

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Metalyse 8 000 enheter (40 mg) pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Metalyse 10 000 enheter (50 mg) pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Metalyse 8 000 enheter (40 mg) pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

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

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 8 ml oppløsningsvæske.

Metalyse 10 000 enheter (50 mg) pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

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

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 10 ml oppløsningsvæske.

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

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

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulveret er hvitt til off-white.

Oppløsningsvæsken er klar og fargeløs.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

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

Riktig tenekteplaseprodukt skal velges nøye og i samsvar med indikasjonen. Produktene med 40 mg og 50 mg er kun ment for bruk ved akutt hjerteinfarkt.

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

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

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

Eldre (≥ 75 år)

Metalyse skal administreres med forsiktighet hos eldre (≥ 75 år) pga. en høyere blødningsrisiko (se informasjon om blødning i pkt. 4.4 og om STREAM-studien i pkt. 5.1).

Pediatrik populasjon

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

Supplerende behandling

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

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

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

Administrasjonsmåte

Den rekonstituerte oppløsningen skal administreres intravenøst og er til umiddelbar bruk. Den rekonstituerte oppløsningen er en fargeløs til svak gul, klar oppløsning.

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor gentamycin (rest fra fremstillingsprosessen). Hvis behandling med Metalyse likevel er nødvendig, må gjenopplivningstiltak kunne iverksettes umiddelbart ved behov.

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal handelsnavn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Koronar intervensjon

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

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

Blødning

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

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

Hvis alvorlige blødninger oppstår, særlig cerebrale blødninger, skal samtidig heparinbehandling umiddelbart avsluttes. Tilførsel av protamin bør overveies hvis heparin er gitt mindre enn 4 timer før

blødningen begynte. Hos det fåtall pasienter som ikke svarer på slike konservative tiltak, kan varsom behandling med transfusjoner være indisert. Transfusjon av kryopresipitat, fersk frosset plasma og trombocytter skal overveies på bakgrunn av kliniske og laboratoriemessige vurderinger etter hver tilførsel. Fibrinogennivået skal være 1 g/l ved kryopresipitat-infusjon. Antifibrinolytiske legemidler er tilgjengelige som et siste alternativ. Risikoen ved behandling med tenekteplase kan være økt og må vurderes nøye opp mot forventet nytte av behandlingen i følgende situasjoner:

- Systolisk blodtrykk > 160 mm Hg, se pkt. 4.3
- Cerebrovaskulær sykdom
- Nylig gjennomgått gastrointestinal eller urogenital blødning (i løpet av siste 10 dager)
- Høy sannsynlighet for tromber i venstre hjertehalvdel, for eksempel mitralstenose med atrieflimmer
- Nylig gitt intramuskulær injeksjon (i løpet av siste 2 dager)
- Høy alder, dvs. pasienter over 75 år
- Lav kroppsvekt (< 60 kg)
- Pasienter som får perorale antikoagulantia: Bruk av Metalyse kan vurderes når dosering eller tid siden forrige inntak av antikoagulantia gjør at resteffekt er usannsynlig og hvis relevante koagulasjonstester for aktuelle produkter ikke viser klinisk relevant påvirkning av koagulasjonen (f.eks. INR \leq 1,3 for vitamin K-antagonister eller andre relevante tester for andre perorale antikoagulantia er innenfor det respektive øvre normalområdet).

Arytmier

Koronar trombolysse kan føre til reperfusjonsarytmier. Reperfusjonsarytmier kan føre til hjertestans, kan være livstruende og kan kreve konvensjonell antiarytmibehandling. Det er anbefalt at antiarytmisk behandling av bradykardi og/eller ventrikulær takyarytmi (pacemaker, defibrillator) er tilgjengelig når tenekteplase administreres.

GPIIb-/IIIa-antagonister

Samtidig bruk av GPIIb-/IIIa-antagonister øker blødningsrisikoen.

Overfølsomhet/gjentatt behandling

Ingen vedvarende antistoffdannelse mot tenekteplasmolekylet er observert etter behandling. Det foreligger imidlertid ingen systematisk erfaring med gjentatt behandling med tenekteplase. Forsiktighet er nødvendig ved dosering av tenekteplase til personer med kjent overfølsomhet (utenom anafylaktisk reaksjon) overfor virkestoffet, noen av hjelpestoffene eller overfor gentamycin (rest fra fremstillingsprosessen). Skulle en anafylaktoid reaksjon oppstå, må behandlingen umiddelbart avsluttes og annen nødvendig behandling iverksettes. Under ingen omstendigheter må behandling med tenekteplase gjentas før hemostatiske faktorer som fibrinogen, plasminogen og alfa2-antiplasmin er kartlagt.

Pediatrik populasjon

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Legemidler som påvirker koagulasjonen/trombocytffunksjonen

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

Samtidig bruk av GPIIb-/IIIa-antagonister øker blødningsrisikoen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er en begrenset mengde data tilgjengelig for bruk av Metalyse hos gravide. Ikke-kliniske studier utført med tenekteplase, har vist blødning med sekundær mortalitet hos dyremødre på grunn av den kjente farmakologiske aktiviteten til virkestoffet og i noen få tilfeller forekom abort og resorpsjon av fosteret (dette har bare blitt observert ved administrering av gjentatte doser). Tenekteplase anses ikke å være teratogent (se pkt. 5.3).

Fordelen av behandlingen må vurderes mot den potensielle risiko som et akutt hjerteinfarkt under graviditet innebærer.

Amming

Det er ukjent om tenekteplase blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Forsiktighet bør utvises når Metalyse gis til en ammende kvinne, og det må tas en beslutning om amming skal avbrytes innen de første 24 timene etter administrering av Metalyse.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

Bivirkningstabell

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

Tabell 1 viser bivirkningsfrekvens

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

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

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

Disse kardiovaskulære hendelsene kan være livstruende og føre til døden.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer

Ved eventuell overdosering kan det være økt risiko for blødning.

Behandling

Ved alvorlig og langvarig blødning bør substitusjonsbehandling vurderes (plasma, trombocytter). Se også pkt. 4.4.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Tenekteplase er en rekombinant fibrinspesifikk plasminogenaktivator som er utviklet fra kroppseget t-PA ved modifikasjoner på tre steder i proteinstrukturen. Det binder seg til fibrinkomponenten av tromben (blodpropp) og konverterer selektivt trombebundet plasminogen til plasmin, som bryter ned trombens fibrinmatrise. Tenekteplase har en høyere fibrinspesifisitet og større motstand mot inaktivering av den endogene hemmeren (PAI-I) enn kroppseget t-PA.

Farmakodynamiske effekter

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

Klinisk effekt og sikkerhet

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

ASSENT-2

En stor mortalitetsstudie (ASSENT-2) med ca. 17 000 pasienter viste at tenekteplase er terapeutisk likeverdig med alteplase med hensyn til å redusere mortaliteten (6,2 % for begge behandlinger ved 30 dager, øvre grense av 95 %-konfidensintervallet (KI) for relativ risiko 1,124) og at bruken av tenekteplase er forbundet med en signifikant lavere forekomst av ekstrakranielle blødninger (26,4 % vs. 28,9 %, $p = 0,0003$). Dette medfører et signifikant lavere behov for transfusjoner (4,3 % vs. 5,5 %, $p = 0,0003$).

p = 0,0002). Intrakraniell blødning forekom hos 0,93 % i tenekteplase-gruppen og hos 0,94 % i alteplase-gruppen.

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

ASSENT-4

Hensikten med ASSENT-4 PCI-studien var å undersøke om behandling med maksimal dose tenekteplase og samtidig enkel bolus på inntil 4 000 IE ufraksjonert heparin før primær PCI innen 60 til 180 minutter, fører til bedre resultater enn primær PCI alene hos 4 000 pasienter med store hjerteinfarkt. Studien ble avbrutt prematurt ved 1 667 randomiserte pasienter pga. en numerisk høyere mortalitet i PCI-gruppen som fikk tenekteplase. Forekomsten av det primære endepunkt, død eller kardiogent sjokk eller hjertesvikt innen 90 dager, var signifikant høyere i gruppen som fikk forsøksbehandlingen med tenekteplase etterfulgt av rutinemessig øyeblikkelig PCI: 18,6 % (151/810) sammenlignet med 13,4 % (110/819) i gruppen som kun fikk PCI-behandling (p = 0,0045). Denne signifikante forskjellen i det primære endepunkt mellom gruppene ved 90 dager, var allerede til stede under sykehusinnleggelsen og ved 30 dager.

Numerisk var alle komponentene av det primære kliniske sammensatte endepunktet i favør av behandling med PCI alene: død: 6,7 % vs. 4,9 % (p = 0,14), kardiogent sjokk: 6,3 % vs. 4,8 % (p = 0,19), hjertesvikt: 12,0 % vs. 9,2 % (p = 0,06). De sekundære endepunktene re-infarkt og repetert invasiv revaskularisering av tett åre var signifikant høyere i gruppen forbehandlet med tenekteplase: re-infarkt: 6,1 % vs. 3,7 % (p = 0,0279), og repetert invasiv revaskularisering av tett åre: 6,6 % vs. 3,4 % (p = 0,0041).

Følgende bivirkninger forekom hyppigere ved tenekteplasebehandling før PCI: intrakraniell blødning: 1 % vs. 0 % (p = 0,0037), slag: 1,8 % vs. 0 % (p = 0,0001), store blødninger: 5,6 % vs. 4,4 % (p = 0,3118), mindre blødninger: 25,3 % vs. 19,0 % (p = 0,0021), blodtransfusjoner: 6,2 % vs. 4,2 % (p = 0,0873), plutselig tilstopping av åre: 1,9 % vs. 0,1 % (p = 0,0001).

STREAM-studien

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

Studiepopulasjonen bestod av 1 892 pasienter randomisert ved hjelp av et interaktivt stemmeresponsystem. Det primære endepunktet, en kombinasjon av død eller kardiogent sjokk eller kongestiv hjertesvikt eller re-infarkt innen 30 dager, ble observert hos 12,4 % (116/939) av pasientene i den farmakoinvasive gruppen versus 14,3 % (135/943) i gruppen med primær PCI (relativ risiko 0,86 (0,68-1,09)).

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

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

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

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

Forekomst av totale slag og intrakraniell blødning:

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og distribusjon

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

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

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

Linearitet/ikke-linearitet

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

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver

Arginin
Konsentrert fosforsyre
Polysorbat 20
Rest fra fremstillingsprosessen: Gentamicin

Oppløsningsvæske

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Metalyse er ikke blandbar med infusjonsoppløsninger som inneholder glukose.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet i originalpakningen:

3 år

Rekonstituert oppløsning:

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

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

Metalyse 8 000 enheter (40 mg) pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hetteglass 20 ml av glass type I, med grå gummipropp (overtrukket med B2-42) og hette, fylt med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning. Hvert hetteglass inneholder 40 mg tenekteplase.
10 ml plastsprøyte ferdigfylt med 8 ml oppløsningsvæske.
Steril hetteglass-adapter.

Metalyse 10 000 enheter (50 mg) pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hetteglass 20 ml av glass type I, med grå gummipropp (overtrukket med B2-42) og hette, fylt med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning. Hvert hetteglass inneholder 50 mg tenekteplase.
10 ml plastsprøyte ferdigfylt med 10 ml oppløsningsvæske.
Steril hetteglass-adapter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Metalyse bør rekonstitueres ved å tilsette hele volumet med væsken fra den ferdigfylte sprøyten til

hetteglasset, som inneholder pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

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

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

2. Kontroller at hetten til hetteglasset er intakt.
3. Fjern hetten fra hetteglasset.
4. Åpne toppen av hetteglassadapteren. Fjern korken fra tuppen av den ferdigfylte sprøyten med væsken. Skru sprøyten umiddelbart stramt på hetteglass-adapten og stikk hull i midten av hetteglassets propp ved hjelp av adapterens spiss.
5. Tilsett væsken til hetteglasset ved å skyve sprøytens stempel langsomt nedover for å unngå skumdannelse.
6. Hold sprøyten festet til hetteglass-adapten og løs opp pulveret ved snurre forsiktig.
7. Den rekonstituerte injeksjonsvæsken, oppløsning er en fargeløs til svak gul, klar oppløsning. Kun klare oppløsninger uten partikler skal anvendes.
8. Umiddelbart før oppløsningen skal brukes, vendes hetteglasset opp ned, fremdeles med sprøyten tilkoblet, slik at sprøyten kommer under hetteglasset.
9. Trekk passende volum Metalyse rekonstituert oppløsning opp i sprøyten, avhengig av pasientens vekt.
10. Skru av sprøyten fra hetteglass-adapten.
11. Et allerede innlagt venekateter skal kun benyttes for tilførsel av Metalyse i natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %). Ingen andre legemidler skal tilsettes injeksjonsoppløsningen.
12. Metalyse skal gis som intravenøs injeksjon i løpet av 10 sekunder. Det skal ikke gis i et venekateter som inneholder glukose ettersom Metalyse ikke er blandbar med glukoseoppløsning.
13. Slangen skal skylles etter Metalyse-injeksjonen for fullstendig levering.
14. Ubrukt rekonstituert oppløsning skal kastes.

Alternativt kan rekonstitueringen foretas ved hjelp av en kanyle istedenfor den vedlagte hetteglass-adapten.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Metalyse 8 000 enheter (40 mg) pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

EU/1/00/169/005

Metalyse 10 000 enheter (50 mg) pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

EU/1/00/169/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. februar 2001

Dato for siste fornyelse: 23. februar 2006

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Metalyse 5 000 enheter (25 mg) pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Metalyse 5 000 enheter (25 mg) pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 5 000 enheter (25 mg) tenekteplase.

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

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

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulveret er hvitt til off-white.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Metalyse er indisert til voksne for trombolytisk behandling av akutt iskemisk hjerneslag (AIS), innen 4,5 timer fra siste kjente tidspunkt hvor pasienten var symptomfri (*last known well*), og etter utelukkelse av intrakraniell blødning.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Metalyse må forskrives av lege med erfaring innen nevrovaskulær behandling og trombolytisk behandling med utstyr til å monitorere behandlingen, se pkt. 4.4.

Behandlingen med Metalyse må starte så tidlig som mulig og ikke senere enn 4,5 timer etter sist pasienten var symptomfri og etter utelukkelse av intrakraniell blødning i henhold til hensiktsmessig avbildningsteknikk, se pkt. 4.4. Behandlingseffekten er tidsavhengig. Tidligere behandling øker derfor sannsynligheten for et godt resultat.

Riktig tenekteplaseprodukt skal velges nøye og i samsvar med indikasjonen. Produktet med 25 mg tenekteplase er kun ment for bruk ved akutt iskemisk hjerneslag.

Metalyse bør doseres på bakgrunn av kroppsvekt, med en maksimal enkeltdose på 5 000 enheter (25 mg tenekteplase) for indikasjonen akutt iskemisk hjerneslag.

Nytte/risiko ved behandling med tenekteplase bør vurderes nøye hos pasienter som veier 50 kg eller mindre på grunn av begrenset tilgjengelighet av data.

Antall ml oppløsning som kreves for å tilføre korrekt total dose kan beregnes ut fra følgende tabell:

Pasientens kroppsvekt (kg)	Tenekteplase (U)	Tenekteplase (mg)	Volum av rekonstituert oppløsning (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

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

Eldre (> 80 år)

Metalyse skal administreres med forsiktighet hos eldre (> 80 år) pga. en høyere blødningsrisiko (se informasjon om blødning i pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

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

Supplerende behandling

Sikkerhet og effekt av dette doseringsregimet, gitt sammen med heparin eller blodplateaggregasjonshemmere som acetylsalisylsyre de første 24 timene etter behandling med Metalyse, er ikke tilstrekkelig undersøkt. Administrering av intravenøs heparin eller blodplateaggregasjonshemmere som acetylsalisylsyre skal derfor unngås de første 24 timene etter behandling med Metalyse på grunn av økt blødningsrisiko.

Hvis heparin er nødvendig for andre indikasjoner, bør dosen ikke overstige 10 000 IE per døgn, administrert subkutant.

Administrasjonsmåte

Den rekonstituerte oppløsningen skal administreres intravenøst og er til umiddelbar bruk. Den rekonstituerte oppløsningen er en fargeløs til svak gul, klar oppløsning.

Dosen skal administreres som én intravenøs bolusinjeksjon i løpet av ca. 5 til 10 sekunder.

40 mg og 50 mg hetteglass med tenekteplase er ikke beregnet for bruk ved akutt iskemisk slag. For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor gentamycin (rest fra fremstillingsprosessen).

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

- Signifikant blødningsforstyrrelse, enten pågående eller i løpet av de siste 6 måneder
- Pasienter med effektiv antikoagulasjon (f.eks. INR > 1,3) (se pkt. 4.4, underpkt. «Blødning»)
- Anamnese eller mistanke om intrakraniell blødning
- Symptomer som tyder på subaraknoidal blødning selv ved normal CT-skanning
- Kraftig hjerneslag i henhold til klinisk vurdering (f.eks. NIHSS > 25) og/eller i henhold til egnede avbildningsteknikker
- Akutt iskemisk hjerneslag uten invalidiserende nevrologisk utfall eller symptomer med rask bedring før start av injeksjon
- Tidligere skader i sentralnervesystemet (for eksempel neoplasme, aneurisme, intrakraniell eller spinal kirurgi)

- Kjent hemoragisk diatese
- Alvorlig ukontrollert arteriell hypertensjon
- Større operasjon, biopsi av parenkymt organ eller betydelig traume i løpet av de siste 2 månedene
- Nylig hode- eller kranietraume
- Langvarig kardiopulmonal resuscitering (> 2 minutter) i løpet av de siste 2 ukene
- Akutt perikarditt og/eller subakutt bakteriell endokarditt
- Akutt pankreatitt
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon inklusive leversvikt, cirrhose, portahypertensjon (øsofagusvaricer) og aktiv hepatitt
- Aktivt peptisk ulcus
- Arteriell aneurisme eller kjent arteriovenøs malformasjon
- Neoplasme med økt blødningsrisiko
- Symptomer på iskemisk attack som begynte over 4,5 timer før injeksjon, eller symptomer med ukjent debuttidspunkt og som potensielt kunne være mer enn 4,5 timer siden
- Krampeanfallet ved debut av hjerneslag
- Administrasjon av heparin innen de foregående 48 timene og en tromboplastintid som overskrider laboratoriets øvre normalgrense
- Pasienter med anamnese på slag og samtidig diabetes
- Tidligere slag innen de siste 3 månedene
- Blodplattetall på under 100 000/mm³
- Systolisk blodtrykk > 185 mmHg eller diastolisk blodtrykk > 110 mmHg eller aggressiv behandling (intravenøs farmakoterapi) nødvendig for å senke blodtrykk til disse grensene
- Blodglukose < 50 mg/dl eller > 400 mg/dl (< 2,8 mmol/l eller > 22,2 mmol/l)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal handelsnavn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Trombolytisk behandling krever tilstrekkelig overvåking. Metalyse bør kun brukes med involvering og oppfølging av leger som er utdannet og erfarne i nevrovaskulær behandling og bruk av trombolytiske behandlinger, med fasiliteter for å overvåke behandlingen. Se pkt. 4.1 og 4.2 for verifisering av behandlingsindikasjon kan fjerndiagnostiske tiltak vurderes som hensiktsmessig.

Blødning

Den vanligste komplikasjonen ved behandling med tenekteplase er blødning. Samtidig bruk av andre virkestoffer som påvirker koagulasjon eller blodplatefunksjon (f.eks. heparin) kan bidra til blødninger, se pkt. 4.2 og 4.3. Da fibrin løses opp ved tenekteplasebehandling, kan blødning fra nylig punkterte kar forekomme. Trombolytisk behandling krever derfor nøye tilsyn med alle mulige blødningspunkter (inkludert innstikksteder for katetre, arterie- og venepunksjoner, operasjonssår og nålestikksteder). Bruk av stive kateter så vel som intramuskulære injeksjoner og unødvendig håndtering av pasienten bør unngås under behandling med tenekteplase.

Hvis alvorlige blødninger oppstår, særlig cerebrale blødninger, skal samtidig heparinbehandling umiddelbart avsluttes. Tilførsel av protamin bør overveies hvis heparin er gitt mindre enn 4 timer før blødningen begynte. Hos det fåtall pasienter som ikke svarer på slike konservative tiltak, kan varsom behandling med transfusjoner være indisert. Transfusjon av kryopresipitat, fersk frosset plasma og trombocytter skal overveies på bakgrunn av kliniske og laboratoriemessige vurderinger etter hver tilførsel. Fibrinogennivået skal være 1 g/l ved kryopresipitat-infusjon. Antifibrinolytiske legemidler er tilgjengelige som et siste alternativ.

Risikoen ved behandling med tenekteplase kan være økt og må vurderes nøye opp mot forventet nytte av behandlingen i følgende situasjoner:

- Nylig gitt intramuskulær injeksjon eller små, nylige traumer, punktering av store kar eller hjertemassasje for gjenopplivning
- Tilstander med økt risiko for blødning, som ikke er nevnt i pkt. 4.3
- Lav kroppsvekt (< 60 kg)
- Pasienter som får perorale antikoagulantia: Bruk av Metalyse kan vurderes når relevante tester ikke viser klinisk relevant påvirkning av koagulasjonen (f.eks. INR \leq 1,3 for vitamin K-antagonister eller andre relevante tester for andre perorale antikoagulantia er innenfor det respektive øvre normalområdet), se pkt. 4.3.

Intracerebral blødning representerer den største bivirkningen ved behandling av akutt iskemisk hjerneslag (opptil 19 % av pasientene uten noen økning i total morbiditet eller dødelighet). Risikoen for intrakraniell blødning hos pasienter med akutt iskemisk hjerneslag kan øke ved bruk av Metalyse.

Dette gjelder spesielt i følgende tilfeller:

- alle situasjoner som involverer høy risiko for blødning, inkludert de som er oppført i pkt. 4.3
- sen tid til behandling etter sist kjent tidspunkt der pasienten var symptomfri. Derfor bør administrasjonen av Metalyse ikke utsettes
- pasienter som er forhåndsbehandlet med acetylsalisylsyre (ASA) kan ha større risiko for intracerebral blødning, spesielt hvis Metalyse-behandlingen er forsinket
- sammenlignet med yngre pasienter kan pasienter i høy alder (over 80 år) få et noe dårligere resultat uavhengig av behandling og kan ha økt risiko for intracerebral blødning ved trombolyse. Generelt er nytte/risiko ved trombolyse hos pasienter i høy alder fortsatt positiv. Trombolyse hos AIS-pasienter bør vurderes basert på individuell nytte-/risiko.

Behandling må ikke startes senere enn 4,5 timer etter sist pasienten var symptomfri på grunn av ugunstig nytte-/risikoforhold hovedsakelig basert på følgende:

- positiv behandlingseffekt avtar over tid
- dødeligheten øker spesielt hos pasienter med tidligere ASA-behandling
- økt risiko for symptomatisk blødning

Overvåking av blodtrykk

Overvåking av blodtrykket opptil 24 timer etter tenekteplase-behandling er nødvendig; intravenøs antihypertensiv behandling anbefales hvis systolisk blodtrykk > 180 mmHg eller diastolisk blodtrykk > 105 mmHg.

Spesielle grupper med redusert nytte/risiko

Nytte-/risikoforholdet anses som mindre gunstig hos pasienter som har hatt et tidligere hjerneslag eller hos dem med kjent ukontrollert diabetes, men er fortsatt positivt hos disse pasientene.

Hos slagpasienter reduseres sannsynligheten for et godt utfall med lengre tid fra symptomdebut til trombolytisk behandling, økende alder, økende slaggrad og økte nivåer av blodsukker ved innleggelse, mens sannsynligheten for sterk funksjonshemming og død eller symptomatisk intrakraniell blødning øker uavhengig av behandling.

Cerebralt ødem

Reperfusjon av det iskemiske området kan indusere cerebralt ødem i infarktsonen.

Overfølsomhet / gjentatt behandling

Immunmedierte overfølsomhetsreaksjoner assosiert med administrering av Metalyse kan være forårsaket av virkestoffet tenekteplase, gentamicin (et spor av rester fra produksjonsprosessen) eller noen av hjelpestoffene, se pkt. 4.3 og 6.1.

Ingen vedvarende antistoffdannelse mot tenekteplasemolekylet er observert etter behandling. Det foreligger imidlertid ingen systematisk erfaring med gjentatt behandling med tenekteplase. Det er også en risiko for overfølsomhetsreaksjoner mediert gjennom en ikke-immunologisk mekanisme.

Angioødem er den vanligste overfølsomhetsreaksjonen rapportert med Metalyse. Denne risikoen kan være større ved indikasjonen akutt iskemisk hjerneslag og/eller ved samtidig behandling med ACE-hemmere. Pasienter som behandles med Metalyse, bør overvåkes for angioødem under og i opptil 24 timer etter administrering.

Hvis en kraftig overfølsomhetsreaksjon (f.eks. angioødem) oppstår, bør passende behandling settes i gang umiddelbart. Dette kan inkludere intubasjon.

Pediatrik populasjon

Data om sikkerhet og effekt hos barn under 18 år er ikke tilgjengelig for Metalyse. Derfor er Metalyse ikke anbefalt til barn under 18 år.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle interaksjonsstudier er blitt utført med Metalyse og andre vanlig brukte legemidler ved akutt iskemisk hjerneslag.

Legemidler som påvirker koagulasjonen/trombocytffunksjonen

Legemidler som påvirker koagulasjonen eller som endrer trombocytffunksjonen, kan øke risikoen for blødning før, under og etter behandling med tenekteplase og skal unngås i løpet av de første 24 timene etter behandling for akutt iskemisk hjerneslag, se pkt. 4.3.

ACE-hemmere

Samtidig behandling med ACE-hemmere kan øke risikoen for overfølsomhetsreaksjoner, se pkt. 4.4.

Publiserte akademiske randomiserte studier som involverte flere enn 2 000 pasienter behandlet med tenekteplase, viste ingen klinisk relevante interaksjoner med andre legemidler som vanligvis brukes hos pasienter med AIS.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er en begrenset mengde data tilgjengelig for bruk av Metalyse hos gravide. Ikke-kliniske studier utført med tenekteplase, har vist blødning med sekundær mortalitet hos dyremødre på grunn av den kjente farmakologiske aktiviteten til virkestoffet og i noen få tilfeller forekom abort og resorpsjon av fosteret (dette har bare blitt observert ved administrering av gjentatte doser). Tenekteplase anses ikke å være teratogent (se pkt. 5.3).

Fordelen av behandlingen må vurderes mot den potensielle risikoen under graviditet.

Amming

Det er ukjent om tenekteplase blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Forsiktighet bør utvises når Metalyse gis til en ammende kvinne, og det må tas en beslutning om amming skal avbrytes innen de første 24 timene etter administrering av Metalyse.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Blødning er den vanligste bivirkningen ved behandling med tenekteplase. Blødningstypen kan være overfladisk blødning på injeksjonsstedet, eller indre blødninger hvor som helst i kroppen. Død og vedvarende nedsatt funksjonsevne er rapportert hos pasienter som har opplevd blødningsepisoder.

Bivirkningstabell

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

Bortsett fra forekomsten av bivirkningen reperfusjonarytmier ved indikasjonen akutt hjerteinfarkt og frekvensen av bivirkningen intrakraniell blødning ved indikasjonen akutt iskemisk hjerneslag, er det ingen medisinsk grunn til å anta at sikkerhetsprofilen til Metalyse ved indikasjonen akutt iskemisk hjerneslag er forskjellig fra profilen ved indikasjonen akutt hjerteinfarkt.

Tabell 1 viser bivirkningsfrekvens

Organklassesytem	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	
Sjeldne	Anafylaktoid reaksjon (inkludert utslett, urtikaria, bronkospasme, larynxødem)
Neurologiske sykdommer	
Svært vanlige	Intrakraniell blødning (f.eks. cerebral blødning, cerebralt hematoma, hjerneblødning, hemoragisk transformasjon av slag, intrakranielt hematoma, subaraknoidalblødning) inkludert assosierte symptomer som somnolens, afasi, hemiparese, konvulsjon
Øyesykdommer	
Mindre vanlige	Blødning i øyet
Hjertesykdommer	
Sjeldne	Perikardial blødning
Karsykdommer	
Svært vanlige	Blødning
Sjeldne	Emboli (tromboembolisering)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige	Neseblødning
Sjeldne	Pulmonalblødning
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	Gastrointestinal blødning (f.eks. mageblødning, blødende magesår, blødning fra rektum, hematemese, melena, blødning i munnen)
Mindre vanlige	Retroperitonealblødning (f.eks. retroperitonealt hematoma)
Ikke kjent	Kvalme, oppkast
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Ekkymose
Sykdommer i nyre- og urinveier	
Vanlige	Urogenitalblødning (f.eks. hematuri, urinveisblødning)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Blødning fra injeksjonsstedet
Undersøkelser	
Sjeldne	Redusert blodtrykk
Ikke kjent	Økt kroppstemperatur
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Ikke kjent	Fettemboli som kan føre til konsekvenser i de organer som berøres
Kirurgiske og medisinske prosedyrer	
Ikke kjent	Transfusjon

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer

Ved eventuell overdosering kan det være økt risiko for blødning.

Behandling

Ved alvorlig og langvarig blødning bør substitusjonsbehandling vurderes (plasma, trombocytter). Se også pkt. 4.4.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Tenekteplase er en rekombinant fibrinspesifikk plasminogenaktivator som er utviklet fra kroppseget t-PA ved modifikasjoner på tre steder i proteinstrukturen. Det binder seg til fibrinkomponenten av tromben (blodpropp) og konverterer selektivt trombebundet plasminogen til plasmin, som bryter ned trombens fibrinmatrise. Tenekteplase har en høyere fibrinspesifisitet og større motstand mot inaktivering av den endogene hemmeren (PAI-I) enn kroppseget t-PA.

Farmakodynamiske effekter

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

Klinisk effekt og sikkerhet

AcT-studien

AcT-studien (*Alteplase Compared to Tenecteplase*) ble designet som en pragmatisk, registerbasert, prospektiv, randomisert, kontrollert, åpen studie med blindet endepunktsvurdering av intravenøs tenekteplase vs. intravenøs alteplase for å gi bevis for at tenekteplase er ikke-underlegen overfor alteplase hos pasienter med akutt iskemisk hjerneslag innen 4,5 timer fra sist pasienten var symptomfri (*last known well*), ellers kvalifisert for intravenøs trombolyse i henhold til gjeldende retningslinjer. Studien oppnådde sitt primære resultat som viste ikke-underlegenhet med tenekteplase 0,25 mg/kg (maks. 25 mg) vs. alteplase 0,9 mg/kg (maks. 90 mg): 296 (36,9 %) av 802 pasienter i tenekteplasegruppen og 266 (34,8 %) av 765 i alteplasegruppen hadde en mRS-score på 0-1 etter 90-120 dager (justert risikoforskjell på 2,1 % [95 % KI – 2,6 til 6,9]). Resultatene i mITT- og mPP-populasjonene var lignende.

Viktige sikkerhetsresultater var symptomatisk intracerebral blødning, orolingualt angioødem og ekstrakraniell blødning som krevde blodtransfusjon, som alle skjedde innen 24 timer etter trombolytisk administrering, og 90-dagers dødelighet av alle årsaker.

Det var ingen betydningsfulle forskjeller i frekvensen av 24-timers symptomatisk intracerebral blødning. Hyppighetene av avbildningsdefinerte intrakranielle blødninger (vurdert blindet for symptomstatus og behandlingstildeling) viste ingen forskjeller mellom de to gruppene, og de avbildningsdefinerte forekomstene av type 2 parenkymalt hematom (dvs. hematom som opptar ≥ 30 % av infarktets med åpenbar masseeffekt) var lik de observerte forekomstene av symptomatisk intracerebral blødning i studien. Det var ingen meningsfulle forskjeller i frekvensen av 90-dagers dødelighet 90 dager etter behandling. Orolingualt angioødem og perifer blødning som krever

blodoverføring var sjeldne og like i begge gruppene (se tabell 2).

Tabell 2. Forekomst av viktige sikkerhetsutfall i tenekteplase- og alteplasegruppen.

	Tenekteplasegruppe	Alteplasegruppe	Risikoforskjell (95 % KI)
24-timers symptomatisk intracerebral blødning	27/800 (3,4 %)	24/763 (3,2 %)	0,2 (-1,5 til 2,0)
Avbildnings-identifisert intrakraniell blødning	154/800 (19,3 %)	157/763 (20,6 %)	-1,3 (-5,3 til 2,6)
Ekstrakraniell blødning som krevde blodoverføring	6/800 (0,8 %)	6/763 (0,8 %)	0,0 (-0,9 til 0,8)
Død innen 90 dager etter randomisering (n = 1 554)	122/796 (15,3 %)	117/758 (15,4 %)	-0,1 (-3,7 til 3,5)
Orolingualt angioødem	9/800 (1,1 %)	9/763 (1,2 %)	-0,1 (-1,1 til 1,0)
Parenkymalt hematoma type 2 (hematom som opptar \geq 30 % av infarkt med åpenbar masseeffekt)	21/800 (2,6 %)	18/763 (2,4 %)	0,3 (-1,3 til 1,8)

EXTEND-IA TNK-studien

EXTEND-IA TNK ble utformet for å vurdere om tenekteplase er ikke-underlegen overfor alteplase når det gjelder å oppnå reperfusjon ved innledende angiogram når det administreres innen 4,5 timer etter iskemisk hjerneslag hos pasienter som skal gjennomgå endovaskulær behandling.

Pasienter med iskemisk hjerneslag som hadde okklusjon av arteria carotis interna, arteria basilaris eller arteria cerebri media, og som var kvalifisert til å gjennomgå trombektomi, ble randomisert til å motta tenekteplase 0,25 mg/kg eller alteplase 0,9 mg/kg innen 4,5 timer etter symptomdebut. Det var 101 pasienter i hver behandlingsgruppe. Det primære resultatet var reperfusjon av mer enn 50 % av det involverte iskemiske området eller fravær av uttakbar blodpropp på tidspunktet for den første angiografiske vurderingen. Ikke-underlegenhet av tenekteplase ble testet, etterfulgt av overlegenhet.

Det primære utfallet forekom hos 22 % av pasientene behandlet med tenekteplase vs. 10 % av de behandlet med alteplase (forskjell i forekomst, 12 %; 95 % KI 2, 21; insidensrate, 2,2; 95 % KI 1,1; 4,4).

Sekundære utfall inkluderte mRS-score etter 90 dager. Andelen mRS 0-1 etter 90 dager var 51 % for tenekteplasegruppen og 43 % for alteplasegruppen (justert insidensrate, 1,2; 95 % KI 0,9 til 1,6).

sICH forekom hos 1 % av pasientene i hver gruppe. Det var 10 dødsfall (10 %) i tenekteplasegruppen og 18 (18 %) i alteplasegruppen, noe som ikke var signifikant i den forhåndsspesifiserte logistikk-regresjonsanalysen. De fleste dødsfallene var relatert til progresjon av større hjerneslag (9 i tenekteplasegruppen og 14 i alteplasegruppen). Tenekteplase 0,25 mg/kg viste en lignende sikkerhetsprofil sammenlignet med alteplase 0,9 mg/kg.

Flere ikke-intervensjonelle studier sammenlignet tenekteplase (0,25 mg/kg) versus alteplase (0,9 mg/kg) ved AIS med eller uten okklusjon i stort kar (LVO) innen 4,5 timer etter symptomdebut. Disse observasjonsstudiene rapporterte justerte (eller matching av tilbøyelighetsscore) estimater, inkludert totalt > 2 900 AIS-pasienter (fra studier med over 100 pasienter behandlet med tenekteplase), og rapporterte en konsistent lignende sikkerhet og effekt-profil for tenekteplase sammenlignet med alteplase.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og distribusjon

Tenekteplase er et intravenøst administrert, rekombinant protein som aktiverer plasminogen.

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

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

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

Linearitet/ikke-linearitet

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

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

På bakgrunn av indikasjonen og behandling av menneske med engangsdose ble reproduksjonsstudiene begrenset til en embryotoksisk studie på kanin, som et sensitivt dyreslag. Tenekteplase medførte fosterdød av alle fostrene i midtre embryonale periode. Tenekteplase gitt under midtre og siste

embryonale periode ga vaginalblødning hos morderne dagen etter første dose. Sekundær mortalitet ble observert 1-2 dager senere. Data fra den føtale perioden finnes ikke.

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Arginin
Konsentrert fosforsyre
Polysorbat 20
Rest fra fremstillingsprosessen: Gentamicin

6.2 Uforlikeligheter

Metalyse er ikke blandbar med infusjonsoppløsninger som inneholder glukose.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet i originalpakningen:

3 år

Rekonstituert oppløsning:

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

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

Metalyse 5 000 enheter (25 mg) pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Hetteglass 10 ml av klart glass, med grå gummipropp (overtrukket med B2-44) og krympelukk, fylt med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning. Hvert hetteglass inneholder 25 mg tenekteplase.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Metalyse bør rekonstitueres ved å tilsette 5 ml sterilt vann til injeksjonsvæske til hetteglasset, som inneholder pulver til injeksjonsvæske, oppløsning ved bruk av en kanyle og en sprøyte (følger ikke med i pakken).

1. Ta krympeløkket av hetteglasset.
2. Fyll en sprøyte med 5 ml sterilt vann til injeksjonsvæske, og stikk kanylen gjennom midten av hetteglassets propp.
3. Tilsett alt av det sterile vannet til injeksjonsvæske til hetteglasset ved å skyve sprøytens stempel langsomt nedover for å unngå skumdannelse.
4. Hold sprøyten festet til hetteglasset og rekonstituer pulveret ved virvle forsiktig.
5. Den rekonstituerte injeksjonsvæsken, oppløsning resulterer i en fargeløs til svak gul, klar oppløsning. Kun klare oppløsninger uten partikler skal anvendes.
6. Umiddelbart før oppløsningen brukes, vendes hetteglasset opp ned, fremdeles med sprøyten tilkoblet, slik at sprøyten kommer under hetteglasset.
7. Trekk passende volum Metalyse rekonstituert oppløsning opp i sprøyten, avhengig av pasientens vekt.

Pasientens kroppsvekt (kg)	Volum av rekonstituert oppløsning (ml)	Tenekteplase (U)	Tenekteplase (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. Et allerede innlagt venekateter skal kun benyttes for tilførsel av Metalyse i natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %). Ingen andre legemidler skal tilsettes injeksjonsoppløsningen.
9. Metalyse skal gis som intravenøs injeksjon i løpet av 5 til 10 sekunder. Det skal ikke gis i et venekateter som inneholder glukose ettersom Metalyse ikke er blandbar med glukoseoppløsning.
10. Slangen skal skylles etter Metalyse-injeksjonen for fullstendig levering.
11. Ubrukt rekonstituert oppløsning skal kastes.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/169/007

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. februar 2001

Dato for siste fornyelse: 23. februar 2006

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

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

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

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

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

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

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

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

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Metalyse 8 000 U (40 mg)
pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.
tenekteplase

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Pulver: Arginin, konsentrert fosforsyre, polysorbat 20.
Rest fra fremstillingsprosessen: Gentamicin.
Væske: vann til injeksjonsvæske

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
1 ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske
1 steril hetteglassadapter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk etter rekonstituering med 8 ml oppløsningsvæske.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

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

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/169/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

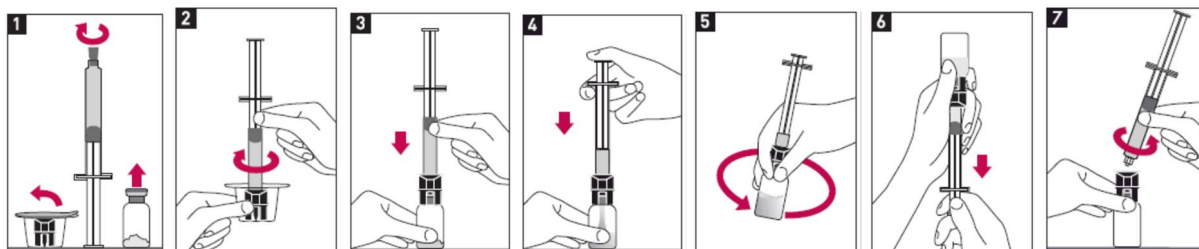
Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

Bildetekst til innsiden av kartonglokket

Bruksanvisning



- 1 Åpne toppen av hetteglass-adapteren. Ta av korken fra tuppen av sprøyten. Fjern hetten fra hetteglasset.
- 2 Skru den ferdigfylte sprøyten på hetteglass-adapteren og stram godt.
- 3 Stikk hull i midten av hetteglassets propp ved hjelp av hetteglass-adapterens spiss.
- 4 Tilsett vann til injeksjonsvæsker ved å skyve sprøyten langsomt nedover for å unngå skumdannelse.
- 5 Hold sprøyten festet til hetteglasset og løs opp pulveret ved å snurre forsiktig.
- 6 Vend hetteglasset/sprøyten opp-ned og trekk riktig volum oppløsning opp i sprøyten, i henhold til

doseringsanbefalingene.

7 Skru av sprøyten fra hetteglass-adapteren. Oppløsningen er klar til intravenøs bolusinjeksjon.

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

ETIKETT TIL HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Metalyse 8 000 U (40 mg)
pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
tenekteplase

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 8 000 enheter (40 mg) tenekteplase.
Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 1 000 enheter (5 mg) tenekteplase per ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Arginin, konsentrert fosforsyre, polysorbat 20
Rest fra fremstillingsprosessen: Gentamicin

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

i.v. etter rekonstituering med 8 ml oppløsningsvæske

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/169/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

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

Ikke relevant.

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

ETIKETT TIL SPRØYTE MED OPPLØSNINGSVÆSKE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsvæske til Metalyse 8 000 U (40 mg) intravenøs bruk etter rekonstituering

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

8 ml vann til injeksjonsvæsker

6. ANNET

Etter rekonstituering, til pasienter med kroppsvekt (kg):

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Metalyse 10 000 U (50 mg)
pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.
tenekteplase

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Pulver: Arginin, konsentrert fosforsyre, polysorbat 20.
Rest fra fremstillingsprosessen: Gentamicin.
Væske: vann til injeksjonsvæske

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
1 ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske
1 steril hetteglassadapter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk etter rekonstituering med 10 ml oppløsningsvæske.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

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

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/169/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

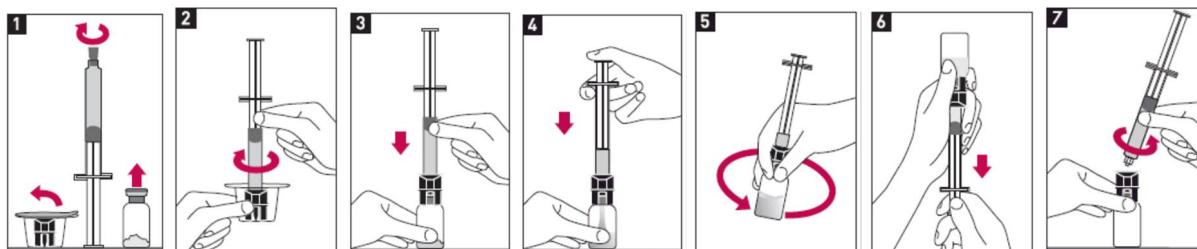
Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

Bildetekst til innsiden av kartonglokket

Bruksanvisning



- 1 Åpne toppen av hetteglass-adapteren. Ta av korken fra tuppen av sprøyten. Fjern hetten fra hetteglasset.
- 2 Skru den ferdigfylte sprøyten på hetteglass-adapteren og stram godt.
- 3 Stikk hull i midten av hetteglassets propp ved hjelp av hetteglass-adapterens spiss.
- 4 Tilsett vann til injeksjonsvæsker ved å skyve sprøyten langsomt nedover for å unngå skumdannelse.
- 5 Hold sprøyten festet til hetteglasset og løs opp pulveret ved å snurre forsiktig.
- 6 Vend hetteglasset/sprøyten opp-ned og trekk riktig volum oppløsning opp i sprøyten, i henhold til

doseringsanbefalingene.

7 Skru av sprøyten fra hetteglass-adapteren. Oppløsningen er klar til intravenøs bolusinjeksjon.

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

ETIKETT TIL HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Metalyse 10 000 U (50 mg)
pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
tenekteplase

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 10 000 enheter (50 mg) tenekteplase.
Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 1 000 enheter (5 mg) tenekteplase per ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Arginin, konsentrert fosforsyre, polysorbat 20
Rest fra fremstillingsprosessen: Gentamicin

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

i.v. etter rekonstituering med 10 ml oppløsningsvæske

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/169/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

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

Ikke relevant.

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

ETIKETT TIL SPRØYTE MED OPPLØSNINGSVÆSKE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsvæske til Metalyse 10 000 U (50 mg) intravenøs bruk etter rekonstituering

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 ml vann til injeksjonsvæsker

6. ANNET

Etter rekonstituering, til pasienter med kroppsvekt (kg):

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Metalyse 5 000 U (25 mg)
pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
tenekteplase

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 5 000 enheter (25 mg) tenekteplase og arginin, konsentrert fosforsyre, polysorbat 20.
Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 1 000 enheter (5 mg) tenekteplase per ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Rest fra fremstillingsprosessen: Gentamicin.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
i.v. etter rekonstituering med 5 ml sterilt vann til injeksjonsvæske.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

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

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/169/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Metalyse 5 000 U (25 mg)
pulver til inj.
tenecteplas.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

i.v. etter rekonstituering med 5 ml vann til inj.væske

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

6. ANNET

Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Metalyse 8 000 enheter (U) (40 mg) pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Metalyse 10 000 enheter (U) (50 mg) pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
tenekteplase

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Metalyse er og hva det brukes mot

Metalyse er pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

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

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

2. Hva du må vite før du får Metalyse

Legen kommer ikke til å forskrive og gi Metalyse

- dersom du tidligere har hatt en uventet og livstruende allergisk reaksjon (alvorlig overfølsomhet) overfor tenekteplase, overfor noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6) eller overfor gentamycin (en rest fra fremstillingsprosessen). Hvis behandling med Metalyse likevel er nødvendig, må gjenopplivningstiltak kunne iverksettes umiddelbart ved behov.
- dersom du har eller nylig har hatt en sykdom som øker risikoen for blødning, f.eks.:
 - ❖ blødningsforstyrrelser eller blødningstendens
 - ❖ hjerneslag (cerebrovaskulær sykdom)
 - ❖ svært høyt, ukontrollert blodtrykk
 - ❖ hodeskade
 - ❖ alvorlig leversykdom
 - ❖ magesår (ulcus pepticum)
 - ❖ utvidede blodårer i spiserøret (øsofagusvaricer)
 - ❖ misdannelser i blodkar (f.eks. en aneurisme)
 - ❖ visse svulster

- ❖ betennelse i hjerteposen (perikarditt), betennelse eller infeksjon i hjerteklaffene (endokarditt)
 - ❖ demens
- dersom du tar tabletter/kapsler med «blodfortynnende» midler, f.eks. kumarinderivater som warfarin (antikoagulantia)
 - dersom du har betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)
 - dersom du nylig har gjennomgått en større operasjon i hjernen eller ryggraden
 - dersom du har gjennomgått gjenopplivning (hjertekompresjoner) i mer enn 2 minutter i løpet av de siste 2 ukene

Advarsler og forsiktighetsregler

Legen vil vise forsiktighet ved bruk av Metalyse

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

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og Metalyse

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

Graviditet og amming

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

3. Hvordan Metalyse administreres

Legen beregner dosen utfra kroppsvekten din, basert på følgende tabell:

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

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

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

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

- Blødning

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Blødning fra injeksjonsstedet
- Neseblødning
- Blødning fra kjønnsorganene eller urinveiene (du kan se blod i urinen)
- Blåmerker i huden
- Gastrointestinal blødning (f.eks. blødning fra mage eller tarm)

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

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

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer):

- Lavt blodtrykk (hypotensjon)
- Blødning i lungene (pulmonal hemoragi)
- Overfølsomhetsreaksjoner (anafylaktoide reaksjoner), f.eks. hudutslett, elveblest (urtikaria), pusteproblemer (krampe i luftveiene)
- Blødning i hjerteposen (hemoperikardium)
- Blodpropp i lungene (lungeemboli) og i årene til andre organsystemer (tromboembolisering)

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

- Fettembolisering (propper som består av fett)
- Kvalme
- Oppkast
- Økt kroppstemperatur (feber)
- Blodoverføring etter blødninger

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

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

- Lavt blodtrykk (hypotensjon)
- Uregelmessig hjerterytme
- Brystsmerter (angina pectoris)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Gjentatte brystsmerter/angina (periodiske iskemier)
- Hjerteinfarkt
- Hjertesvikt
- Sjokk etter hjertesvikt
- Betennelse i hjerteposen
- Væske i lungene (lungeødem)

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

- Hjertestans
- Problemer med hjerteklaff eller hjerteposen (mitralinsuffisiens, perikardeffusjon)
- Blodpropp i venene (venetrombose)
- Væske mellom hjerteposen og hjertet (hertetamponade)
- Rift i hjertemuskelen (myokard ruptur)

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer):

- blodpropp i lungene (lungeemboli)

Disse kardiovaskulære hendelsene kan være livstruende og føre til døden.

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Metalyse

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Metalyse

- Virkestoff er tenekteplase.
 - Hvert hetteglass inneholder 8 000 enheter (U) (40 mg) tenekteplase. Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 8 ml oppløsningsvæske. Etter tilberedning med 8 ml oppløsningsvæske inneholder hver ml 1 000 U tenekteplase.
- eller
- Hvert hetteglass inneholder 10 000 enheter (U) (50 mg) tenekteplase. Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 10 ml oppløsningsvæske. Etter tilberedning med 10 ml oppløsningsvæske inneholder hver ml 1 000 U tenekteplase.
- Andre innholdsstoffer er arginin, konsentrert fosforsyre og polysorbat 20.
- Oppløsningsvæsken er vann til injeksjonsvæsker.
- Inneholder gentamicin som rest fra fremstillingsprosessen.

Hvordan Metalyse ser ut og innholdet i pakningen

Esken inneholder:

- et hetteglass med et frysetørret pulver med 40 mg tenekteplase, en ferdigfylt sprøyte med 8 ml oppløsningsvæske og en hetteglass-adapter.
- eller
- et hetteglass med et frysetørret pulver med 50 mg tenekteplase, en ferdigfylt sprøyte med 10 ml oppløsningsvæske og en hetteglass-adapter

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim 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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Metalyse 5 000 enheter (U) (25 mg) pulver til injeksjonsvæske, oppløsning tenekteplase

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Metalyse er og hva det brukes mot

Metalyse er pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

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

Metalyse brukes hos voksne til å behandle hjerneslag som forårsakes av en blodpropp i en arterie i hjernen (akutt iskemisk hjerneslag) når det har gått mindre enn 4,5 timer siden du sist ble sett uten symptomer på hjerneslaget.

2. Hva du må vite før du får Metalyse

Legen kommer ikke til å forskrive og gi Metalyse

- dersom du tidligere har hatt en uventet og livstruende allergisk reaksjon (alvorlig overfølsomhet) overfor tenekteplase, overfor noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6) eller overfor gentamycin (en rest fra fremstillingsprosessen). Hvis behandling med Metalyse likevel er nødvendig, må gjenopplivningstiltak kunne iverksettes umiddelbart ved behov.
- dersom du har eller nylig har hatt en sykdom som øker risikoen for blødning, f.eks.:
 - ❖ blødningsforstyrrelser eller blødningstendens
 - ❖ svært høyt, ukontrollert blodtrykk
 - ❖ en hodeskade
 - ❖ betennelse i hjerteposen (perikarditt), betennelse eller infeksjon i hjerteklaffene (endokarditt)
 - ❖ alvorlig leversykdom
 - ❖ utvidede blodårer i spiserøret (øsofagusvaricer)
 - ❖ magesår (ulcus pepticum)
 - ❖ misdannelser i blodkar (f.eks. en aneurisme)
 - ❖ visse svulster
 - ❖ blødning i hjernen eller kraniet

- dersom du tar tabletter/kapsler med «blodfortynnende» midler (antikoagulantia), med mindre hensiktsmessige tester bekreftet ingen klinisk relevant aktivitet av et slikt legemiddel
- dersom du har et svært alvorlig hjerneslag
- dersom hjerneslaget ditt forårsaker milde symptomer
- dersom symptomene på hjerneslaget ditt raskt blir bedre før du får Metalyse
- dersom hjerneslaget ditt begynte for mer enn 4,5 timer siden eller dersom det kan være mulig at symptomene begynte for mer enn 4,5 timer siden fordi du ikke vet når de begynte
- dersom du hadde krampeanfallet da hjerneslaget startet
- dersom tromboplastintiden din (en blodprøve for å se hvor godt blodet leverer seg) er unormal. Denne testen kan være unormal hvis du har fått heparin (en medisin som brukes til å fortynne blodet) innen de foregående 48 timene
- dersom du er diabetiker og har hatt hjerneslag før
- dersom du har hatt et hjerneslag i løpet av de siste tre månedene
- dersom antall blodplater (trombocytter) i blodet ditt er svært lavt
- dersom du har svært høyt blodtrykk (over 185/110) som bare kan senkes ved at du får en injeksjon av et legemiddel
- dersom mengden sukker (glukose) i blodet ditt er svært lavt (under 50 mg/dl) eller svært høyt (over 400 mg/dl)
- dersom du nylig har hatt en større operasjon, inkludert operasjon i hjernen eller ryggraden
- dersom du nylig har hatt en biopsi (en prosedyre som innebærer å ta en vevsprøve)
- dersom du har gjennomgått gjenopplivning (hjertekompresjoner) i mer enn 2 minutter i løpet av de siste 2 ukene
- dersom du har betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)

Advarsler og forsiktighetsregler

Legen vil vise forsiktighet ved bruk av Metalyse

- dersom du har hatt en annen allergisk reaksjon enn uventet livstruende allergisk reaksjon (alvorlig overfølsomhet) overfor tenekteplase, overfor noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6) eller overfor gentamycin (en rest fra fremstillingsprosessen)
- dersom du har eller nylig har hatt andre tilstander som kan øke blødningsrisikoen din, for eksempel:
 - en injeksjon inn i en muskel (intramuskulær injeksjon)
 - en liten skade som en punktering av store kar eller ekstern hjertemassasje
 - dersom du veier mindre enn 60 kg
- dersom du er over 80 år kan du få et dårligere behandlingsresultat uavhengig av behandling med Metalyse.
Generelt er imidlertid nytte-/risiko ved Metalyse hos pasienter over 80 år positiv, og alder alene er ikke en hindring for behandling med Metalyse
- dersom du noen gang tidligere har fått Metalyse.

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og Metalyse

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er spesielt viktig at du snakker med legen din dersom du tar eller nylig har tatt:

- alle legemidler som brukes til å «fortynne» blodet
- visse legemidler som brukes til å behandle høyt blodtrykk (ACE-hemmere).

Graviditet og amming

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

3. Hvordan Metalyse administreres

Legen beregner dosen utfra kroppsvekten din, basert på følgende tabell:

Kroppsvekt (kg)	under 60	60-70	70-80	80-90	over 90
Metalyse (U)	3 000	3 500	4 000	4 500	5 000

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

Legen vil gi Metalyse som én injeksjon så raskt som mulig etter hjerneslaget ditt.

4. Mulige bivirkninger

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

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

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

- Blødning
- Hjerneblødning (cerebral blødning). Død eller vedvarende nedsatt funksjonsevne kan forekomme etter blødning i hjernen eller andre alvorlige blødninger.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Blødning fra injeksjonsstedet
- Neseblødning
- Blødning fra kjønnsorganene eller urinveiene (du kan se blod i urinen)
- Blåmerker i huden
- Gastrointestinal blødning (f.eks. blødning fra mage eller tarm)

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

- Indre blødninger i buken (retroperitoneal blødning)
- Blødning i øynene (øyehemoragi)

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer):

- Lavt blodtrykk (hypotensjon)
- Blødning i lungene (pulmonal hemoragi)
- Overfølsomhetsreaksjoner (anafylaktoide reaksjoner), f.eks. hudutslett, elveblest (urtikaria), pusteproblemer (krampe i luftveiene)
- Blødning i hjerteposen (hemoperikardium)
- Blodpropp i lungene (lungeemboli) og i årene til andre organsystemer (tromboembolisering)

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

- Fettembolisering (propper som består av fett)
- Kvalme
- Oppkast
- Økt kroppstemperatur (feber)
- Blodoverføring etter blødninger

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

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke

er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Metalyse

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Metalyse

- Virkestoff er tenekteplase.
 - Hvert hetteglass inneholder 5 000 enheter (U) (25 mg) tenekteplase. Etter rekonstituering med 5 ml vann til injeksjonsvæske inneholder hver ml 1 000 U tenekteplase.
- Andre innholdsstoffer er arginin, konsentrert fosforsyre og polysorbat 20.
- Inneholder gentamicin som rest fra fremstillingsprosessen.

Hvordan Metalyse ser ut og innholdet i pakningen

Esken inneholder ett hetteglass med et frysetørret pulver med 25 mg tenekteplase.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim 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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

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