

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Metalyse 8.000 einingar (40 mg), stungulyfsstofn og leysir, lausn
Metalyse 10.000 einingar (50 mg), stungulyfsstofn og leysir, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Metalyse 8.000 einingar (40 mg), stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 8.000 einingar (40 mg) af tenekteplasa.
Hver áfyllt sprauta inniheldur 8 ml af leysi.

Metalyse 10.000 einingar (50 mg), stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 10.000 einingar (50 mg) af tenekteplasa.
Hver áfyllt sprauta inniheldur 10 ml af leysi.

Tilbúin lausn inniheldur 1.000 einingar (5 mg) af tenekteplasa í ml.

Virgni tenekteplasa er gefin upp í einingum (e.) sem eru ekki sambærilegar einingum annarra segaleysandi lyfja, því að notaður er tilvísunarstaðall sem er sértækur fyrir tenekteplasa.

Tenekteplasi er fibrínsértækur forplasmínörvi (fibrin-specific plasminogen activator) framleiddur í frumulínu úr eggjastokkafrumum kínahamstra með raðbrigða DNA tækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Duftið er hvítt til beinhvítt að lit.
Leysirinn er tær og litlaus.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Metalyse er ætlað fullorðnum til segaleysandi meðferðar þegar grunur er um hjartadrep með viðvarandi ST hækkun eða nýlegu vinstra greinrofi (Bundle Branch Block) innan 6 klst. frá því að fyrstu einkenni um brátt hjartadrep (AMI) komu fram.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Metalyse skal ávísað af læknum með reynslu af því að beita segaleysandi meðferð og aðstöðu til að fylgjast með slíkri meðferð.

Hefja skal meðferð með Metalyse eins fljótt og hægt er eftir að einkenni koma fram.

Velja skal viðeigandi lyfjaform og styrkleika af tenekteplasa vandlega og í samræmi við ábendinguna. Tenekteplasi 40 mg og 50 mg er einungis ætlað til notkunar við bráðu hjartadrepi.

Metalyse skal gefið í samræmi við líkamspunga og hámarksskammtur er 10.000 einingar (50 mg af tenekteplasa). Nauðsynlegt magn til að gefa réttan skammt má finna í eftirfarandi töflu:

Líkamspungi sjúklings, (kg)	Tenekteplasi (e.)	Tenekteplasi (mg)	Magn af tilbúinni lausn (ml)
< 60	6.000	30	6
≥ 60 til < 70	7.000	35	7
≥ 70 til < 80	8.000	40	8
≥ 80 til < 90	9.000	45	9
≥ 90	10.000	50	10

Um frekari upplýsingar sjá kafla 6.6: Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Aldraðir (≥ 75 ára)

Metalyse á að nota með varúð hjá öldruðum (≥ 75 ára) vegna aukinnar blæðingarhættu (sjá upplýsingar um blæðingar í kafla 4.4 og um STREAM rannsóknina í kafla 5.1).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Metalyse hjá börnum (yngri en 18 ára). Engar upplýsingar liggja fyrir.

Viðbótarmeðferð

Gefa skal viðbótar segavarnandi meðferð með blóðflagnahemlum og segavarnarlyfjum í samræmi við viðeigandi meðferðarleiðbeiningar sem nú eru í gildi fyrir meðferð sjúklinga með hjartadrep með ST-hækkun.

Kransæðaaðgerð, sjá kafla 4.4.

Óþáttað heparín og enoxaparín hefur verið notað sem viðbótar segavarnandi meðferð í klínískum rannsóknum á Metalyse.

Gefa skal asetýlsalisýlsýru eins fljótt og hægt er eftir að einkenni koma fram og halda þeirri meðferð áfram ævilangt nema ekki megi nota lyfið.

Lyfjagjöf

Blönduðu lausnina á að gefa í bláæð og nota tafarlaust. Uppleyst er lausnin tær og litlaus til örlítið gul lausn.

Nauðsynlegan skammt á að gefa sem einn skammt (bolus) í bláæð á u.þ.b. 10 sekúndum.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða fyrir gentamisíni (snefilleifar úr framleiðsluferlinu). Ef meðferð með Metalyse er samt sem áður talin nauðsynleg þarf aðstaða til endurlífgunar að vera til staðar ef nauðsyn krefur.

Auk þess eru eftirfarandi aðstæður frábending fyrir notkun Metalyse vegna þess að segaleysandi meðferð tengist aukinni blæðingarhættu:

- Marktæk blæðingarröskun er þegar fyrir hendi eða á síðastliðnum 6 mánuðum.
- Sjúklingar á árangursríkri meðferð með blóðþynningarlyfjum til inntöku, t.d. warfarínnatríum (INR > 1,3) (sjá „Blæðingar“ í kafla 4.4).
- Saga um skaða í miðtaugakerfi (þ.e. æxli, slagæðagúlpur, aðgerð innan höfuðkúpu eða mænuaðgerð).
- Þekkt blæðingarhneigð.

- Alvarlegur ómeðhöndlaður háþrýstingur.
- Meiri háttar skurðaðgerð, vefsýnataka úr starfrænum hluta líffæris (parenchymal organ) eða marktækir áverkar á síðustu 2 mánuðum (þar með talið hvers konar áverkar í tengslum við yfirstandandi hjartadrep).
- Nýlegur áverki á höfði eða höfuðkúpu.
- Endurlífgun hjarta og lungna (> 2 mínútur) á síðastliðnum tveimur vikum.
- Bráð gollurshússbólga og/eða meðalbráð hjartaþelsbólga.
- Bráð brisbólga.
- Alvarlega skert lifrarstarfsemi, þar með talin lifrabilun, skorpulífur, portæðarháþrýstingur (vélandisæðahnútar) og virk lifrabólga.
- Virkt ætissár.
- Slagæðargúlpur og þekktur slagæða-/bláæðagalli.
- Æxli með aukinni blæðingarhættu.
- Einhver saga um heilablóðfall eða slag af óþekktum uppruna.
- Saga um slag með blóðþurrð eða skammvinnt blóðþurrðarkast á síðastliðnum 6 mánuðum.
- Vitglöp.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal vöruheiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Kransæðaaðgerð

Ef áætlað er að framkvæma kransæðavíkkun sem upphafsmeðferð í samræmi við viðeigandi meðferðarleiðbeiningar sem nú eru í gildi á ekki að gefa tenekteplasa (sjá kafla 5.1 ASSENT-4 rannsókn).

Sjúklingar sem ekki geta gengist undir kransæðavíkkun með þræðingu innan klukkustundar eins og leiðbeiningar segja til um og fá tenekteplasa sem fyrstu meðferð við enduroppnun kransæða á tafarlaust að flytja á sjúkrahús þar sem aðstaða er fyrir kransæðaaðgerðir, æðamyndatöku og í viðbótarkransæðaaðgerð innan 6-24 klst. eða fyrr samkvæmt læknisfræðilegu mati (sjá kafla 5.1 STREAM rannsókn).

Blæðingar

Algengasti fylgikvilli sem kemur fram meðan á meðferð með tenekteplasa stendur er blæðing. Heparín sem gefið er samtímis til blóðþynningar getur aukið á blæðingu. Þar sem fibrín er sundrað við tenekteplasa meðferð getur orðið blæðing frá nýlegum stungustöðum. Við segaleysandi meðferð þarf því að gæta vel að öllum hugsanlegum stöðum þar sem blæðingar geta orðið (þar með talið íkomustöðum holleggja, stungustöðum á blá- eða slagæðum, tilskurðum og nálarástungustöðum). Forðast skal notkun stífra holleggja sem og inndælingu í vöðva og meðhöndlun sjúklings umfram það sem nauðsynlegt er meðan á meðferð með tenekteplasa stendur.

Algengast var að fram kæmi blæðing á stungustað og stöku sinnum sáust blæðingar frá þvag- og kynfærum og tannholdi.

Verði alvarleg blæðing, einkum heilablæðing, skal samtímis heparínmeðferð strax hætt. Íhuga skal gjöf prótamíns, ef heparín hefur verið gefið á síðustu fjórum klst. áður en blæðing hófst. Hjá þeim fáu sjúklingum sem ekki svara þessum verndandi aðgerðum getur gjöf blóðhluta (transfusion products) verið nauðsynleg. Íhuga skal gjöf á kuldabotnfalli (cryoprecipitate), fersku frosnu plasma og blóðflögum og endurmeta klínískt ástand og gera rannsóknir eftir hverja gjöf. Æskilegt er að markgildi fibrínógens sé 1 g/l þegar kuldabotnfall er gefið. Andfibrínleysandi lyf koma til greina sem síðasti valkostur. Við eftirfarandi aðstæður getur verið aukin hættu við meðferð með tenekteplasa og skal hún vegin á móti væntanlegum ávinningi:

- Slagbilsþrýstingur > 160 mm Hg, sjá kafla 4.3.
- Heilæðasjúkdómur.
- Nýleg blæðing í meltingar- eða þvag- og kynfærum (innan síðastliðinna 10 daga).
- Miklar líkur á blóðsega í vinstri hluta hjarta, t.d. míturlokuprengsli með gáttatífi.
- Hvers konar nýleg inndæling í vöðva sem vitað er um (innan síðastliðinna 2 daga).
- Hár aldur, þ.e. sjúklingar yfir 75 ára.
- Lítil líkamsþungi < 60 kg.
- Sjúklingar sem fá blóðþynningarlyf til inntöku: Íhuga má notkun Metalyse þegar ólíklegt er að skammtar eða tímalengd frá seinustu inntöku blóðþynningarlyfja gera áframhaldandi verkun ólíklega og þegar viðeigandi próf fyrir segavarnandi áhrifum viðkomandi lyfs sýnir engin áhrif á storkukerfið sem skipta máli klínískt (t.d. $INR \leq 1,3$ fyrir K vítamín hemla eða þegar önnur viðeigandi próf fyrir blóðþynningarlyf til inntöku eru innan eðlilegra efri marka).

Hjartsláttartruflanir

Segaeyðing í kransæðum getur valdið hjartsláttartruflunum með endurgegnflæði (reperfusion). Hjartsláttartruflanir vegna endurgegnflæðis geta leitt til hjartastopps, geta verið lífshættulegar og geta þarfnast viðtekinna meðferða við hjartsláttartruflunum. Mælt er með að sláttarglapastillandi meðferð við hægslett og/eða sleglahraðsláttarglöpum (gangráður, hjartastillir) sé tiltæk þegar tenekteplasi er gefinn.

GPIIb/IIIa blokkar

Samhliðanotkun GPIIb/IIIa blokka eykur blæðingarhættu.

Ofnæmi/Endurtekin gjöf

Ekki hefur orðið vart viðvarandi mótefnamyndunar gegn tenekteplasasameindinni eftir meðferð. Hins vegar liggur ekki fyrir markviss reynsla af endurtekinni gjöf tenekteplasa. Gæta skal varúðar þegar tenekteplasi er gefinn einstaklingum með þekkt ofnæmi (annað en bráðaofnæmisviðbrögð) fyrir virka efninu, einhverju hjálparefnanna eða gentamisíni (leifar frá framleiðsluferlinu). Komi fram bráðaofnæmi skal hætta inndælingu samstundis og hefja viðeigandi meðferð. Ekki á að endurtaka gjöf tenekteplasa í neinum tilvikum án þess að mæla fyrst blæðingarþætti (haemostatic factors) svo sem fibrínógen, plasmínógen og alfa2-andplasmín.

Börn

Ekki er mælt með notkun Metalyse handa börnum (yngri en 18 ára) þar sem ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um öryggi og verkun.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar formlegar rannsóknir á milliverkunum tenekteplasa og lyfja sem almennt eru gefin sjúklingum með brátt hjartadrep. Hins vegar leiddi greining á upplýsingum frá fleiri en 12.000 sjúklingum, sem meðhöndlaðir voru í I, II og III stigs rannsóknum, ekki í ljós neinar milliverkanir, sem hafa klíníska þýðingu, við lyf sem oft eru notuð handa sjúklingum með brátt hjartadrep og voru notuð samtímis tenekteplasa.

Lyf sem hafa áhrif á blóðstorknun/virkni blóðflagna

Lyf sem hafa áhrif á blóðstorknun og þau sem breyta virkni blóðflagna (t.d. tiklopídín, klópídógrél, heparín með lágan sameindapunga (LMWH)) geta aukið blæðingarhættu fyrir, á meðan og að lokinni tenekteplasameðferð.

Samhliðanotkun GPIIb/IIIa blokka eykur blæðingarhættu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Metalyse á meðgöngu.

Forklínískar rannsóknir á tenekteplasa hafa sýnt fram á blæðingar sem leiddu til dauða hjá kvendýrum vegna þekkrar lyfjafræðilegrar verkunar og nokkur tilvik fósturláta og uppsog fósturs (áhrif sem hafa aðeins sést eftir endurtekna skammta). Tenekteplasi er ekki talinn hafa vanskapandi áhrif (sjá kafla 5.3).

Vega skal og meta kosti meðferðarinnar á móti hugsanlegri áhættu ef hjartadrep kemur fram á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort tenekteplasi skilst út í brjóstamjólk.

Gæta skal varúðar þegar Metalyse er gefið konu með barn á brjósti og ákveða þarf hvort hætta eigi brjóstgjöf á fyrstu 24 klst. eftir gjöf Metalyse.

Frjósemi

Klínískar upplýsingar sem og forklínískar upplýsingar um frjósemi eru ekki fyrirliggjandi fyrir tenekteplasa (Metalyse).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á ekki við.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Blæðing er mjög algeng aukaverkun í tengslum við notkun tenekteplasa. Einkum er um að ræða yfirborðsblæðingar á stungustað. Flekkblæðingar (ecchymoses) eru algengar en venjulega er ekki þörf sértækrar meðhöndlunar. Greint hefur verið frá dauðsföllum og varanlegri fötlun hjá sjúklingum sem hafa fengið heilablóðfall (þar með taldri innankúpublæðingu) og aðrar alvarlegar blæðingar.

Listi yfir aukaverkanir á töfluformi

Aukaverkanir taldar upp hér á eftir eru flokkaðar eftir tíðni og líffæraflokkum. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1 sýnir tíðni aukaverkana

Líffæraflokkur	Aukaverkanir
Önæmiskerfi	
Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmisviðbrögð (þar með talið eru útbrot, ofsakláði, berkjukrampi, bjúgur í barkakýli)
Taugakerfi	
Sjaldgæfar	Innankúpublæðingar (svo sem heilablæðing, margúll í heila, heilablóðfall, heilablóðfall með blæðingarumbreytingum (haemorrhagic transformation stroke), innankúpumargúll, innanskúmsblæðing) þar með talin eru tengd einkenni svo sem svefnhöfði, málstol, lömum öðru megin (hemiparesis), krampar
Augu	
Sjaldgæfar	Augnblæðingar
Hjarta	
Sjaldgæfar	Hjartsláttartruflanir vegna endurflæðis (svo sem sláttarstöðvun, hröðuð sérslegla (idioventricular) hjartsláttartruflun, hjartsláttartruflun, aukaslög, gáttatitringur, gáttasleglarof af I. gráðu allt að gáttasleglarofi með algjöru rofi, hægláttur, hraðsláttur, sleglasláttarglöp, sleglatitringur, sleglahraðsláttur) koma fram í nánnum tengslum við meðferð með tenekteplasa
Mjög sjaldgæfar	Gollurshússblæðing
Æðar	
Mjög algengar	Blæðingar
Mjög sjaldgæfar	Segarek (segablóðreksstífla)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Algengar	Blóðnasir
Mjög sjaldgæfar	Blæðingar í lungum
Meltingarfæri	
Algengar	Blæðingar í meltingarvegi (svo sem magablæðing, blæðing úr magasári, ristilblæðing, blóðuppköst, sortusaur, munnblæðing)
Sjaldgæfar	Aftanskinublæðing (svo sem aftanskinumargúll)
Tíðni ekki þekkt	Ógleði, uppköst
Húð og undirhúð	
Algengar	Flekkblæðing
Nýru og þvaghæri	
Algengar	Blæðingar í þvag- eða kynfærum (svo sem blóð í þvagi, blæðingar í þvagrás)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar	Blæðingar á inndælingarstað, blæðingar á stungustað
Rannsóknaniðurstöður	
Mjög sjaldgæfar	Lækkaður blóðþrýstingur
Tíðni ekki þekkt	Hækkaður líkamshiti
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	
Tíðni ekki þekkt	Fitusegamyndun sem getur valdið samsvarandi afleiðingum í viðkomandi líffæri

Eins og á við um önnur segaleysandi efni hefur verið greint frá eftirfarandi atvikum í kjölfar hjartadreps og/eða segaleysandi meðferðar:

- mjög algengar: lágþrýstingur, óreglulegur hjartsláttarhraði og taktur, hjartaöng,
- algengar: endurtekin blóðþurrð, hjartabilun, hjartadrep, hjartalost, gollurshúsbólga, lungnabjúgur,
- sjaldgæfar: hjartastopp, míturlokuleki, vökvasöfnun í gollurshúsi, segamyndun í bláæðum, hjartaþrenging (cardiac tamponade), rifinn hjartavöðvi,
- mjög sjaldgæfar: lungnablóðrek.

Þessi áhrif á hjarta og æðar geta verið lífshættuleg og valdið dauða.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Við ofskömmun getur verið aukin hætta á blæðingu.

Meðferð

Í tilvikum langvarandi alvarlegra blæðinga getur þurft að íhuga uppbótarmeðferð (plasma, blóðflögur), sjá einnig kafla 4.4.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: segavarnarlyf, ensím, ATC-flokkur: B01A D11

Verkunarháttur

Tenekteplasi er raðbrigða fibrínsértækur forplasmínörvi (recombinant fibrin-specific plasminogen activator) sem er afleiða náttúrulegs t-PA með breytingum við þrjár staðsetningar á próteinbyggingunni. Hann binst fibrínhluta segans (blóðkakkarins) og breytir sértækt segabundnu forplasmíni í plasmín sem brýtur niður fibrínnetju (matrix) segans. Tenekteplasi er fibrínsértækari en náttúrulegt t-PA og verður síður óvirkur af völdum innræns hemils (PAI-1).

Lyfhrif

Eftir gjöf tenekteplasa hefur sést skammtaháð minnkun α 2-andplasmíns (hemill plasmíns í vökvafasa) og þar af leiðandi hefur sést aukin myndun plasmíns í líkamanum (systemic). Þessi niðurstaða er í samræmi við tilætluð áhrif forplasmínvirkjunar. Í samanburðarrannsóknum kom í ljós minna en 15% minnkun fibrínógens og minna en 25% minnkun forplasmíns hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með hámarksskammti af tenekteplasa (10.000 e., samsvarandi 50 mg) en alteplasi olli u.þ.b. 50% lækkun fibrínógen- og forplasmíngilda. Ekki varð vart klínískt marktækrar mótefnamyndunar eftir 30 daga.

Verkun og öryggi

Upplýsingar úr I og II stigs rannsóknum með æðamyndatöku benda til þess að tenekteplasi, gefinn í einum skammti í bláæð, sé árangursríkur við að leysa upp blóðkekki í slagæðum í tengslum við stíflufleyg hjá sjúklingum með brátt hjartadrep og er verkun skammtaháð.

ASSENT-2

Í stórra rannsókn á dauðsföllum (ASSENT-2) hjá u.þ.b. 17.000 sjúklingum kom í ljós að tenekteplasi er meðferðarjafngildur alteplasa hvað varðar lækun dánartíðni (6,2% fyrir báðar lyfjameðferðir, eftir 30 daga, efri mörk við 95% CI fyrir áhættuhlutfallið 1,124) og að notkun tenekteplasa er tengd marktækt lægri tíðni blæðinga annarra en innankúpublæðinga (26,4% á móti 28,9%, $p = 0,0003$). Þetta hefur í för með sér að marktækt minni þörf er fyrir blóðgjafir (4,3% á móti 5,5%, $p = 0,0002$). Innankúpublæðingar komu fyrir í 0,93% tilvika hjá tenekteplasa og 0,94% tilvika hjá alteplasa.

Mikil opnun kransæða (Coronary patency) og takmörkuð gögn um klínískar niðurstöður sýndu að sjúklingar með brátt hjartadrep hafa fengið árangursríka meðhöndlun meira en 6 klst. eftir að einkenni komu í ljós.

ASSENT-4

ASSENT-4 PCI rannsóknin var skipulögð til að leiða í ljós hvort árangur meðferðar hjá 4.000 sjúklingum með stórt hjartadrep sem fengu fullan skammt af tenektaþlasa samhliða stökum skammti allt að 4.000 a.e. af óþáttaðu heparíni, gefið fyrir kransæðavíkkun (primary PCI) sem framkvæmd var innan 60 til 180 mínútna, væri betri en þegar aðeins var gerð kransæðavíkkun (PCI). Rannsókninni var hætt þegar 1.667 slembiraðaðir sjúklingar höfðu verið meðhöndlaðir, fyrr en ráðgert hafði verið, vegna fleiri dauðsfalla í PCI hópnum sem fékk tenekteplasa. Tilfelli aðalendapunktsins, sambland dauðsfalla, hjartalosts eða hjartabilunar innan 90 daga, voru marktækt fleiri í hópnum sem fékk tilraunameðferð með tenekteplasa og hefðbundna kransæðavíkkun strax í kjölfarið: 18,6% (151/810) samanborið við 13,4% (110/819) í hópnum sem fór aðeins í kransæðavíkkun, $p = 0,0045$. Þessi marktæki munur milli sjúklinga varðandi fyrsta endapunkt eftir 90 daga var þá þegar til staðar á sjúkrahúsinu og eftir 30 daga.

Tölulega voru allir þættir klínískt samsetta endapunktsins hagstæðari fyrir meðferð með kransæðavíkkun einni sér: dauðsföll: 6,7% á móti 4,9% $p = 0,14$; hjartalost: 6,3% á móti 4,8% $p = 0,19$; hjartabilun: 12,0% á móti 9,2% $p = 0,06$, talið í sömu röð. Tilfelli annarra endapunkta, endurtekið hjartadrep og endurtekin æðavæðing markæðar, voru marktækt fleiri hjá hópnum sem fékk formeðferð með tenekteplasa: endurtekið hjartadrep: 6,1% á móti 3,7% $p = 0,0279$; endurtekin æðavæðing markæðar: 6,6% á móti 3,4% $p = 0,0041$. Eftirtaldar aukaverkanir komu oftast fram hjá þeim sem fengu tenekteplasa fyrir kransæðavíkkun: innankúpublæðing: 1% á móti 0% $p = 0,0037$; slag: 1,8% á móti 0% $p < 0,0001$; miklar blæðingar: 5,6% á móti 4,4% $p = 0,3118$; minniháttar blæðingar: 25,3% á móti 19,0% $p = 0,0021$; blóðgjöf: 6,2% á móti 4,2% $p = 0,0873$; skyndileg lokun æðar: 1,9% á móti 0,1% $p = 0,0001$.

STREAM rannsókn

STREAM-rannsóknin var gerð til að bera saman verkun og öryggi blóðþynningaraðferðar við hefðbundna kransæðavíkkun hjá sjúklingum með ST-hækkun vegna hjartadreps innan 3 klst. frá því að einkenni koma fram þar sem sjúklingar þola ekki kransæðavíkkun innan einnar klukkustundar frá fyrstu samskiptum við lækni. Blóðþynningin felst í snemmbúinni storkusundrandi meðferð með stökum skammti af tenekteplasa auk blóðflöguhemjandi og segaleysandi lyfjameðferðar en þar á eftir með æðamyndatöku innan 6-24 klst. eða bráðri kransæðavíkkun.

Þátttakendur í rannsókninni voru 1.892 sjúklingar sem slembiraðað var með gagnvirku raddsvörunarkerfi. Aðalendapunktur, sem er samsettur af dauðsföllum, hjartalosti, hjartabilun eða endurteknu hjartadrepi innan 30 daga, kom fram hjá 12,4% (116/939) hjá hópnum sem fékk blóðþynningarmeðferð á móti 14,3% (135/943) hjá þeim sem gengust undir kransæðavíkkun (hlutfallsleg áhætta 0,86 (0,68-1,09)).

Stakir þættir aðalendapunkts (samsetts) komu fram með eftirfarandi tíðni vegna blóðþynningarmeðferðar annars vegar og vegna kransæðavíkkunar hins vegar:

	Blóðþynningarmeðferð (n = 944)	Kransæðavíkkun (n = 948)	p
Samsettur endapunktur, dauðsföll, lost, hjartabilun, endurtekið hjartadrep	116/939 (12,4%)	135/943 (14,3%)	0,21
Allar dánarorsakir	43/939 (4,6%)	42/946 (4,4%)	0,88
Hjartalost	41/939 (4,4%)	56/944 (5,9%)	0,13
Hjartabilun	57/939 (6,1%)	72/943 (7,6%)	0,18
Endurtekið hjartadrep	23/938 (2,5%)	21/944 (2,2%)	0,74
Dauðsföll af völdum hjartasjúkdóms	31/939 (3,3%)	32/946 (3,4%)	0,92

Tíðni meiri- og minniháttar blæðinga sem ekki eru innankúpublæðingar er svipuð hjá báðum hópnum:

	Blóðþynningarmeðferð (n = 944)	Kransæðavíkkun (n = 948)	p
Meiriháttar blæðing sem er ekki innankúpublæðing	61/939 (6,5%)	45/944 (4,8%)	0,11
Minniháttar blæðing sem er ekki innankúpublæðing	205/939 (21,8%)	191/944 (20,2%)	0,40

Tíðni heildarheilaslaga og innankúpublæðinga:

	Blóðþynningarmeðferð (n = 944)	Kransæðavíkkun (n = 948)	p
Heildarheilaslög (allar gerðir)	15/939 (1,6%)	5/946 (0,5%)	0,03*
Innankúpublæðing	9/939 (0,96%)	2/946 (0,21%)	0,04**
Innankúpublæðing eftir breytingu í rannsóknaráætluninni um helmings minnkun skammta hjá sjúklingum ≥ 75 ára	4/747 (0,5%)	2/758 (0,3%)	0,45

* Tíðni hjá báðum hópnum er sú sem gera má ráð fyrir hjá sjúklingum með brátt hjartadrep (STEMI) sem fá meðferð með segaleysandi lyfjum eða kransæðavíkkun (eins og fram kom í fyrri rannsóknum).

** Tíðni hjá hópnum sem fékk blóðþynningarmeðferð er eins og gera má ráð fyrir með segaleysandi meðferð með tenekteplasa (eins og fram kom í fyrri rannsóknum).

Þegar skammtar tenekteplasa höfðu verið minnkaðir um helming hjá sjúklingum ≥ 75 ára komu engar frekari innankúpublæðingar fram (0 af 97 sjúklingum) (95% CI: 0,0-3,7) á móti 8,1% (3 af 37 sjúklingum) (95% CI: 1,7-21,9) fyrir skammtaminnkun. Öryggisbilin fyrir tíðnina hjá hópnum fyrir og eftir skammtaminnkun skarast.

Hjá sjúklingum ≥ 75 ára var tíðni tilvika aðal verkunarendapunkts (samsetts) vegna blóðþynningarmeðferðar og kransæðavíkkunar eftirfarandi: fyrir skammtaminnkun 11/37 (29,7%) (95% CI: 15,9-47,0) á móti 10/32 (31,3%) (95% CI: 16,1-50,0), eftir skammtaminnkun: 25/97 (25,8%) (95% CI: 17,4-35,7) á móti 25/88 (24,8%) (95% CI: 19,3-39,0). Öryggisbilin fyrir tíðni hópanna fyrir og eftir skammtaminnkun skarast í báðum tilvikum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog og dreifing

Tenekteplasi er raðbrigðaprótein sem virkjar forplasmín og er ætlað til gjafar í bláæð. Eftir 30 mg tenekteplasa skammt í bláæð hjá sjúklingum með brátt hjartadrep er upphafsþéttni tenekteplasa í plasma metin $6,45 \pm 3,60 \mu\text{g/ml}$ (meðaltal \pm SD). Dreifingarfasí er $31\% \pm 22\%$ til $69\% \pm 15\%$ (meðaltal \pm SD) af heildar AUC eftir gjöf skammta á bilinu 5 til 50 mg.

Upplýsingar um dreifingu í vefi fengust í rannsóknum með geislamerktum tenekteplasa í rottum. Það líffæri sem tenekteplasi dreifðist aðallega til er lifur. Ekki er vitað hvort og í hve miklum mæli tenekteplasi binst plasmapróteinum í mönnum. Meðal viðstöðutími í líkamanum er u.þ.b. 1 klst. og meðal (\pm SD) dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{ss}) er á bilinu $6,3 \pm 2$ l til 15 ± 7 l.

Umbrot

Tenekteplasi hverfur úr blóðrás með bindingu við sértæka viðtaka í lifur og brotnar síðan niður í lítil peptíð. Binding við viðtaka í lifur er samt minni en hjá náttúrulegu t-PA sem leiðir til lengri helmingunartíma.

Brotthvarf

Eftir inndælingu eins skammts af tenekteplasa í bláæð hjá sjúklingum með brátt hjartadrep hverfur mótefnavaki tenekteplasa úr plasma í tveimur fösum. Úthreinsun tenekteplasa er ekki skammtaháð við ráðlagða skammta. Upphaflegur, ríkjandi helmingunartími er $24 \pm 5,5$ (meðaltals \pm SD) mínútur sem er fimm sinnum lengri en fyrir náttúrulegt t-PA. Lokahelmingunartími er 129 ± 87 mínútur og plasmaúthreinsun er 119 ± 49 ml/mín.

Aukinn líkamspungi leiddi til í meðallagi mikillar aukningar á úthreinsun tenekteplasa og hærri aldur leiddi til smávægilegrar minnkunar á úthreinsun. Hjá konum er úthreinsun almennt minni en hjá körlum en hægt er að skýra það með almennt minni líkamspunga kvenna.

Línulegt/ólínulegt samband

Greining á línulegu sambandi sem byggð er á AUC bendir til að lyfjahvörf tenekteplasa séu ólínuleg á því skammtabili sem var rannsakað, þ.e. 5 til 50 mg.

Skert nýrna og lifrarstarfsemi

Þar sem tenekteplasi skilst út um lifur er ekki gert ráð fyrir að skert nýrnastarfsemi hafi áhrif á lyfjahvörf þess. Þetta er einnig stutt með gögnum úr dýrannsóknum. Þó hafa áhrif skertrar nýrna- og lifrarstarfsemi á lyfjahvörf tenekteplasa hjá mönnum ekki verið rannsökuð sérstaklega. Því eru engar leiðbeiningar um aðlögun á skömmtum tenekteplasa hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og verulega skerta nýrnastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Gjöf staks skammts í bláæð hjá rottum, kaninum og hundum olli aðeins skammtaháðum og afturkræfum breytingum á mælistærðum blóðstorknunar með staðbundnum blæðingum á stungustað, sem voru taldar stafa af lyfhrifum tenekteplasa. Rannsóknir á eituráhrifum eftir endurtekna skammta hjá rottum og hundum staðfestu þær niðurstöður sem að framan greinir en lengd rannsókna var takmörkuð við tvær vikur vegna myndunar mótefnis gegn tenekteplasapróteini manna, sem olli bráðaofnæmi.

Gögn um lyfjafræðilegt öryggi hjá sýnómolgus öpum sýndu fram á lækun blóðþrýstings og í kjölfarið breytingar á hjartarafriti (ECG), en þetta kom fram við skammta sem voru talsvert stærri en ráðlagðir skammtar.

Með tilliti til ábendingarinnar og gjöf staks skammts hjá mönnum voru rannsóknir á eitúrhrifum á æxlun takmarkaðar við fósturvísirannsóknir hjá kaninum, sem næmri dýrategund. Tenekteplasi olli dauða allra fóstura á miðju fósturvísisskeiðinu. Þegar tenekteplasi var gefinn um miðbik eða seinni hluta fósturvísisskeiðs varð blæðing frá leggöngum hjá unगाfullum dýrum daginn eftir að fyrsti skammtur var gefinn. Dauði fósturvísanna fylgdi eftir 1-2 daga. Upplýsingar um fósturskeiðið liggja ekki fyrir.

Ekki er búist við stökkbreytandi og krabbameinsvaldandi áhrifum af völdum raðbrigðapróteina af þessum flokki og rannsóknir á eiturveikunum á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrifum voru ekki nauðsynlegar.

Ekki kom fram staðbundin erting í blóðæð eftir inndælingu í bláæð, slagæð eða við bláæð (paravenous) eftir gjöf tilbúinnar lausnar af tenekteplasa.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Stungulyfsstofn

Argínín
Óblönduð fosfórsýra
Pólýsorbat 20
Snefilleifar frá framleiðsluferli: Gentamisín

Leysir

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Metalyse má ekki blanda saman við glúkósainnrennslislausnir.

6.3 Geymsluþol

Geymsluþol fyrir sölupakkingu

3 ár

Tilbúin lausn

Sýnt hefur verið fram á að efna- og eðlisfræðilegt geymsluþol í 24 klst. við 2-8 °C og 8 klst. við 30 °C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota blönduðu lausnina strax. Ef hún er ekki notuð strax er geymslutími og aðstæður fram að notkun á ábyrgð notanda og ættu undir venjulegum kringumstæðum ekki að vera lengri en 24 klst. við 2-8 °C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30 °C. Geymið í látið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi. Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Metalyse 8.000 einingar (40 mg), stungulyfsstofn og leysir, lausn

20 ml glerhettuglas af tegund I með húðuðum (B2-42) gráum gúmmítappa og smelluloki sem er með stungulyfsstofni. Hvert hettuglas inniheldur 40 mg af tenekteplasa.

10 ml áfyllt plastsprauta með 8 ml af leysi.

Sæft millistykki fyrir hettuglas.

Metalyse 10.000 einingar (50 mg), stungulyfsstofn og leysir, lausn

20 ml glerhettuglas af tegund I með húðuðum (B2-42) gráum gúmmítappa og smelluloki sem er með stungulyfsstofni. Hvert hettuglas inniheldur 50 mg af tenekteplasa.

10 ml áfyllt plastsprauta með 10 ml af leysi.

Sæft millistykki fyrir hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Metalyse á að blanda með því að bæta öllum leysinum úr áfylltu sprautunni í hettuglasið sem inniheldur stungulyfsstofninn, lausnina.

1. Tryggið að valin sé hæfileg stærð af hettuglasi miðað við líkamspunga sjúklingsins.

Líkamspungi sjúklings, þyngdarflokkar (kg)	Magn af tilbúinni lausn (ml)	Tenekteplasi (e.)	Tenekteplasi (mg)
< 60	6	6.000	30
≥ 60 til < 70	7	7.000	35
≥ 70 til < 80	8	8.000	40
≥ 80 til < 90	9	9.000	45
≥ 90	10	10.000	50

2. Gangið úr skugga um að lokið á hettuglasinu sé enn óskemmt.
3. Fjarlægjið smellulokið af hettuglasinu.
4. Opnið efsta hluta millistykkisins fyrir hettuglasið. Fjarlægjið lokið af enda áfylltu sprautunnar með leysinum. Skrúfið síðan áfyllta sprautuna strax fast á millistykkið fyrir hettuglasið og stingið broddi millistykkisins í gegnum miðjan tappa hettuglassins.
5. Bætið leysinum í hettuglasið með því að þrýsta sprautustimplinum hægt niður til að forðast froðumyndun.
6. Haldið sprautunni áfastri við millistykkið fyrir hettuglasið og blandið með því að snúa varlega í hringi.
7. Tilbúið stungulyfið, lausnin verður litlaus til fölgul, tær lausn. Aðeins má nota tæra lausn, án agna.
8. Rétt áður en lausnin er gefin skal hvolfa hettuglasinu með áfastri sprautunni, svo að sprautan sé neðan við hettuglasið.
9. Dragið hæfilegt magn af tilbúinni lausn af Metalyse upp í sprautuna, miðað við þyngd sjúklings.
10. Skrúfið sprautuna af millistykkinu.
11. Innrennisslöngu (intravenous line) sem fyrir er má nota til að gefa Metalyse en aðeins í natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn. Ekki má blanda neinu öðru lyfi í stungulyfið.
12. Metalyse á að gefa sjúklingi í bláæð á u.þ.b. 10 sekúndum. Ekki má gefa lyfið í slöngu með glúkósa þar sem Metalyse má ekki blandast glúkósalausn.
13. Skola skal slönguna eftir inndælingu Metalyse til að tryggja rétta gjöf lyfsins.
14. Allri tilbúinni afgangslausn skal farga.

Einnig er hægt að nota nál til blöndunar lyfsins í stað meðfylgjandi millistykkis.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Metalyse 8.000 einingar (40 mg), stungulyfsstofn og leysir, lausn

EU/1/00/169/005

Metalyse 10.000 einingar (50 mg), stungulyfsstofn og leysir, lausn

EU/1/00/169/006

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. febrúar 2001
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. febrúar 2006.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>

1. HEITI LYFS

Metalyse 5.000 einingar (25 mg), stungulyfsstofn, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Metalyse 5.000 einingar (25 mg), stungulyfsstofn, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 5.000 einingar (25 mg) af tenekteplasa.

Tilbúin lausn inniheldur 1.000 einingar (5 mg) af tenekteplasa í ml.

Virgni tenekteplasa er gefin upp í einingum (e.) sem eru ekki sambærilegar einingum annarra segaleysandi lyfja, því að notaður er tilvísunarstaðall sem er sértækur fyrir tenekteplasa.

Tenekteplasi er fibrínsértækur forplasmínörvi (fibrin-specific plasminogen activator) framleiddur í frumulínu úr eggjastokkafrumum kínahamstra með raðbrigða DNA tækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn, lausn.

Duftið er hvítt til beinhvítt að lit.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Metalyse er ætlað fullorðnum til segaleysandi meðferðar á bráðu blóðþurrðarslagi (acute ischaemic stroke, AIS) innan 4,5 klst. frá því að sjúklingurinn var síðast án einkenna og eftir að innankúpublæðing hefur verið útilokuð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Metalyse skal eingöngu ávísað af læknum með reynslu af meðferð tauga- og æðasjúkdóma og segaleysandi meðferða, sem hafa aðstöðu til að fylgjast með slíkri meðferð, sjá kafla 4.4.

Hefja þarf meðferð með Metalyse eins fljótt og hægt er og eigi síðar en 4,5 klst. frá því að sjúklingurinn var síðast án einkenna og eftir að innankúpublæðing hefur verið útilokuð með viðeigandi myndgreiningaraðferðum, sjá kafla 4.4. Meðferðaráhrifin eru tímaháð, þannig eykur það líkurnar á hagstæðri útkomu ef meðferðin er veitt snemma.

Velja skal viðeigandi lyfjaform og styrkleika af tenekteplasa vandlega og í samræmi við ábendinguna. Tenekteplasi 25 mg er einungis ætlað til notkunar við bráðu blóðþurrðarslagi.

Metalyse skal gefið í samræmi við líkamspunga og stakur skammtur er að hámarki 5.000 einingar (25 mg af tenekteplasa) við ábendingunni brátt blóðþurrðarslag.

Meta skal vandlega ávinning og áhættu af meðferð með tenekteplasa hjá sjúklingum sem vega 50 kg eða minna þar sem takmörkuð gögn liggja fyrir.

Nauðsynlegt magn til að gefa réttan heildarskammt má finna í eftirfarandi töflu:

Líkamsþungi sjúklings, (kg)	Tenekteplasi (e.)	Tenekteplasi (mg)	Magn af tilbúinni lausn (ml)
< 60	3.000	15,0	3,0
≥ 60 til < 70	3.500	17,5	3,5
≥ 70 til < 80	4.000	20,0	4,0
≥ 80 til < 90	4.500	22,5	4,5
≥ 90	5.000	25,0	5,0

Um frekari upplýsingar sjá kafla 6.6: Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Aldraðir (> 80 ára)

Metalyse á að nota með varúð hjá öldruðum (> 80 ára) vegna aukinnar blæðingarhættu (sjá upplýsingar um blæðingar í kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Metalyse hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Viðbótarmeðferð

Öryggi og verkun þessarar meðferðaráætlunar með samhliðagjöf heparíns eða hemla á samloðun blóðflagna eins og asetýlsalisýlsýru á fyrstu 24 klst. eftir meðferð með Metalyse hafa ekki verið nægjanlega rannsökuð. Því skal forðast gjöf heparíns í bláæð eða hemla á samloðun blóðflagna eins og asetýlsalisýlsýru á fyrstu 24 klst. eftir meðferð með Metalyse vegna aukinnar hættu á blæðingum. Ef heparín er nauðsynlegt við öðrum ábendingum á skammturinn ekki að fara yfir 10.000 a.e. á dag, gefinn undir húð.

Lyfjagjöf

Blönduðu lausnina á að gefa í bláæð og nota tafarlaust. Uppleyst er lausnin tær og litlaus til örlítið gul lausn.

Nauðsynlegan skammt á að gefa sem einn skammt (bolus) í bláæð á u.þ.b. 5 til 10 sekúndum.

Hettuglös með 40 mg og 50 mg af tenekteplasa eru ekki ætluð til notkunar við bráðu blóðþurrðarslagi. Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða fyrir gentamisíni (snefilleifar úr framleiðsluferlinu).

Auk þess eru eftirfarandi aðstæður frábending fyrir notkun Metalyse vegna þess að segaleysandi meðferð tengist aukinni blæðingarhættu:

- Marktæk blæðingarröskun er þegar fyrir hendi eða á síðastliðnum 6 mánuðum.
- Sjúklingar sem hafa fengið árangursríka blóðþynningu (t.d. INR > 1,3) (sjá „Blæðingar“ í kafla 4.4).
- Þekkt saga eða grunur um innankúpublæðingu.
- Einkenni sem benda til innanskúmsblæðingar, jafnvel þótt tölvusneiðmynd sé eðlileg.
- Alvarlegt slag samkvæmt klínísku mati (t.d. NIHSS > 25) og/eða viðeigandi myndgreiningaraðferðum.
- Brátt blóðþurrðarslag án heftandi taugafræðilegrar skerðingar eða ört batnandi einkenni áður en inndælingin er hafin.
- Saga um skaða í miðtaugakerfi (þ.e. æxli, slagæðagúlpur, aðgerð innan höfuðkúpu eða mænuaðgerð).
- Þekkt blæðingarhneigð.

- Alvarlegur ómeðhöndlaður slagæðaháþrýstingur.
- Meiriháttar skurðaðgerð, vefsýnataka úr starfrænum hluta líffæris (parenchymal organ) eða marktækir áverkar á síðustu 2 mánuðum.
- Nýlegur áverki á höfði eða höfuðkúpu.
- Endurlífgun hjarta og lungna (> 2 mínútur) á síðastliðnum tveimur vikum.
- Bráð gollurhússbólga og/eða meðalbráð hjartaþelsbólga.
- Bráð brisbólga.
- Alvarlega skert lifrarstarfsemi, þar með talin lifrabilun, skorpulífur, portæðarháþrýstingur (vélindisæðahnútar) og virk lifrabólga.
- Virkt ætissár.
- Slagæðargúlpur og þekktur slagæða-/bláæðagalli.
- Æxli með aukinni blæðingarhættu.
- Einkenni blóðþurrðarkasts sem byrja meira en 4,5 klst. fyrir inndælingu eða einkenni þar sem upphafstími er ekki þekktur og gætu hafa hafist fyrir meira en 4,5 klst. síðan.
- Flog í upphafi heilablóðfalls.
- Gjöf heparíns á síðastliðnum 48 klst. og tromboplastíntími lengri en eðlileg efri mörk á rannsóknarstofu.
- Sjúklingar með sögu um fyrra heilablóðfall og með samhliða sykursýki.
- Fyrra heilablóðfall á síðastliðnum 3 mánuðum.
- Fjöldi blóðflagna undir 100.000/mm³.
- Slagbilsþrýstingur > 185 mmHg eða þanbilsþrýstingur > 110 mmHg eða óvægin meðferð (lyfjameðferð í bláæð) nauðsynleg til að lækka blóðþrýsting í þessi mörk.
- Blóðsykur < 50 mg/dl eða > 400 mg/dl (< 2,8 mM eða > 22,2 mM).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal vöruheiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Segaleysandi meðferð krefst fullnægjandi eftirlits. Metalyse á einungis að nota með aðkomu og eftirfylgni lækna sem hafa þjálfun og reynslu af meðferð tauga- og æðasjúkdóma og segaleysandi meðferða sem hafa aðstöðu til að fylgjast með slíkri meðferð. Til að sannreyna ábendingu fyrir meðferð má íhuga aðferðir til fjargreiningar eftir því sem við á, sjá kafla 4.1 og 4.2.

Blæðingar

Algengasti fylgikvilli sem kemur fram meðan á meðferð með tenekteplasa stendur er blæðing. Samhliðanotkun annarra virkra efna sem hafa áhrif á blóðstorkun eða starfsemi blóðflagna (t.d. heparíns) getur aukið á blæðingu, sjá kafla 4.2 og 4.3. Þar sem fibrín er sundrað við tenekteplasa meðferð getur orðið blæðing frá nýlegum stungustöðum. Við segaleysandi meðferð þarf því að gæta vel að öllum hugsanlegum stöðum þar sem blæðingar geta orðið (þar með talið íkomustöðum holleggja, stungustöðum á blá- eða slagæðum, tilskurðum og nálarástungustöðum). Forðast skal notkun stífra holleggja sem og inndælingu í vöðva og meðhöndlun sjúklings umfram það sem nauðsynlegt er meðan á meðferð með tenekteplasa stendur.

Verði alvarleg blæðing, einkum heilablæðing, skal samtímis heparínmeðferð strax hætt. Íhuga skal gjöf prótamíns, ef heparín hefur verið gefið á síðustu fjórum klst. áður en blæðing hófst. Hjá þeim fáu sjúklingum sem ekki svara þessum verndandi aðgerðum getur gjöf blóðhluta (transfusion products) verið nauðsynleg. Íhuga skal gjöf á kuldabotnfalli (cryoprecipitate), fersku frosnu plasma og blóðflögum og endurmeta klínískt ástand og gera rannsóknir eftir hverja gjöf. Æskilegt er að markgildi fibrínógens sé 1 g/l þegar kuldabotnfall er gefið. Andfibrínleysandi lyf koma til greina sem síðasti valkostur.

Við eftirfarandi aðstæður getur verið aukin hætta við meðferð með tenekteplasa og skal hún vegin á móti væntanlegum ávinningi:

- Nýleg inndæling í vöðva eða nýlegir minniháttar áverkar, svo sem eftir stungu í stórar æðar eða hjartahnoð við endurlífgun.
- Aðstæður með aukinni blæðingarhættu sem ekki er minnst á í kafla 4.3.
- Lítil líkamspungi < 60 kg.
- Sjúklingar sem fá blóðþynningarlyf til inntöku: Íhuga má notkun Metalyse þegar viðeigandi próf sýnir engin áhrif á storkukerfið sem skipta máli klínískt (t.d. INR \leq 1,3 fyrir K vítamín hemla eða þegar önnur viðeigandi próf fyrir blóðþynningarlyf til inntöku eru innan eðlilegra efri marka), sjá kafla 4.3.

Heilablæðing er aðalaukaverkunin við meðferð á bráðu blóðþurrðarslagi (allt að 19% sjúklinga án aukningar á heildarsjúkdóms- eða dánartíðni).

Hætta á innankúpublæðingum hjá sjúklingum með brátt blóðþurrðarslag getur aukist við notkun Metalyse.

Þetta á einkum við í eftirfarandi tilvikum:

- allar aðstæður sem fela í sér mikla hættu á blæðingum, þ.m.t. þær sem taldar eru upp í kafla 4.3
- langur tími fram að meðferð frá því að sjúklingurinn sást síðast án einkenna. Því má ekki seinka gjöf Metalyse
- sjúklingar sem fá forlyfjagjöf með asetýlsalisýlsýru geta verið í aukinni hættu á heilablæðingu, einkum ef Metalyse meðferð seinkar
- aldraðir sjúklingar (eldri en 80 ára) geta haft nokkuð lakari útkomu samanborið við yngri sjúklinga, óháð meðferð, og geta verið í aukinni hættu á heilablæðingu eftir segaleysandi meðferð. Almenn séð er hlutfall ávinnings og áhættu af segaeyðingu hjá öldruðum sjúklingum enn jákvætt. Meta skal segaeyðingu hjá sjúklingum með brátt blóðþurrðarslag á grundvelli ávinnings og áhættu hjá hverjum og einum

Hefja þarf meðferð eigi síðar en 4,5 klst. frá því að sjúklingurinn sást síðast án einkenna vegna óhagstæðs hlutfalls ávinnings og áhættu, sem byggir einkum á eftirfarandi:

- jákvæð meðferðaráhrif minnka með tímanum
- dánartíðnin eykst, einkum hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með asetýlsalisýlsýru
- aukin hætta á blæðingum með einkennum.

Eftirlit með blóðþrýstingi

Nauðsynlegt er að hafa eftirlit með blóðþrýstingi í allt að 24 klst. eftir meðferð með tenekteplasa. Ráðlagt er að veita blóðþrýstingslækkandi meðferð í bláæð ef slagbilsþrýstingur > 180 mmHg eða þanbilsþrýstingur > 105 mmHg.

Sérstakir sjúklingahópar með lægra hlutfall ávinnings og áhættu

Hlutfall ávinnings og áhættu er talið óhagstæðara hjá sjúklingum sem hafa fengið heilablóðfall eða hjá þeim sem eru með þekkta ómeðhöndlaða sykursýki, en er samt sem áður jákvætt hjá þessum sjúklingum.

Hjá sjúklingum með heilablóðfall minnka líkurnar á hagstæðri útkomu eftir því sem lengri tími líður frá fyrstu einkennum fram að segaleysandi meðferð, með hækkandi aldri, auknum alvarleika heilablóðfalls og hækkuðum blóðsykri við innlögn, en líkurnar á verulegri fötlun og dauðsfalli eða innankúpublæðingu með einkennum aukast, óháð meðferð.

Heilabjúgur

Endurflæði á blóðþurrðarsvæðinu getur orsakað heilabjúg á stíflufleygssvæðinu.

Ofnæmi/Endurtekin gjöf

Ónæmismiðluð ofnæmisviðbrögð sem tengjast gjöf Metalyse geta orsakast af virka efni tenekteplasa, gentamisíni (leifar frá framleiðsluferlinu) eða einhverju hjálparefnanna, sjá kafla 4.3 og 6.1.

Ekki hefur orðið vart viðvarandi mótefnamyndunar gegn tenekteplasasameindinni eftir meðferð. Hins vegar liggur ekki fyrir markviss reynsla af endurtekinni gjöf tenekteplasa. Einnig er hætt á ofnæmisviðbrögðum vegna verkunarháttar sem ekki er ónæmistengdur.

Ofsabjúgur er algengasta ofnæmisviðbragðið sem tilkynnt hefur verið um við notkun Metalyse. Þessi hættu getur aukist við ábendinguna brátt blóðþurrðarslag og/eða með samhliðameðferð með ACE-hemlum. Hafa skal eftirlit með sjúklingum sem fá meðferð með Metalyse með tilliti til ofsabjúgs meðan á gjöf stendur og í allt að 24 klst. eftir að gjöf lýkur. Ef veruleg ofnæmisviðbrögð (t.d. ofsabjúgur) koma fyrir, skal tafarlaust hefja viðeigandi meðferð. Meðferðin getur m.a. falið í sér barkaþræðingu.

Börn

Upplýsingar um öryggi og verkun hjá börnum yngri en 18 ára eru ekki tiltækar fyrir Metalyse. Því er ekki mælt með notkun Metalyse handa börnum yngri en 18 ára.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar formlegar rannsóknir á milliverkunum Metalyse og lyfja sem almennt eru gefin sjúklingum með brátt blóðþurrðarslag.

Lyf sem hafa áhrif á blóðstorknun/virkni blóðflagna

Lyf sem hafa áhrif á blóðstorknun og þau sem breyta virkni blóðflagna geta aukið blæðingarhættu fyrir, á meðan og að lokinni tenekteplasameðferð og skal forðast á fyrstu 24 klst. eftir meðferð við bráðu blóðþurrðarslag, sjá kafla 4.3.

ACE-hemlar

Meðferð með ACE-hemlum samhliða getur aukið hættu á ofnæmisviðbrögðum, sjá kafla 4.4.

Birtar fræðilegar rannsóknir með slembivali sem tóku til meira en 2.000 sjúklinga sem fengu meðferð með tenekteplasa sýndu engar klínískt mikilvægar milliverkanir við önnur lyf sem almennt eru notuð hjá sjúklingum með brátt blóðþurrðarslag.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Metalyse á meðgöngu. Forklínískar rannsóknir á tenekteplasa hafa sýnt fram á blæðingar sem leiddu til dauða hjá kvendýrum vegna þekktrar lyfjafræðilegrar verkunar og nokkur tilvik fösturláta og uppsog fösturs (áhrif sem hafa aðeins sést eftir endurtekna skammta). Tenekteplasi er ekki talinn hafa vanskapandi áhrif (sjá kafla 5.3).

Vega skal og meta kosti meðferðarinnar á móti hugsanlegri áhættu á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort tenekteplasi skilst út í brjóstamjólk.

Gæta skal varúðar þegar Metalyse er gefið konu með barn á brjósti og ákveða þarf hvort hætta eigi brjóstagjöf á fyrstu 24 klst. eftir gjöf Metalyse.

Frjósemi

Klínískar upplýsingar sem og forklínískar upplýsingar um frjósemi eru ekki fyrirbyggjandi fyrir tenekteplasa (Metalyse).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á ekki við.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Blæðing er algengasta aukaverkunin í tengslum við notkun tenekteplasa. Blæðingin getur verið yfirborðsblæðing á stungustað eða innvortis blæðing á hvaða stað eða líkamsholi sem er.

Greint hefur verið frá dauðsföllum og varanlegri fötlun hjá sjúklingum sem hafa fengið blæðingar.

Listi yfir aukaverkanir á töfluformi

Aukaverkanir taldar upp hér á eftir eru flokkaðar eftir tíðni og líffæraflokkum. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Fyrir utan tilvik hjartsláttartruflana vegna endurflæðis sem aukaverkun við ábendingunni brátt hjartadrep og tíðni innankúpublæðingar sem aukaverkun við ábendingunni brátt blóðþurrðarslag er engin lækisfræðileg ástæða til að ætla að öryggi Metalyse við ábendingunni brátt blóðþurrðarslag sé frábrugðið því sem við á um ábendinguna brátt hjartadrep.

Tafla 1 sýnir tíðni aukaverkana

Líffæraflokkur	Aukaverkanir
Ónæmiskerfi	
Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmisviðbrögð (þar með talið eru útbrot, ofsakláði, berkjukrampi, bjúgur í barkakýli)
Taugakerfi	
Mjög algengar	Innankúpublæðingar (svo sem heilablæðing, margúll í heila, heilablóðfall, heilablóðfall með blæðingarumbreytingum (haemorrhagic transformation stroke), innankúpumargúll, innanskúmsblæðing) þar með talin eru tengd einkenni svo sem svefnhöfgi, málstol, lömum öðru megin (hemiparesis), krampar
Augu	
Sjaldgæfar	Augnblæðingar
Hjarta	
Mjög sjaldgæfar	Gollurshússblæðing
Æðar	
Mjög algengar	Blæðingar
Mjög sjaldgæfar	Segarek (segablóðreksstífla)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Algengar	Blóðnasir
Mjög sjaldgæfar	Blæðingar í lungum
Meltingarfæri	
Algengar	Blæðingar í meltingarvegi (svo sem magablæðing, blæðing úr magasári, ristilblæðing, blóðuppköst, sortusaur, munnblæðing)
Sjaldgæfar	Aftanskinublæðing (svo sem aftanskinumargúll)
Tíðni ekki þekkt	Ógleði, uppköst
Húð og undirhúð	
Algengar	Flekkblæðing
Nýru og þvaggfæri	
Algengar	Blæðingar í þvagg- eða kynfærum (svo sem blóð í þvaggi, blæðingar í þvagrás)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar	Blæðingar á inndælingarstað, blæðingar á stungustað
Rannsóknaniðurstöður	
Mjög sjaldgæfar	Lækkaður blóðþrýstingur
Tíðni ekki þekkt	Hækkaður líkamshiti
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	
Tíðni ekki þekkt	Fitusegamyndun sem getur valdið samsvarandi afleiðingum í viðkomandi líffæri
Skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir	
Tíðni ekki þekkt	Blóðgjöf

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Við ofskömmtnun getur verið aukin hætta á blæðingu.

Meðferð

Í tilvikum langvarandi alvarlegra blæðinga getur þurft að íhuga uppþótarmeðferð (plasma, blóðflögur), sjá einnig kafla 4.4.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: segavarnarlyf, ensím, ATC-flokkur: B01A D11

Verkunarháttur

Tenekteplasi er raðbrigða fibrínsértækur forplasmínörvi (recombinant fibrin-specific plasminogen activator) sem er afleiða náttúrulegs t-PA með breytingum við þrjár staðsetningar á próteinbyggingunni. Hann binst fibrínhluta segans (blóðkakkarins) og breytir sértækt segabundnu forplasmíni í plasmín sem brýtur niður fibrínetju (matrix) segans. Tenekteplasi er fibrínsértækari en náttúrulegt t-PA og verður síður óvirkur af völdum innræns hemils (PAI-1).

Lyfhrif

Eftir gjöf tenekteplasa hefur sést skammtaháð minnkun α 2-andplasmíns (hemill plasmíns í vökvafasa) og þar af leiðandi hefur sést aukin myndun plasmíns í líkamanum (systemic). Þessi niðurstaða er í samræmi við tilætluð áhrif forplasmínvirkjunar. Í samanburðarrannsóknum kom í ljós minna en 15% minnkun fibrínógens og minna en 25% minnkun forplasmíns hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með hámarksskammti af tenekteplasa (10.000 e., samsvarandi 50 mg) en alteplasi olli u.þ.b. 50% lækkun fibrínógen- og forplasmíngilda. Ekki varð vart klínískt marktækrar mótefnamyndunar eftir 30 daga.

Verkun og öryggi

AcT-rannsóknin

Rannsóknin þar sem alteplasi var borinn saman við tenekteplasa (Alteplase Compared to Tenecteplase, AcT) var sniðin sem hagnýt, framskyggn, slembiröðuð, opin samanburðarrannsókn byggð á skrá, með blinduðu endapunktsmati á gjöf tenekteplasa í bláæð samanborið við gjöf alteplasa í bláæð til að sýna fram á að verkun tenekteplasa sé ekki lakari (non-inferior) en verkun alteplasa hjá sjúklingum með brátt blóðþurrðarslag þar sem innan við 4,5 klst. eru liðnar frá því að þeir sáust síðast án einkenna, en eru annars hæfir til segaeýðingar í bláæð samkvæmt gildandi leiðbeiningum. Aðalniðurstaða rannsóknarinnar náðist, sem sýndi verkun sem ekki var lakari fyrir tenekteplasa 0,25 mg/kg (hámark 25 mg) samanborið við alteplasa 0,9 mg/kg (hámark 90 mg): 296 (36,9%) af 802 sjúklingum í tenekteplasa hópnum og 266 (34,8%) af 765 í alteplasa hópnum voru með mRS-skorin 0-1 eftir 90-120 daga (óleiðréttur áhættumunur 2,1% [95% CI -2,6 til 6,9]). Niðurstöður voru svipaðar hjá breyttu rannsóknarþýði (modified intention-to-treat, mITT) og breyttu þýði samkvæmt rannsóknaráætlun (modified per protocol, mPP).

Lykilniðurstöður fyrir öryggi voru heilablæðing með einkennum, ofsabjúgur í munn og tungu og utankúpublæðing sem krafðist blóðgjafar, sem öll komu fyrir innan 24 klst. frá segaleysandi meðferð, og 90 daga dánartíðni af öllum orsökum.

Enginn marktækur munur var á tíðni 24 klst. heilablæðingar með einkennum. Tíðni innankúpublæðinga samkvæmt myndgreiningu (með blinduðu mati á stöðu einkenna og ákvörðun meðferðar) sýndi engan mun á milli hópanna tveggja, og tíðni margúls í starfsvef (parenchymal hematoma) af tegund 2 (þ.e. margúll nær yfir $\geq 30\%$ af fleygdrepi með augljósum massaáhrifum) var sambærileg við tíðni heilablæðingar með einkennum sem fram kom í rannsókninni. Enginn marktækur munur var á 90 daga dánartíðni 90 dögum frá meðferð. Tilvik ofsabjúgs í munn og tungu og

útæðablæðingar sem krafðist blóðgjafar voru mjög sjaldgæf og svipuð í báðum hópum (sjá töflu 2).

Tafla 2. Tíðni lykilniðurstaðna fyrir öryggi í tenekteplasa og alteplasa hópnum.

	Tenekteplasa hópur	Alteplasa hópur	Áhættumunur (95% CI)
24 klst. heilablæðing með einkennum	27/800 (3,4%)	24/763 (3,2%)	0,2 (-1,5 til 2,0)
Innankúpublæðing samkvæmt myndgreiningu	154/800 (19,3%)	157/763 (20,6%)	-1,3 (-5,3 til 2,6)
Utankúpublæðing sem krefst blóðgjafar	6/800 (0,8%)	6/763 (0,8%)	0,0 (-0,9 til 0,8)
Dauðsfall innan 90 daga frá slembivali (n = 1.554)	122/796 (15,3%)	117/758 (15,4%)	-0,1 (-3,7 til 3,5)
Ofsabjúgur í munn og tungu	9/800 (1,1%)	9/763 (1,2%)	-0,1 (-1,1 til 1,0)
Margúll í starfsvef af tegund 2 (margúll nær yfir ≥ 30% af fleygdrepi með augljósum massaáhrifum)	21/800 (2,6%)	18/763 (2,4%)	0,3 (-1,3 til 1,8)

EXTEND-IA TNK rannsóknin

EXTEND-IA TNK var gerð til að meta hvort verkun tenekteplasa væri lakari (non-inferior) en verkun alteplasa við að ná fram endurflæði við fyrstu æðamyndatöku þegar lyfið var gefið innan 4,5 klst. frá upphafi blóðþurrðarslags hjá sjúklingum sem ætlað er að gangast undir innanæðameðferð (endovascular therapy).

Sjúklingar með blóðþurrðarslag sem voru með stíflun í innri hálsslagæð, slagæð í heilabotni eða miðheila og sem voru hæfir til að gangast undir seganám var slembiraðað til að fá tenekteplasa 0,25 mg/kg eða alteplasa 0,9 mg/kg innan 4,5 klst. frá því að einkenni komu fyrst fram. Í hvorum meðferðarhópi var 101 sjúklingur. Aðalniðurstaðan var endurflæði á meira en 50% af viðkomandi blóðþurrðarsvæði eða fjarvera fjarlægjanlegs sega við fyrsta mat með æðamyndatöku. Metið var hvort verkun tenekteplasa væri lakari og í kjölfarið voru yfirburðir (superiority) metnir.

Aðalniðurstaðan kom fram hjá 22% sjúklinga sem fengu tenekteplasa samanborið við 10% þeirra sem fengu alteplasa (tíðnimunur, 12%; 95% CI 2, 21; tíðnihlutfall, 2,2; 95% CI 1,1; 4,4).

Aukaniðurstöður voru m.a. mRS-skor eftir 90 daga. Hlutfall mRS 0-1 eftir 90 daga var 51% fyrir tenekteplasa hópinn og 43% fyrir alteplasa hópinn (leiðrétt nýgengistíðnihlutfall 1,2; 95% CI 0,9 til 1,6).

Síðkomin heilablæðing (secondary Intracerebral Hemorrhage, sICH) kom fram hjá 1% sjúklinga í hvorum hópi. Alls urðu 10 dauðsföll (10%) í tenekteplasa hópnum og 18 (18%) í alteplasa hópnum, sem var ekki marktækt í fyrirfram tilgreindu lógístísku aðhvarfsgreiningunni. Flest dauðsföllin tengdust versnun á alvarlegu heilablóðfalli (9 í tenekteplasa hópnum og 14 í alteplasa hópnum). Sýnt var fram á að öryggi tenekteplasa 0,25 mg/kg væri sambærilegt við öryggi alteplasa 0,9 mg/kg.

Í nokkrum rannsóknum án inngripa var gerður samanburður á verkun tenekteplasa (0,25 mg/kg) og alteplasa (0,9 mg/kg) við bráðu blóðþurrðaslagi með eða án stíflunar í stórum æðum innan 4,5 klst. frá því að einkenni komu fyrst fram. Í þessum áhorfsrannsóknum var greint frá leiðréttu mati (eða samsvarandi tilhneigingarskori), þær tóku til > 2.900 sjúklinga með brátt blóðþurrðarslag (úr rannsóknum þar sem meira en 100 sjúklingar fengu meðferð með tenekteplasa), og greint var frá því að öryggi og verkun tenekteplasa væri viðvarandi svipað samanborið við gjöf alteplasa.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög og dreifing

Tenekteplasi er raðbrigðaprótein sem virkjar forplasmín og er ætlað til gjafar í bláæð. Eftir 30 mg tenekteplasa skammt í bláæð hjá sjúklingum með brátt hjartadrep er upphafsþéttni tenekteplasa í plasma metin $6,45 \pm 3,60 \mu\text{g/ml}$ (meðaltal \pm SD). Dreifingarfasir er $31\% \pm 22\%$ til $69\% \pm 15\%$ (meðaltal \pm SD) af heildar AUC eftir gjöf skammta á bilinu 5 til 50 mg.

Upplýsingar um dreifingu í vefi fengust í rannsóknum með geislamerktum tenekteplasa í rottum. Það líffæri sem tenekteplasi dreifðist aðallega til er lifur. Ekki er vitað hvort og í hve miklum mæli tenekteplasi binst plasmapróteinum í mönnum. Meðal viðstöðutími í líkamanum er u.þ.b. 1 klst. og meðal (\pm SD) dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{ss}) er á bilinu $6,3 \pm 2$ l til 15 ± 7 l.

Umbrot

Tenekteplasi hverfur úr blóðrás með bindingu við sértæka viðtaka í lifur og brotnar síðan niður í lítil peptíð. Binding við viðtaka í lifur er samt minni en hjá náttúrulegu t-PA sem leiðir til lengri helmingunartíma.

Brotthvarf

Eftir inndælingu eins skammts af tenekteplasa í bláæð hjá sjúklingum með brátt hjartadrep hverfur mótefnavaki tenekteplasa úr plasma í tveimur fösum. Úthreinsun tenekteplasa er ekki skammtaháð við ráðlagða skammta. Upphaflegur, ríkjandi helmingunartími er $24 \pm 5,5$ (meðaltals \pm SD) mínútur sem er fimm sinnum lengri en fyrir náttúrulegt t-PA. Lokahelmingunartími er 129 ± 87 mínútur og plasmaúthreinsun er 119 ± 49 ml/mín.

Aukinn líkamspungi leiddi til í meðallagi mikillar aukningar á úthreinsun tenekteplasa og hærri aldur leiddi til smávægilegrar minnkunar á úthreinsun. Hjá konum er úthreinsun almennt minni en hjá körlum en hægt er að skýra það með almennt minni líkamspunga kvenna.

Línulegt/ólínulegt samband

Greining á línulegu sambandi sem byggð er á AUC bendir til að lyfjahvörf tenekteplasa séu ólínuleg á því skammtabili sem var rannsakað, þ.e. 5 til 50 mg.

Skert nýrna og lifrarstarfsemi

Þar sem tenekteplasi skilst út um lifur er ekki gert ráð fyrir að skert nýrnastarfsemi hafi áhrif á lyfjahvörf þess. Þetta er einnig stutt með gögnum úr dýraránnsóknunum. Þó hafa áhrif skertrar nýrna- og lifrarstarfsemi á lyfjahvörf tenekteplasa hjá mönnum ekki verið rannsökuð sérstaklega. Því eru engar leiðbeiningar um aðlögun á skömmtum tenekteplasa hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og verulega skerta nýrnastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Gjöf staks skammts í bláæð hjá rottum, kaninum og hundum olli aðeins skammtaháðum og afturkræfum breytingum á mælistærðum blóðstorknunar með staðbundnum blæðingum á stungustað, sem voru taldar stafa af lyfhrifum tenekteplasa. Rannsóknir á eituráhrifum eftir endurtekna skammta hjá rottum og hundum staðfestu þær niðurstöður sem að framan greinir en lengd rannsókna var takmörkuð við tvær vikur vegna myndunar mótefnis gegn tenekteplasapróteini manna, sem olli bráðaofnæmi.

Gögn um lyfjafræðilegt öryggi hjá sýnómolgus öpum sýndu fram á lækun blóðþrýstings og í kjölfarið breytingar á hjartarafriti (ECG), en þetta kom fram við skammta sem voru talsvert stærri en ráðlagðir skammtar.

Með tilliti til ábendingarinnar og gjöf staks skammts hjá mönnum voru rannsóknir á eituráhrifum á æxlun takmarkaðar við fósturvísissóknir hjá kaninum, sem næmri dýrategund. Tenekteplasi olli dauða allra fóstura á miðju fósturvísisskeiðinu. Þegar tenekteplasi var gefinn um miðbik eða seinni hluta fósturvísisskeiðs varð blæðing frá leggöngum hjá unगाfullum dýrum daginn eftir að fyrsti skammtur var gefinn. Dauði fósturvísanna fylgdi eftir 1-2 daga. Upplýsingar um fósturskeiðið liggja ekki fyrir.

Ekki er búist við stökkbreytandi og krabbameinsvaldandi áhrifum af völdum raðbrigðapróteina af þessum flokki og rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrifum voru ekki nauðsynlegar.

Ekki kom fram staðbundin erting í blóðæð eftir inndælingu í bláæð, slagæð eða við bláæð (paravenous) eftir gjöf tilbúinnar lausnar af tenekteplasa.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Argínín
Óblönduð fosfórsýra
Pólýsorbit 20
Snefilleifar frá framleiðsluferli: Gentamisín

6.2 Ósamrýmanleiki

Metalyse má ekki blanda saman við glúkósainnrennslislausnir.

6.3 Geymsluþol

Geymsluþol fyrir sölupakkingu

3 ár

Tilbúin lausn

Sýnt hefur verið fram á að efna- og eðlisfræðilegt geymsluþol í 24 klst. við 2-8 °C og 8 klst. við 30 °C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota blönduðu lausnina strax. Ef hún er ekki notuð strax er geymslutími og aðstæður fram að notkun á ábyrgð notanda og ættu undir venjulegum kringumstæðum ekki að vera lengri en 24 klst. við 2-8 °C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30 °C. Geymið ílátið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi. Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Metalyse 5.000 (25 mg) einingar, stungulyfsstofn, lausn

10 ml hettuglas úr glæru gleri með húðuðum (B2-44) gráum gúmmítappa og þrykkiloki sem er með stungulyfsstofni. Hvert hettuglas inniheldur 25 mg af tenekteplasa.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Metalyse á að blanda með því að bæta 5 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf í hettuglasið sem inniheldur stungulyfsstofninn, lausnina með því að nota nál og sprautu (fylgir ekki pakkningunni).

1. Fjarlægðu þrykkilokið af hettuglasinu.
2. Fyllið sprautu með 5 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf og stingið nálinni í gegnum miðjan tappa hettuglassins.
3. Bætið öllu sæfða vatninu fyrir stungulyf í hettuglasið með því að þrýsta sprautustimplinum hægt niður til að forðast froðumyndun.
4. Haldið sprautunni áfastri við hettuglasið og blandið með því að snúa varlega í hringi.
5. Tilbúið stungulyfið, lausnin verður litlaus til fölgul, tær lausn. Aðeins má nota tæra lausn, án agna.
6. Rétt áður en lausnin er gefin skal hvolfna hettuglasinu með áfastri sprautunni, svo að sprautan sé neðan við hettuglasið.
7. Dragið hæfilegt magn af tilbúinni lausn af Metalyse upp í sprautuna, miðað við þyngd sjúklings.

Líkamsþungi sjúklings, þyngdarflokkar (kg)	Magn af tilbúinni lausn (ml)	Tenekteplasi (e.)	Tenekteplasi (mg)
< 60	3,0	3.000	15,0
≥ 60 til < 70	3,5	3.500	17,5
≥ 70 til < 80	4,0	4.000	20,0
≥ 80 til < 90	4,5	4.500	22,5
≥ 90	5,0	5.000	25,0

8. Innrennisslöngu (intravenous line) sem fyrir er má nota til að gefa Metalyse en aðeins í natriumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn. Ekki má blanda neinu öðru lyfi í stungulyfið.
9. Metalyse á að gefa sjúklingi í bláæð á u.þ.b. 5 til 10 sekúndum. Ekki má gefa lyfið í slöngu með glúkósa þar sem Metalyse má ekki blandast glúkósalausn.
10. Skola skal slönguna eftir inndælingu Metalyse til að tryggja rétta gjöf lyfsins.
11. Allri tilbúinni afgangslausn skal farga.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/00/169/007

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. febrúar 2001
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. febrúar 2006.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Frakkland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Metalyse 8.000 e. (40 mg)
stungulyfsstofn og leysir, lausn
tenekteplasi

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 8.000 einingar (40 mg) af tenekteplasa.
Hver áfyllt sprauta inniheldur 8 ml af leysi.
Blandaða lausnin inniheldur 1.000 einingar (5 mg) af tenekteplasa í ml.

3. HJÁLPAREFNI

Stungulyfsstofn: Argínín, óblönduð fosfórsýra, pólýsorbit 20
Snefilleifar frá framleiðsluferli: Gentamísín
Leysir: vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

1 hettuglas með stungulyfsstofni, lausn
1 áfyllt sprauta með leysi
1 sæft millistykki fyrir hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir blöndun með 8 ml af leysi.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Vinsamlega fylgið notkunarleiðbeiningum nákvæmlega. Ef það er ekki gert getur það leitt til þess að gefinn sé stærri skammtur af Metalyse en hæfilegur er.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C.
Geymið ílátið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/169/005

13. LOTUNÚMER

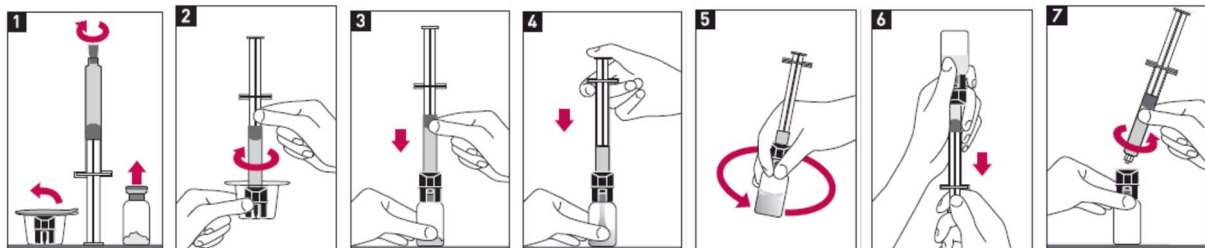
Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

Upplýsingar sem eiga að koma fram innan á loki öskjunnar með myndum

Notkunarleiðbeiningar



- 1 Opnið efsta hluta millistykkisins fyrir hettuglasið. Fjarlægið lokið af enda sprautunnar. Fjarlægið smellulokið af hettuglasinu.
- 2 Skrúfið áfyllta sprautuna fast á millistykkið fyrir hettuglasið.
- 3 Stingið broddi millistykkisins í gegnum miðjan tappa hettuglassins.
- 4 Bætið vatninu fyrir stungulyf í með því að þrýsta sprautustimplinum hægt niður til að forðast

froðumyndun.

- 5 Haldið sprautunni áfastri við hettuglasið og blandið með því að snúa varlega í hringi.
- 6 Hvolfa skal hettuglasinu/sprautunni og draga hæfilegt magn af lausninni upp í sprautuna miðað við skammtaleiðbeiningar.
- 7 Skrúfið sprautuna af millistykkinu. Nú er lausnin tilbúin til inndælingar staks skammtar í bláæð.

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS

Metalyse 8.000 e. (40 mg)
stungulyfsstofn, lausn
tenekteplasi

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 8.000 einingar (40 mg) af tenekteplasa.
Blandaða lausnin inniheldur 1.000 einingar (5 mg) af tenekteplasa í ml.

3. HJÁLPAREFNI

Argínín, óblönduð fosfórsýra, pólýsorbit 20
Snefilleifar frá framleiðsluferli: Gentamísín

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn, lausn

1 hettuglas með stungulyfsstofni, lausn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

i.v. eftir blöndun með 8 ml af leysi

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C.
Geymið ílátið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/169/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI Á SPRAUTU FYRIR LEYSI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir fyrir Metalyse 8.000 e. (40 mg) til notkunar í bláæð eftir blöndun

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

8 ml af vatni fyrir stungulyf

6. ANNAD

Eftir blöndun, fyrir sjúklinga með líkamsþyngd (kg):

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Metalyse 10.000 e. (50 mg)
stungulyfsstofn og leysir, lausn
tenekteplasi

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 10.000 einingar (50 mg) af tenekteplasa.
Hver áfyllt sprauta inniheldur 10 ml af leysi.
Blandaða lausnin inniheldur 1.000 einingar (5 mg) af tenekteplasa í ml.

3. HJÁLPAREFNI

Stungulyfsstofn: Argínín, óblönduð fosfórsýra, pólýsorbit 20
Snefilleifar frá framleiðsluferli: Gentamísín
Leysir: vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

1 hettuglas með stungulyfsstofni, lausn
1 áfyllt sprauta með leysi
1 sæft millistykki fyrir hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir blöndun með 10 ml af leysi.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Vinsamlega fylgið notkunarleiðbeiningum nákvæmlega. Ef það er ekki gert getur það leitt til þess að gefinn sé stærri skammtur af Metalyse en hæfilegur er.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C.
Geymið ílátið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/00/169/006

13. LOTUNÚMÉR

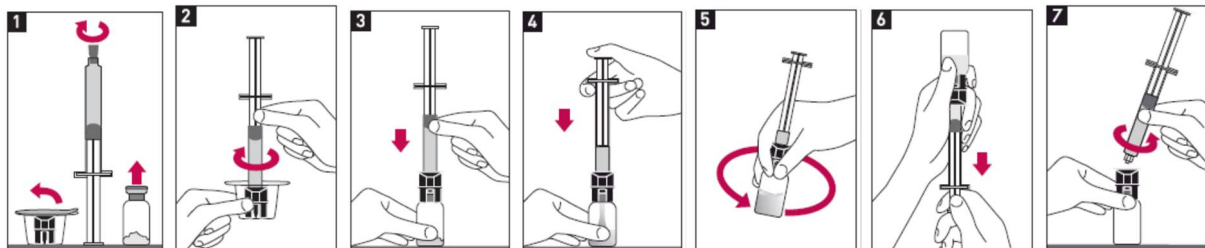
Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

Upplýsingar sem eiga að koma fram innan á loki öskjunnar með myndum

Notkunarleiðbeiningar



- 1 Opnið efsta hluta millistykkisins fyrir hettuglasið. Fjarlægið lokið af enda sprautunnar. Fjarlægið smellulokið af hettuglasinu.
- 2 Skrúfið áfyllta sprautuna fast á millistykkið fyrir hettuglasið.
- 3 Stingið broddi millistykkisins í gegnum miðjan tappa hettuglassins.
- 4 Bætið vatninu fyrir stungulyf í með því að þrýsta sprautustimplinum hægt niður til að forðast

froðumyndun.

- 5 Haldið sprautunni áfastri við hettuglasið og blandið með því að snúa varlega í hringi.
- 6 Hvolfa skal hettuglasinu/sprautunni og draga hæfilegt magn af lausninni upp í sprautuna miðað við skammtaleiðbeiningar.
- 7 Skrúfið sprautuna af millistykkinu. Nú er lausnin tilbúin til inndælingar staks skammtar í bláæð.

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS

Metalyse 10.000 e. (50 mg)
stungulyfsstofn, lausn
tenekteplasi

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 10.000 einingar (50 mg) af tenekteplasa.
Blandaða lausnin inniheldur 1.000 einingar (5 mg) af tenekteplasa í ml.

3. HJÁLPAREFNI

Argínín, óblönduð fosfórsýra, pólýsorbit 20
Snefilleifar frá framleiðsluferli: Gentamísín

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn, lausn

1 hettuglas með stungulyfsstofni, lausn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

i.v. eftir blöndun með 10 ml af leysi

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C.
Geymið ílátið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/169/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI Á SPRAUTU FYRIR LEYSI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir fyrir Metalyse 10.000 e. (50 mg) til notkunar í bláæð eftir blöndun

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

10 ml af vatni fyrir stungulyf

6. ANNAD

Eftir blöndun, fyrir sjúklinga með líkamsþyngd (kg):

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Metalyse 5.000 e. (25 mg)
stungulyfsstofn, lausn
tenekteplasi

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 5.000 einingar (25 mg) af tenekteplasa og argínín, óblandaða fosfórsýru, pólýsorbat 20.
Blandaða lausnin inniheldur 1.000 einingar (5 mg) af tenekteplasa í ml.

3. HJÁLPAEFNI

Snefilleifar frá framleiðsluferli: Gentamísín

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn, lausn

1 hettuglas með stungulyfsstofni, lausn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
i.v. eftir blöndun með 5 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Vinsamlega fylgið notkunarleiðbeiningum nákvæmlega. Ef það er ekki gert getur það leitt til þess að gefinn sé stærri skammtur af Metalyse en hæfilegur er.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C.
Geymið ílátið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/169/007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA ENINGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Metalyse 5.000 e. (25 mg)
stl.stofn
tenekteplasi

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

i.v. eftir blöndun með 5 ml af vatni fyrir stl.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI ENINGA

1 hettuglas með stungulyfsstofni, lausn

6. ANNAD

Geymið ílátið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Metalyse 8.000 einingar (U) (40 mg), stungulyfsstofn og leysir, lausn
Metalyse 10.000 einingar (U) (50 mg), stungulyfsstofn og leysir, lausn
tenekteplasi

Lestu allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú færð lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Metalyse og við hverju það er notað
2. Áður en þú færð Metalyse
3. Hvernig Metalyse er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Metalyse
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Metalyse og við hverju það er notað

Metalyse er stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Metalyse tilheyrir flokki lyfja sem kallaður er segaleysandi lyf. Þessi lyf hjálpa til að leysa upp blóðkekki. Tenekteplasi er raðbrigða fibrínsértækur forplasmínörvi.

Metalyse er notað til meðferðar á hjartadrepi (hjartaáfalli) innan 6 klst. frá því að einkenni koma fram og hjálpar til að leysa upp blóðkekki sem hafa myndast í blóðæðum hjartans. Þetta hjálpar til við að koma í veg fyrir skaða vegna hjartaáfalls og sýnt hefur verið fram á að það getur bjargað mannlífum.

2. Áður en þú færð Metalyse

Læknirinn mun ekki ávísa eða gefa Metalyse

- ef þú hefur áður fengið skyndileg lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (alvarlegt ofnæmi) fyrir tenekteplasa, fyrir einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6) eða fyrir gentamísíni (leifar frá framleiðsluferlinu). Ef meðferð með Metalyse er samt sem áður talin nauðsynleg þarf aðstaða til endurlífgunar að vera til staðar ef nauðsyn krefur.
- ef þú ert með eða hefur nýlega verið með sjúkdóm sem eykur blæðingarhættu, þar með talið:
 - ❖ blæðingartruflun eða blæðingarhneigð
 - ❖ slag (heilablóðfall)
 - ❖ mjög hár ómeðhöndlaður blóðþrýstingur
 - ❖ höfuðáverki
 - ❖ alvarlegur lifrarsjúkdómur
 - ❖ magasár
 - ❖ æðahnútar í vélinda
 - ❖ óeðlilegar blóðæðar (t.d. slagæðargúlpur)
 - ❖ sum æxli
 - ❖ bólga í himnu um hjartað (gollurshúsbólga); bólga eða sýking í hjartalokum (hjartapelsbólga)
 - ❖ vitglöp;

- ef þú tekur töflur/hylki til að „þynna“ blóðið, svo sem kúmarínafleiður eins og warfarín (segavarnarlyf)
- ef þú ert með brisbólgu
- ef þú hefur nýlega gengist undir mikla skurðaðgerð, þar með talið aðgerð á heila eða mænu
- ef þú hefur fengið hjarta- og lungnaendurlífgun (hjartahnoð) í meira en 2 mínútur á síðustu tveimur vikum.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Læknirinn mun gæta sérstakrar varúðar við gjöf Metalyse

- ef þú hefur fengið einhvers konar ofnæmisviðbrögð önnur en skyndileg lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (alvarlegt ofnæmi) fyrir tenekteplasa, fyrir einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6) eða fyrir gentamisíni (leifar frá framleiðsluferlinu)
- ef þú ert með háan blóðþrýsting
- ef þú ert með tregt blóðflæði til heila (sjúkdóm í heilaeðum)
- ef þú hefur fengið blæðingu frá meltingarfærum eða þvag- og kynfærum á síðastliðnum tíu dögum (þessu getur fylgt blóð í hægðum eða þvagi)
- ef þú ert með hjartalokugalla (t.d. míturlokupregslí) með óreglulegum hjartslætti (t.d. gáttatif)
- ef þú hefur fengið stungulyf í vöðva á síðastliðnum tveimur dögum
- ef þú ert eldri en 75 ára
- ef þú ert léttari en 60 kg
- ef þú hefur fengið Metalyse áður.

Börn og unglíngar

Ekki er mælt með notkun Metalyse hjá börnum og unglíngum undir 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Metalyse

Látið læknirinn eða lyfjafraeðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en þér er gefið lyfið.

3. Hvernig Metalyse er gefið

Læknirinn finnur skammt af Metalyse fyrir þig í samræmi við líkamsþunga þinn byggt á eftirfarandi töflu:

Líkamsþungi (kg)	minni en 60	60 til 70	70 til 80	80 til 90	yfir 90
Metalyse (e.)	6.000	7.000	8.000	9.000	10.000

Læknirinn þinn mun gefa þér lyfið til að koma í veg fyrir blóðstorknun til viðbótar við Metalyse strax og hægt er eftir að brjóstverkur kemur fram.

Metalyse er gefið í æð með stakri inndælingu af lækni sem hefur reynslu í notkun lyfja af þessari gerð.

Læknirinn mun gefa Metalyse í einum skammti með stakri inndælingu eins fljótt og hægt er eftir að þú finnur fyrir brjóstverk.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanirnar taldar upp hér á eftir hafa komið fyrir hjá fólki sem fengið hefur Metalyse:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Blæðing

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Blæðing á inndælingar- eða stungustað
- Blóðnasir
- Blæðing í þvag- og kynfærum (vart getur orðið við blóð í þvagi)
- Marblettir
- Blæðing í meltingarvegi (t.d. blæðing í maga eða þörmum)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Óreglulegur hjartsláttur (vegna endurflæðis), sem getur stundum leitt til hjartastopps. Hjartastopp getur verið lífshættulegt.
- Innri blæðing í kviðarholi (aftanskinublæðing)
- Blæðing í heila (heilablóðfall). Heilablæðing eða aðrar alvarlegar blæðingar geta leitt til dauða eða varanlegrar fötlunar
- Blæðing í augum

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Lágur blóðþrýstingur
- Blæðing í lungum
- Ofnæmi (bráðaofnæmi), t.d. útbrot, ofsakláði, öndunarerfiðleikar (berkjukrampi)
- Blæðing inn á svæði umhverfis hjarta (blóð í gollurshúsi)
- Blóðkökkur í lungum (lungnablóðrek) og í æðum annarra líffæra (segablóðreksstífla)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- Fitusegamyndun (blóðkekkir úr fitu)
- Ógleði
- Uppköst
- Hækkaður líkamshiti
- Blóðgjöf sem afleiðing blæðinga

Eins og á við um önnur segaleysandi lyf hafa eftirfarandi aukaverkanir verið tilkynntar sem afleiðing hjartadreps og/eða notkunar segaleysandi lyfja:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Lágur blóðþrýstingur
- Óreglulegur hjartsláttur
- Brjóstverkur (hjartaöng)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Frekari brjóstverkir/hjartaöng (endurtekin blóðþurrð)
- Hjartaáfall
- Hjartabilun
- Lost vegna hjartabilunar
- Gollurhúsbólga
- Vökvi í lungum (lungnabjúgur)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Hjartastopp
- Kvilli í hjartaloku eða himnu um hjartað (míturlokuleki, útflæði úr gollurshúsi)
- Blóðkökkur í bláæðum (segamyndun í bláæðum)
- Vökvi á svæði milli himnu um hjartað og hjartans (hjartaþrenging)
- Rifinn hjartavöðvi

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Blóðkökkur í lungum (lungnablóðrek)

Þessar aukaverkanir frá hjarta- og æðakerfi geta verið lífshættulegar og leitt til dauða.

Við blæðingu inn á heila hefur verið greint frá tilvikum sem tengjast taugakerfinu, t.d. syfju (svefnhöfga), málörðugleikum, lömun í hluta líkamans (helftarmáttleysi) og flogum (krömpum).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Metalyse

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni á eftir EXP.

Geymið við lægri hita en 30 °C.

Geymið ílátið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir blöndun Metalyse má geyma það í allt að 24 klst. við 2-8 °C og 8 klst. við 30 °C. Hins vegar mun lækinn að öllu jöfnu út frá örverufræðilegu sjónarmiði nota stungulyfið, lausnina strax og það hefur verið blandað.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Metalyse inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tenekteplasi.
 - Hvert hettuglas inniheldur 8.000 einingar (40 mg) af tenekteplasa. Hver áfyllt sprauta inniheldur 8 ml af leysi. Eftir blöndun með 8 ml af leysi inniheldur hver ml 1.000 e. af tenekteplasa.
 - eða
 - Hvert hettuglas inniheldur 10.000 einingar (50 mg) af tenekteplasa. Hver áfyllt sprauta inniheldur 10 ml af leysi. Eftir blöndun með 10 ml af leysi inniheldur hver ml 1.000 e. af tenekteplasa.
- Önnur innihaldsefni eru argínín, óblönduð fosfórsýra og pólýsorbat 20.
- Leysirinn er vatn fyrir stungulyf.
- Gentamisín er til staðar sem snefilleifar frá framleiðsluferli.

Lýsing á útliti Metalyse og pakkningastærðir

Askjan inniheldur:

- eitt hettuglas með frostþurrkuðu dufti með 40 mg af tenekteplasa, eina áfyllta sprautu með 8 ml af leysi tilbúna til notkunar og eitt millistykki fyrir hettuglas.

eða

- eitt hettuglas með frostþurrkuðu dufti með 50 mg af tenekteplasa, eina áfyllta sprautu með 10 ml af leysi tilbúna til notkunar og eitt millistykki fyrir hettuglas.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorferstrasse 65
88397 Biberach/Riss
Þýskaland

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Frakkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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 Norway KS
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 hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Metalyse 5.000 einingar (U) (25 mg), stungulyfsstofn, lausn tenekteplasi

Lestu allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú færð lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Metalyse og við hverju það er notað
2. Áður en þú færð Metalyse
3. Hvernig Metalyse er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Metalyse
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Metalyse og við hverju það er notað

Metalyse er stungulyfsstofn, lausn.

Metalyse tilheyrir flokki lyfja sem kallaður er segaleysandi lyf. Þessi lyf hjálpa til að leysa upp blóðkekki. Tenekteplasi er raðbrigða fibrínsértækur forplasmínörvi.

Metalyse er notað hjá fullorðnum til meðferðar á heilablóðfalli af völdum blóðtappa í slagæð heilans (bráðu blóðþurrðarslagi) þegar innan við 4,5 klst. eru liðnar frá því að þú varst síðast án einkenna heilablóðfallsins.

2. Áður en þú færð Metalyse

Læknirinn mun ekki ávísa eða gefa Metalyse

- ef þú hefur áður fengið skyndileg lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (alvarlegt ofnæmi) fyrir tenekteplasa, fyrir einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6) eða fyrir gentamísíni (leifar frá framleiðsluferlinu). Ef meðferð með Metalyse er samt sem áður talin nauðsynleg þarf aðstaða til endurlífgunar að vera til staðar ef nauðsyn krefur.
- ef þú ert með eða hefur nýlega verið með sjúkdóm sem eykur blæðingarhættu, þar með talið:
 - ❖ blæðingartruflun eða blæðingarhneigð;
 - ❖ mjög hár ómeðhöndlaður blóðþrýstingur;
 - ❖ höfuðáverki;
 - ❖ bólga í himnu um hjartað (gollurshúsbólga); bólga eða sýking í hjartalokum (hjartabelsbólga);
 - ❖ alvarlegur lifrarsjúkdómur;
 - ❖ æðahnútar í vélinda;
 - ❖ magasár;
 - ❖ óeðlilegar blóðæðar (t.d. slagæðargúlpur);
 - ❖ sum æxli;
 - ❖ blæðing í heila eða höfuðkúpu

- ef þú tekur töflur/hylki til að „þynna“ blóðið (segavarnarlyf), nema ef viðeigandi próf staðfestir að lyfið hafi enga mikilvæga klíniska virkni;
- ef þú ert með mjög alvarlegt heilablóðfall;
- ef heilablóðfallið veldur einungis minniháttar einkennum;
- ef einkennin ganga hratt til baka áður en þú færð Metalyse;
- ef einkenni heilablóðfallsins byrjuðu fyrir meira en 4,5 klst. eða ef verið getur að einkennin hafi byrjað fyrir meira en 4,5 klst. vegna þess að þú veist ekki hvenær þau byrjuðu;
- ef þú fékkst krampa (flog) við upphaf heilablóðfallsins;
- ef trombóplastíntíminn (blóðprufa til að kanna hversu vel blóðið storknar) er óeðlilegur. Blóðprufan getur verið óeðlileg ef þú hefur fengið heparín (lyf til að „þynna“ blóðið) innan síðastliðinna 48 klst.;
- ef þú ert með sykursýki og hefur áður fengið heilablóðfall;
- ef þú hefur fengið heilablóðfall innan síðastliðinna þriggja mánaða;
- ef fjöldi blóðflagna í blóðinu er mjög lítill;
- ef þú ert með mjög háan blóðþrýsting (hærri en 185/110) sem er eingöngu hægt að lækka með gjöf stungulyfja;
- ef magn sykurs (glúkósa) í blóðinu er mjög lítið (minna en 50 mg/dl) eða mjög mikið (meira en 400 mg/dl);
- ef þú hefur nýlega gengist undir mikla skurðaðgerð, þ.m.t. skurðaðgerð á heila eða mænu;
- ef þú hefur nýlega farið í vefjasýnatöku (aðferð til að ná sýni úr vef)
- ef þú hefur fengið hjarta- og lungnaendurlífgun (hjartahnoð) í meira en 2 mínútur á síðustu tveimur vikum;
- ef þú ert með brisbólgu.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Læknirinn mun gæta sérstakrar varúðar við gjöf Metalyse

- ef þú hefur fengið einhvers konar ofnæmisviðbrögð önnur en skyndileg lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (alvarlegt ofnæmi) fyrir tenekteplasa, fyrir einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6) eða fyrir gentamisíni (leifar frá framleiðsluferlinu)
- ef þú ert eða hefur nýlega verið í aðstæðum sem auka blæðingarhættu, svo sem við:
 - inndælingu í vöðva
 - minniháttar áverka svo sem eftir stungu í stórar æðar eða hjartahnoð við endurlífgun
 - ef þú ert léttari en 60 kg
- ef þú ert eldri en 80 ára gæti útkoman verið lakari, óháð meðferð með Metalyse. Hins vegar er hlutfall ávinnings og áhættu af Metalyse almennt séð jákvætt hjá sjúklingum eldri en 80 ára og aldur einn og sér hindrar ekki meðferð með Metalyse
- ef þú hefur fengið Metalyse áður.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Metalyse hjá börnum og unglíngum undir 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Metalyse

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það er sérstaklega mikilvægt að þú látir lækninn vita ef þú tekur eða hefur nýlega tekið:

- hvers kyns lyf sem notuð eru til að „þynna“ blóðið
- tiltekin lyf sem notuð eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting (ACE-hemlar).

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en þér er gefið lyfið.

3. Hvernig Metalyse er gefið

Læknirinn finnur skammt af Metalyse fyrir þig í samræmi við líkamsþunga þinn byggt á eftirfarandi töflu:

Líkamsþungi (kg)	minni en 60	60 til 70	70 til 80	80 til 90	yfir 90
Metalyse (e.)	3.000	3.500	4.000	4.500	5.000

Metalyse er gefið í æð með stakri inndælingu af lækni sem hefur reynslu í notkun lyfja af þessari gerð.

Læknirinn mun gefa Metalyse í einum skammti með stakri inndælingu eins fljótt og hægt er eftir að þú færð slagið.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanirnar taldar upp hér á eftir hafa komið fyrir hjá fólki sem fengið hefur Metalyse:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Blæðing
- Blæðing í heila (heilablóðfall). Heilablæðing eða aðrar alvarlegar blæðingar geta leitt til dauða eða varanlegrar fötlunar

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Blæðing á inndælingar- eða stungustað
- Blóðnasir
- Blæðing í þvag- og kynfærum (vart getur orðið við blóð í þvagi)
- Marblettir
- Blæðing í meltingarvegi (t.d. blæðing í maga eða þörmum)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Innri blæðing í kviðarholi (aftanskinublæðing)
- Blæðing í augum

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Lágur blóðþrýstingur
- Blæðing í lungum
- Ofnæmi (bráðaofnæmi), t.d. útbrot, ofsakláði, öndunarerfiðleikar (berkjukrampi)
- Blæðing inn á svæði umhverfis hjarta (blóð í gollurshúsi)
- Blóðkökkur í lungum (lungnablóðrek) og í æðum annarra líffæra (segablóðreksstífla)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- Fitusegamyndun (blóðkekkir úr fitu)
- Ógleði
- Uppköst
- Hækkaður líkamshiti
- Blóðgjöf sem afleiðing blæðinga

Við blæðingu inn á heila hefur verið greint frá tilvikum sem tengjast taugakerfinu, t.d. syfju (svefnhöfga), málörðugleikum, lömun í hluta líkamans (helftarmáttleysi) og flogum (krömpum).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt

fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Metalyse

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni á eftir EXP.

Geymið við lægri hita en 30 °C.

Geymið ílátíð í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir blöndun Metalyse má geyma það í allt að 24 klst. við 2-8 °C og 8 klst. við 30 °C. Hins vegar mun lækningin að öllu jöfnu út frá örverufræðilegu sjónarmiði nota stungulyfið, lausnina strax og það hefur verið blandað.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Metalyse inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tenekteplasi.
 - Hvert hettuglas inniheldur 5.000 einingar (25 mg) af tenekteplasa. Eftir blöndun með 5 ml af vatni fyrir stungulyf inniheldur hver ml 1.000 e. af tenekteplasa.
- Önnur innihaldsefni eru argínín, óblönduð fosfórsýra og pólýsorbat 20.
- Gentamisín er til staðar sem snefilleifar frá framleiðsluferli.

Lýsing á útliti Metalyse og pakkningastærðir

Askjan inniheldur eitt hettuglas með frostþurrkuðu dufti með 25 mg af tenekteplasa.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorferstrasse 65
88397 Biberach/Riss
Þýskaland

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Frakkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim 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 hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.