm)
- 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):

- Fetteemboli (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 (hypotoni)
- Oregelbundna hjärtslag
- Bröstsmärta (angina pectoris)

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

- Förnyad bröstsmärta/angina (återkommande syrebrist i vävnaden)
- Hjärtinfarkt

- Hjärtsvikt
- Chock p.g.a. hjärtsvikt
- Inflammation i hjärtsäcken
- Vätska i lungorna (lungödem)

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

- Hjärtstillestånd
- Problem med hjärtklaffarna eller hjärtsäcken (mitralisinsufficiens, perikardiell utgjutning)
- Blodpropp 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 hjärtkärlhändelser 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.

Efter beredning av Metalyse kan den 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 beredda 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.
 - eller
 - 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 arginin, koncentrerad fosforsyra (E 338) och polysorbat 20 (E 432).
- Vätskan är vatten för injektionsvätskor.

- Gentamicin ingår som en spårrest från tillverkningsprocessen.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kartongen innehåller:

- En injektionsflaska med frystorkat pulver med 40 mg tenecteplas, en bruksfärdig förfylld spruta med 8 ml vätska och en adapter till injektionsflaskan.
- eller
- En injektionsflaska med frystorkat pulver med 50 mg tenecteplas, en bruksfärdig förfylld spruta med 10 ml vätska och en adapter till injektionsflaskan.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Frankrike

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

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

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

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

Bipacksedel: Information till användaren

Metalyse 5 000 enheter (25 mg) pulver till injektionsvätska, lösning tenecteplas

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får 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 får Metalyse
3. Hur Metalyse administreras
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 till injektionsvätska.

Metalyse hör till en grupp läkemedel som kallas trombolytiska medel. Dessa läkemedel underlättar upplösning av blodproppar. Tenecteplas är en rekombinant fibrinspecifik plasminogenaktivator.

Metalyse används till vuxna för behandling av stroke som orsakats av en blodpropp i en av hjärnans artärer (akut ischemisk stroke) när det har gått mindre än 4,5 timmar sedan du senast sågs utan symtom på din aktuella stroke.

2. Vad du behöver veta innan du får Metalyse

Din läkare kommer inte att ge Metalyse

- om du tidigare har haft en plötslig, livshotande allergisk reaktion (svår överkänslighet) mot tenecteplas, mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6) eller mot gentamicin (ett spårämne från tillverkningsprocessen). Om behandling med Metalyse ändå anses nödvändigt, ska utrustning för återupplivning finnas omedelbart tillgänglig ifall det skulle behövas
- om du har eller nyligen har haft en sjukdom med ökad risk för blödning t.ex.:
 - ❖ en blödningsrubbing eller benägenhet att blöda
 - ❖ mycket högt, okontrollerat blodtryck
 - ❖ skallskada
 - ❖ inflammation i hjärtsäcken (perikardit); inflammation eller infektion i hjärtklaffarna (endokardit)
 - ❖ svår leversjukdom
 - ❖ åderbräck i matstrupen (esofagusvaricer)
 - ❖ sår i magsäcken eller tarmen
 - ❖ missbildningar i blodkärlen (t.ex. aneurysm)
 - ❖ vissa tumörer
 - ❖ blödning i hjärnan eller skallen

- om du använder tabletter/kapslar för att förtunna blodet (antikoagulantia), om inte ett lämpligt test visar att sådant läkemedel inte har kliniskt relevant aktivitet
- om du har en mycket svår stroke
- om din stroke orsakar endast mindre symtom
- om symtomen förbättras snabbt innan du får Metalyse
- om din tromboplastintid (ett blodtest som visar hur bra blodet koagulerar) är onormal. Detta test kan vara onormalt om du har fått heparin (ett läkemedel för att förtunna blodet) under de föregående 48 timmarna
- om du har diabetes och har haft stroke tidigare
- om du har haft stroke inom de senaste tre månaderna
- om antalet blodplättar (trombocyter) i blodet är mycket lågt
- om du har mycket högt blodtryck (över 185/110) som bara kan sänkas genom injektion av läkemedel
- om nivån av socker (glukos) i blodet är mycket låg (under 50 mg/dl) eller mycket hög (över 400 mg/dl)
- om du nyligen har genomgått ett större kirurgiskt ingrepp inklusive kirurgi i hjärnan eller ryggraden
- om du nyligen har genomgått en biopsi (en metod för att ta ett vävnadsprov)
- om du har inflammation i bukspottkörteln (pankreatit).

Varningar och försiktighet

Din läkare kommer att vara särskilt försiktig med Metalyse

- om du haft någon annan allergisk reaktion än en plötslig, livshotande allergisk reaktion (svår överkänslighet) mot tenecteplas, mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6) eller mot gentamicin (ett spårämne från tillverkningsprocessen)
- om du har eller nyligen har haft något annat tillstånd som ökar risken för blödning, såsom:
 - en intramuskulär injektion
 - en liten skada, såsom en punktion av större kärl
- om du är äldre än 80 år kan utfallet vara sämre oavsett behandling med Metalyse. I allmänhet är dock nyttan med Metalyse hos patienter över 80 år större än risken och enbart ålder är inte något hinder för behandling med Metalyse
- om du har genomgått hjärt-lungräddning (hoptryckning av bröstkorgen) under mer än 2 minuter
- om du någonsin har haft en stroke orsakad av en blodpropp i en artär i hjärnan (ischemisk stroke)
- om du har missbildningar i hjärtklaffarna (t.ex. mitralisstenos) med onormal hjärtrytm (t.ex. förmaksflimmer)
- om du har högt blodtryck
- om du hade kramper (konvulsioner) när stroken började
- om du har diabetes
- om tecknen på akut ischemisk stroke kvarstår efter normalisering av lågt blodsocker kan läkaren fortfarande överväga trombolytisk behandling
- om du har 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. Det är särskilt viktigt att du talar om för läkaren om du tar eller nyligen har tagit:

- något läkemedel som förtunnar blodet
- vissa läkemedel som används för att behandla högt blodtryck (ACE-hämmare).

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare

innan du ges detta läkemedel.

Metalyse innehåller polysorbat 20

Detta läkemedel innehåller 2,0 mg polysorbat 20 i varje 25 mg injektionsflaska. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du har några kända allergier.

3. Hur Metalyse administreras

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)	3 000	3 500	4 000	4 500	5 000

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 stroketillfället.

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
- Blödning i hjärnan (cerebral blödning). Död eller permanent funktionsnedsättning kan förekomma efter blödningar i hjärnan eller andra allvarliga blödningar

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):

- Inre blödning i buken (retroperitoneal blödning)
- Blödning i ögat

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

- Lågt blodtryck (hypotoni)
- Blödning i lungan (pulmonell blödning)
- Överkänslighet (anafylaktisk reaktion) t.ex. utslag, nässelutslag (urtikaria), andningssvårigheter (bronkospasm)
- 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

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.

Efter beredning av Metalyse kan läkemedlet 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 beredda 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 5 000 enheter (25 mg) tenecteplas. Efter beredning med 5 ml vatten för injektionsvätskor innehåller varje milliliter 1 000 enheter tenecteplas.
- Övriga innehållsämnen är arginin, koncentrerad fosforsyra (E 338) och polysorbat 20 (E 432).
- Gentamicin ingår som en spårrest från tillverkningsprocessen.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kartongen innehåller en injektionsflaska med frystorkat pulver med 25 mg tenecteplas.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Frankrike

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

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

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

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