

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Metalyse 8 000 enheder (40 mg) pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
Metalyse 10 000 enheder (50 mg) pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Metalyse 8 000 enheder (40 mg) pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 8 000 enheder (40 mg) tenecteplase.

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 8 ml solvens.

Metalyse 10 000 enheder (50 mg) pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 10 000 enheder (50 mg) tenecteplase.

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 10 ml solvens.

Den rekonstituerede opløsning indeholder 1 000 enheder (5 mg) tenecteplase/ml.

Styrken af tenecteplase udtrykkes i enheder (E) ved at bruge en standardreference, som er specifik for tenecteplase og ikke sammenlignelig med enheder brugt til andre trombolytiske stoffer.

Tenecteplase er en fibrinspecifik plasminogenaktivator produceret ved rekombinant dna-teknologi i cellemateriale fra kinesiske hamstres æggestokke.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulveret er hvidt til off-white.

Solvensen er klar og farveløs.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Metalyse er indiceret til trombolytisk behandling af mistænkt myokardieinfarkt hos voksne med vedvarende ST-elevation eller nylig venstresidig grenblok inden for 6 timer efter debut af symptomer på akut myokardieinfarkt (AMI).

### **4.2 Dosering og administration**

#### Dosering

Metalyse skal ordineres af læger med erfaring i trombolytisk behandling og med mulighed for at monitorere denne behandling.

Behandling med Metalyse skal initieres så tidligt som muligt efter symptomdebut.

Det passende tenecteplaseprodukt bør vælges omhyggeligt og i overensstemmelse med indikationen. Produkterne med 40 mg og 50 mg er kun beregnet til brug ved akut myokardieinfarkt.

Metalyse skal administreres på basis af legemsvægt, med en maksimal dosis på 10 000 enheder (50 mg tenecteplase). Det nødvendige volumen til at administrere den korrekte dosis kan udregnes ud fra følgende skema:

Patientens legemsvægt (kg)	Tenecteplase (E)	Tenecteplase (mg)	Tilsvarende volumen af rekonstitueret opløsning (ml)
< 60	6 000	30	6
≥ 60 to < 70	7 000	35	7
≥ 70 to < 80	8 000	40	8
≥ 80 to < 90	9 000	45	9
≥ 90	10 000	50	10

For detaljer se pkt. 6.6: Regler for bortskaffelse og anden håndtering

#### *Ældre (≥ 75 år)*

Metalyse skal administreres med forsigtighed hos ældre (≥ 75 år) på grund af en højere blødningsrisiko (se information om blødning i pkt. 4.4 og om STREAM-studiet i pkt. 5.1).

#### *Pædiatrisk population*

Metalyse sikkerhed og virkning hos børn (under 18 år) er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Adjuverende behandling

Hos patienter med ST-elevations- myokardieinfarkt skal adjuverende antitrombotisk behandling med trombocythæmmere og antikoagulantia administreres i henhold til gældende relevante behandlingsvejledninger.

For koronar intervention se pkt. 4.4.

Ufraktioneret heparin og enoxaparin er blevet anvendt som adjuverende antitrombotisk behandling i kliniske studier med Metalyse.

Behandling med acetylsalicylsyre skal initieres hurtigst muligt efter symptomdebut og fortsættes som livslang behandling, medmindre det er kontraindiceret.

#### Administration

Den rekonstituerede opløsning skal administreres intravenøst og er til umiddelbar anvendelse. Den rekonstituerede opløsning er en klar, farveløs til svag gullig opløsning.

Den påkrævede dosis skal administreres som en enkelt intravenøs bolus i løbet af ca. 10 sekunder.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for gentamicin (sporrest fra fremstillingsprocessen). Hvis behandling med Metalyse alligevel anses for at være nødvendig, skal genoplivningsudstyr være inden for umiddelbar rækkevidde i tilfælde af behov.

Metalyse er endvidere kontraindiceret i følgende situationer, da trombolytisk behandling er forbundet med en større risiko for blødning:

- Signifikant blødningsforstyrrelse, enten på nuværende tidspunkt eller inden for de sidste 6 måneder
- Patienter, der får effektiv oral antikoagulerende behandling, f.eks. warfarinnatrium (INR > 1,3) (se pkt. 4.4 under afsnittet "Blødning")
- Enhver anamnese med skader på centralnervesystemet (f.eks. neoplasma, aneurisme, intrakraniell eller spinal operation)
- Kendt hæmoragisk diatese
- Alvorlig ukontrolleret hypertension
- Større operation, parenkymal organbiopsi, eller signifikant traume indenfor de sidste 2 måneder (dette inkluderer ethvert traume forbundet med det nuværende AMI)
- Nyligt hoved- eller kranietraume
- Forlænget kardiopulmonær genoplivning (> 2 minutter) inden for de sidste 2 uger
- Akut perikarditis og/eller subakut bakteriel endokarditis
- Akut pankreatitis
- Alvorlig leverdysfunktion, inkl. leversvigt, cirrose, portal hypertension (øsofagusvaricer) og aktiv hepatitis
- Aktiv peptisk ulceration
- Arteriel aneurisme og kendt arteriel/venøs misdannelse
- Neoplasma med øget blødningstendens
- Ethvert anamnetisk tilfælde af hæmoragisk apopleksi eller apopleksi af ukendt årsag
- Kendt anamnese af iskæmisk apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi i de foregående 6 måneder
- Demens.

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

##### Koronar intervention

Hvis der er planlagt primær perkutan koronar intervention (PCI) i henhold til gældende relevante behandlingsvejledninger, må tenecteplase ikke gives (se pkt. 5.1, ASSENT-4-studiet).

Patienter, der ikke kan få foretaget primær PCI inden for en time som anbefalet i vejledningen, og får tenecteplase som primær koronar rekanalisering, skal straks overføres til kardiologisk specialafdeling med henblik på angiografi og rettidig adjuverende koronar intervention inden for 6-24 timer eller tidligere, hvis der er klinisk indikation herfor (se pkt. 5.1, STREAM-studiet).

##### Blødning

Den hyppigste komplikation under tenecteplasebehandling er blødning. Samtidig antikoagulerende behandling med heparin kan bidrage til blødning. Eftersom fibrin spaltes under tenecteplasebehandling, kan blødning fra tidligere injektionssteder forekomme. Derfor kræver trombolytisk behandling omhyggelig overvågning af alle mulige blødningssteder (inkl. kateterindstikssted, arteriel og venøs injektionssted, venefremlægningssteder og injektionssteder). Brug af stive katetre, intramuskulære injektioner og unødigt flytning af patienten skal undgås under behandling med tenecteplase.

Hyppigst blev der observeret hæmoragi på injektionsstedet, og lejlighedsvis blødning i køns- og urinveje og i tandkødet.

Skulle alvorlige blødninger opstå, specielt cerebral hæmoragi, skal samtidig heparinbehandling termineres med det samme. Protaminbehandling skal overvejes hvis heparin er givet mindre end 4 timer før blødningsstarten. I de få patienter som ikke responderer på disse konservative mål, kan velovervejede brug af transfusionsprodukter være indiceret. Transfusion af kryopræcipitat, frisk frosset plasma og trombocytter skal overvejes med klinisk vurdering og laboratorievurdering efter hver administration. Et mål for fibrinogenniveau på 1 g/l er ønskeligt ved kryopræcipitatinfusion. Antifibrinolytisk behandling er mulig som sidste alternativ. Under følgende omstændigheder kan risikoen ved brug af tenecteplase være forhøjet, og derfor skal risikoen opvejes imod de forventede fordele:

- Systolisk blodtryk > 160 mm Hg, se pkt. 4.3
- Cerebrovaskulær sygdom
- Nylig gastrointestinal eller geniturinær blødning (indenfor de sidste 10 dage)
- Høj sandsynlighed for venstresidig kardiell embolus, f.eks. mitralstenose med atrieflimren
- Enhver nylig kendt (inden for de sidste 2 dage) intramuskulær injektion
- Høj alder dvs. patienter over 75 år
- Lav kropsvægt < 60 kg
- Patienter i behandling med orale antikoagulantia: Metalyse kan overvejes, når resterende virkning af antikoagulant er usandsynlig ud fra dosering eller tiden siden sidste administration, og hvis relevant(e) test(s) for antikoagulerende aktivitet af det (de) pågældende præparat(er) ikke viser en klinisk relevant aktivitet på koagulationssystemet (f.eks. INR ≤ 1,3 for vitamin K-antagonister, eller andre relevante tests for øvrige orale antikoagulantia er inden for de respektive øvre normalgrænser).

#### Arytmier

Koronartrombolyse kan resultere i arytmier i forbindelse med reperfusion. Reperfusionsarytmier kan medføre hjertestop, kan være livstruende og kan nødvendiggøre brug af konventionel antiarytmisk behandling. Det anbefales, at antiarytmisk behandling for bradykardi og/eller ventrikulære takyarytmier (pacemaker, defibrillator) er tilgængelig når tenecteplase administreres.

#### GPIIb/IIIa-antagonister

Samtidig brug af GPIIb/IIIa-antagonister forøger blødningsrisikoen.

#### Overfølsomhed/Gentagen administration

Efter endt behandling med tenecteplase er der ikke set nogen antistofdannelse af vedvarende karakter. Dog er der ingen systematisk erfaring med gentagen administration af tenecteplase. Der skal udvises forsigtighed, når tenecteplase gives til personer med kendt overfølsomhed (ud over anafylaktisk reaktion) over for det aktive stof, et af hjælpestofferne eller gentamicin (sporrest fra fremstillingsprocessen). Hvis der opstår en anafylaktoid reaktion skal injektionen afbrydes øjeblikkeligt og hensigtsmæssig behandling skal initieres. I alle tilfælde skal tenecteplase ikke genadministreres før vurdering af hæmostatiske faktorer som fibrinogen, plasminogen og alfa2-antiplasmin.

#### Pædiatrisk population

Metalyse bør ikke anvendes til børn (under 18 år) pga. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført formelle interaktionsstudier med tenecteplase og lægemidler almindeligt administreret til patienter med AMI. Dog har analysedata fra mere end 12 000 patienter behandlet i fase I, II og III ikke vist nogen klinisk relevante interaktioner med andre lægemidler, som sædvanligvis anvendes til patienter med AMI og sammen med tenecteplase.

### Lægemidler, som påvirker koagulation/trombocytfunktion

Lægemidler, som påvirker koagulationen, eller de, som ændrer trombocytfunktionen (f.eks. ticlopidine, clopidogrel, LMWH), kan forøge risikoen for blødning før, under og efter tenecteplasebehandling.

Samtidig brug af GPIIb/IIIa-antagonister forøger blødningsrisikoen.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Fertilitet

Kliniske data samt prækliniske fertilitetsstudier er ikke tilgængelige for tenecteplase (Metalyse).

### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Metalyse til gravide kvinder. Prækliniske data med tenecteplase viser blødning med sekundær dødelighed hos moderdyrene på grund af det aktive stofs kendte farmakologiske aktivitet, og i få tilfælde forekom der aborter og fosterresorption (virkninger er kun observeret ved administration af gentagne doser). Tenecteplase anses ikke for at være teratogent (se pkt. 5.3).

Fordelen ved behandling skal opvejes i forhold til de potentielle risici i tilfælde af myokardieinfarkt under graviditet.

### Amning

Det er ukendt, om tenecteplase udskilles i human mælk. Der skal udvises forsigtighed, når Metalyse administreres til en ammende kvinde, og det skal besluttes, om amning skal ophøre i de første 24 timer efter administration af Metalyse.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke relevant.

## **4.8 Bivirkninger**

### Resumé af sikkerhedsprofilen

Blødning er en meget almindelig bivirkning i forbindelse med brug af tenecteplase. Disse blødninger er overvejende overfladiske på injektionsstedet. Ekkymose ses ofte, men normalt kræver de ikke nogen speciel behandling. Død og permanent invaliditet er rapporteret hos patienter, som har oplevet apopleksi (inklusive intrakranielle blødninger) og andre alvorlige blødningsepisoder.

### Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne er opdelt efter systemorganklasse og hyppighed ud fra følgende konvention: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1 Bivirkningsfrekvenser

Systemorganklasse	Bivirkning
Immunsystemet	
Sjælden	Anafylaktoide reaktioner (herunder udslæt, urticaria, bronkospasme, laryngealt ødem)
Nervesystemet	
Ikke almindelig	Intrakraniel blødning (såsom cerebral blødning, cerebralt hæmatom, hæmoragisk apopleksi, hæmoragisk transformation af apopleksi, intrakranielt hæmatom, subaraknoidal blødning), herunder relaterede symptomer som døsigthed, afasi, hemiparese, kramper
Øjne	
Ikke almindelig	Blødning i øjet
Hjerte	
Ikke almindelig	Reperusionsarytmier (såsom asystoli, accelereret idioventrikulær arytmie, ekstrasystoler, atrieflimren, atrioventrikulært blok af 1. grad til komplet atrioventrikulært blok, bradykardi, takykardi, ventrikulær arytmie, ventrikelflimren, ventrikulær takykardi) opstår i tæt tidsmæssig sammenhæng med tenecteplasebehandling.
Sjælden	Perikardial blødning
Vaskulære sygdomme	
Meget almindelig	Blødning
Sjælden	Emboli (trombotisk emboli)
Luftveje, thorax og mediastinum	
Almindelig	Epistaxis
Sjælden	Pulmonal blødning
Mave-tarm-kanalen	
Almindelig	Gastrointestinal blødning (såsom blødning i maven, mavesårsblødning, rektal blødning, hæmatemese, melæna, blødning i munden)
Ikke almindelig	Retroperitoneal blødning (såsom retroperitonealt hæmatom)
Ikke kendt	Kvalme, opkastning
Hud og subkutane væv	
Almindelig	Ekkymose
Nyrer og urinveje	
Almindelig	Urogenital blødning (såsom hæmaturi, blødning i urinvejene)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	Blødning ved injektionssted, blødning ved indstikssted
Undersøgelser	
Sjælden	Blodtryksfald
Ikke kendt	Forhøjet legemstemperatur
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
Ikke kendt	Fedtemboli, der kan have konsekvenser for de implicerede organer

Som med andre trombolytiske stoffer er følgende hændelser blevet rapporteret som følgesygdomme efter myokardieinfarkt og/eller trombolytisk administration:

- Meget almindelig: hypotension, hjertefrekvens- og rytmeforstyrrelser, angina pectoris
- Almindelig: Tilbagevendende iskæmi, hjertesvigt, myokardieinfarkt, kardiogent shock, perikarditis, lungeødem
- Ikke almindelig: Hjertestop, mitralklapinsufficiens, perikardial effusion, venetrombose, hjertetamponade, myokardieruptur
- Sjælden: Lungeemboli

Disse kardiovaskulære hændelser kan blive livstruende og kan føre til død.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

I tilfælde af overdosering kan der være en øget risiko for blødning.

### Behandling

I tilfælde af alvorlig langvarig blødning kan erstatningsbehandling overvejes (plasma, trombocytter), se også pkt. 4.4.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antitrombosemidler, enzymer, ATC-kode: B 01 AD11

### Virkningsmekanisme

Tenecteplase er en rekombinant fibrinspecifik plasminogenaktivator, som stammer fra naturligt t-PA ved modifikationer på 3 steder af proteinstrukturen. Det binder sig til fibrin-komponenten af tromben (blodproppen), og konverterer selektivt trombebundet plasminogen til plasmin, som nedbryder trombens fibrinmatrix. Tenecteplase har en højere fibrinspecificitet og større modstand mod inaktivering af dets endogene inhibitor (PAI-I) sammenlignet med naturligt t-PA.

### Farmakodynamisk virkning

Efter administration af tenecteplase observeres et dosisafhængigt forbrug af  $\alpha$ 2-antiplasmin (plasmins flydende faseinhibitor), med deraf følgende stigning i niveauet af systemisk plasmindannelse. Denne observation er i overensstemmelse med den forventede virkning af plasminogenaktivering. I sammenlignende studier blev der observeret mindre end 15 % reduktion i fibrinogen, og mindre end 25 % reduktion i plasminogen, hos forsøgspersoner behandlet med den maksimale dosis af tenecteplase (10 000 E, svarende til 50 mg), mens alteplase forårsagede ca. 50 % fald i fibrinogen- og plasminogenniveauer. Der blev ikke fundet klinisk relevant antistofdannelse efter 30 dage.

### Klinisk virkning og sikkerhed

Data fra angiografiske fase I- og II- studier antyder, at tenecteplase, administreret som en enkelt intravenøs bolus, er effektiv til at opløse blodpropper i den infarktrelaterede arterie på en dosisrelateret basis hos forsøgspersoner, som oplever et AMI.

### ASSENT-2

Et stort mortalitetsstudie (ASSENT-2) med ca. 17 000 patienter viste, at tenecteplase er terapeutisk ækvivalent med alteplase med hensyn til at nedsætte mortalitet (6,2 % for begge behandlinger efter 30 dage, øverste grænse af 95 % konfidensinterval for den relative risikoratio 1,124), og at brugen af tenecteplase er associeret med en signifikant lavere forekomst af ikke-intrakraniale blødninger (26,4 % vs. 28,9 %,  $p = 0,0003$ ). Dette medfører et signifikant lavere behov for transfusioner (4,3 % vs. 5,5 %,  $p = 0,0002$ ). Intrakranial hæmoragi forekom med en hyppighed på 0,93 % vs. 0,94 % for henholdsvis tenecteplase og alteplase.



Det er vist fra data omhandlende åbne koronararterier samt begrænsede kliniske data, at AMI-patienter er behandlet med succes på et tidspunkt senere end 6 timer efter symptomdebut.

#### ASSENT-4

ASSENT-4 PCI-studiet blev designet til at vise om forbehandling af 4 000 patienter med stort myokardieinfarkt, med fuld dosis tenecteplase og samtidig enkelt bolus på op til 4 000 IE ufraktioneret heparin administreret forud for primær PCI, der skal udføres inden for 60 til 180 minutter, førte til bedre udfald end primær PCI alene. Studiet blev med 1 667 randomiserede patienter afsluttet før tid pga. en numerisk højere mortalitet i den faciliterede PCI-gruppe, der fik tenecteplase. Forekomsten af det primære endepunkt, sammensat af dødsfald eller kardiogent shock eller kongestivt hjertesvigt i løbet af 90 dage, var signifikant højere i gruppen, der fik det undersøgte regime med tenecteplase, efterfulgt af den rutinemæssige øjeblikkelige PCI-behandling: 18,6 % (151/810) sammenlignet med 13,4 % (110/819) i gruppen, der kun fik PCI,  $p = 0,0045$ . Denne signifikante forskel mellem de to grupper for det primære endepunkt ved dag 90 var allerede tilstede ved hospitalisering og ved dag 30.

Alle numeriske dele af de kliniske sammensatte endepunkter var til fordel for PCI-behandling alene: Dødsfald: 6,7 % vs. 4,9 %  $p = 0,14$ ; kardiogent shock: 6,3 % vs. 4,8 %  $p = 0,19$ ; kongestivt hjertesvigt: 12,0 % vs. 9,2 %  $p = 0,06$ . De sekundære endepunkter, reinfarkt og gentagen *target vessel* revaskularisering, var signifikant højere i gruppen, der blev forbehandlet med tenecteplase: Reinfarkter: 6,1 % vs. 3,7 %  $p = 0,0279$ ; gentagne *target vessel* revaskulariseringer: 6,6 % vs. 3,4 %  $p = 0,0041$ . De følgende bivirkninger opstod hyppigere ved behandling med tenecteplase inden PCI-behandling: Intrakraniell blødning: 1 % vs. 0 %  $p = 0,0037$ ; apopleksi: 1,8 % vs 0 %  $p < 0,0001$ ; alvorlige blødninger: 5,6 % vs. 4,4 %  $p = 0,3118$ ; mindre blødninger: 25,3 % vs. 19,0 %  $p = 0,0021$ ; blodtransfusioner: 6,2 % vs. 4,2 %  $p = 0,0873$ ; pludselig kar-okklusion: 1,9 % vs. 0,1 %  $p = 0,0001$ .

#### STREAM-studiet

STREAM-studiet var designet til at evaluere virkningen og sikkerheden af en farmako-invasiv strategi versus en strategi med standard primær PCI hos patienter med akut myokardieinfarkt med ST-elevation inden for 3 timer efter symptomdebut, hvor PCI inden for en time efter første medicinske kontakt ikke er muligt. Den farmako-invasive strategi bestod af tidlig fibrinolytisk behandling med bolus-tenecteplase og yderligere antitrombotisk og antikoagulant behandling, efterfulgt af angiografi inden for 6-24 timer eller akut koronar intervention.

Studiepopulationen bestod af 1 892 patienter, der blev randomiseret vha. et interaktivt *voice response* system. Det primære endepunkt, sammensat af død eller kardiogent shock eller kongestivt hjertesvigt eller re-infarkt inden for 30 dage, blev observeret hos 12,4 % (116/939) i den farmako-invasive arm versus 14,3 % (135/943) i den primære PCI-arm (relativ risiko 0,86 (0,68-1,09)).

Enkeltkomponenterne i det sammensatte primære endepunkt for den farmako-invasive strategi versus primær PCI blev observeret med følgende hyppigheder:

	<b>Farmako-invasivt (n = 944)</b>	<b>Primær PCI (n = 948)</b>	<b>p</b>
Sammensat: død, shock, kongestivt hjertesvigt, re-infarkt	116/939 (12,4 %)	135/943 (14,3 %)	0,21
Alle typer af mortalitet	43/939 (4,6 %)	42/946 (4,4 %)	0,88
Kardiogent shock	41/939 (4,4 %)	56/944 (5,9 %)	0,13
Kongestivt hjertesvigt	57/939 (6,1 %)	72/943 (7,6 %)	0,18
Re-infarkt	23/938 (2,5 %)	21/944 (2,2 %)	0,74
Hjertelateret dødsfald	31/939 (3,3 %)	32/946 (3,4 %)	0,92

Den observerede forekomst af alvorlige eller mindre ikke-intrakranielle blødninger var ens i begge grupper:

	<b>Farmako-invasivt (n = 944)</b>	<b>Primær PCI (n = 948)</b>	<b>p</b>
Alvorlig ikke-intrakraniel blødning	61/939 (6,5 %)	45/944 (4,8 %)	0,11
Mindre ikke-intrakraniel blødning	205/939 (21,8 %)	191/944 (20,2 %)	0,40

Forekomst af alle apopleksier og intrakranielle blødninger:

	<b>Farmako-invasivt (n = 944)</b>	<b>Primær PCI (n = 948)</b>	<b>p</b>
Alle apopleksier (alle typer)	15/939 (1,6 %)	5/946 (0,5 %)	0,03*
Intrakraniel blødning	9/939 (0,96 %)	2/946 (0,21 %)	0,04**
Intrakraniel blødning efter protokol-ændring til halv dosis hos patienter $\geq 75$ år:	4/747 (0,5 %)	2/758 (0,3 %)	0,45

\* forekomsten i begge grupper er som forventet hos STEMI-patienter, der er behandlet med fibrinolytika eller primær PCI (som observeret i tidligere studier).

\*\* forekomsten i den farmako-invasive gruppe er som forventet for fibrinolyse med tenecteplase (som observeret i tidligere studier).

Efter halvering af tenecteplasedosis hos patienter  $\geq 75$  år var der ingen yderligere intrakraniel blødning (0 ud af 97 patienter) (95 % KI: 0,0-3,7) versus 8,1 % (3 ud af 37 patienter) (95 % KI: 1,7-21,9) før dosisreduktion. Der er overlappende grænser for konfidensintervallet for de observerede forekomster før og efter dosisreduktion.

Hos patienter  $\geq 75$  år var den observerede forekomst af det primære sammensatte endepunkt for virkning af den farmako-invasive strategi og primær PCI følgende: Før dosisreduktion 11/37 (29,7 %) (95 % KI: 15,9-47,0) versus 10/32 (31,3 %) (95 % KI: 16,1-50,0), efter dosisreduktion: 25/97 (25,8 %) (95 % KI: 17,4-35,7) versus 25/88 (24,8 %) (95 % KI: 19,3-39,0). I begge grupper er der overlappende grænser for konfidensintervallet for de observerede forekomster før og efter dosisreduktion.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption og fordeling

Tenecteplase er et intravenøst administreret, rekombinant protein som aktiverer plasminogen. Efter intravenøs bolus-administration af 30 mg tenecteplase hos patienter med akut myokardieinfarkt var den oprindeligt estimerede tenecteplase-plasmakoncentration  $6,45 \pm 3,60$   $\mu\text{g/ml}$  (gennemsnit  $\pm$  SD). Fordelingsfasen udgør  $31 \% \pm 22 \%$  til  $69 \% \pm 15 \%$  (gennemsnit  $\pm$  SD) af det totale AUC efter administration af doser i intervallet 5 til 50 mg.

Data om vævsfordeling blev opnået i studier med radioaktivt mærket tenecteplase hos rotter. Det organ, som tenecteplase hovedsageligt fordelte sig til, var leveren. Det er ikke kendt om og i hvilket omfang tenecteplase binder til plasmaproteiner i mennesker. Den gennemsnitlige residenstid (MRT, *mean residence time*) i kroppen er ca. 1 time og gennemsnitsfordelingsvolumenet ( $\pm$  SD) ved *steady state* ( $V_{ss}$ ) er fra  $6,3 \pm 2$  l til  $15 \pm 7$  l.

### Biotransformation

Tenecteplase elimineres fra blodbanen ved binding til specifikke receptorer i leveren, efterfulgt af nedbrydning til små peptider. Binding til leverreceptorer er dog reduceret i forhold til det naturlige t-PA, hvilket resulterer i en længere halveringstid.

## Elimination

Efter enkelt intravenøs bolusinjektion af tenecteplase hos patienter med akut myokardieinfarkt udviste tenecteplaseantigen bifasisk elimination fra plasma. Der er ingen dosisafhængig tenecteplaseclearance i det terapeutiske dosisområde. Den initiale, dominerende halveringstid er  $24 \pm 5,5$  (gennemsnitlig  $\pm$  SD) min., hvilket er 5 gange længere end naturligt t-PA. Den afsluttende halveringstid er  $129 \pm 87$  min., og plasmaclearance er  $119 \pm 49$  ml/min.

Stigende legemsvægt resulterede i en moderat stigning af tenecteplaseclearance, og stigende alder resulterede i et lille fald i clearance. Kvinder udviser generelt lavere clearance end mænd, men dette kan forklares ved en generelt lavere legemsvægt hos kvinder.

## Linearitet/non-linearitet

Analyse af dosislinearitet baseret på AUC antyder, at tenecteplase udviser non-lineær farmakokinetik i det undersøgte dosisinterval, dvs. 5 til 50 mg.

## Nedsat nyre- og leverfunktion

Da eliminationen af tenecteplase sker gennem leveren, forventes det ikke, at nedsat nyrefunktion vil påvirke dets farmakokinetik. Dette understøttes også af data fra dyrestudier. Dog er virkningen af nedsat nyre- og leverfunktion på tenecteplases farmakokinetik hos mennesker ikke specifikt undersøgt. Der foreligger derfor ingen retningslinjer for dosisjustering af tenecteplase hos patienter med nedsat leverfunktion og svært nedsat nyrefunktion.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Intravenøs enkeltdosisadministration i rotter, kaniner og hunde viste kun dosisafhængige og reversible forandringer af koagulationsparametre med lokal blødning på injektionsstedet, hvilket blev tolket som en konsekvens af den farmakodynamiske virkning af tenecteplase. Flerdosistoksicitetsstudier i rotter og hunde bekræftede disse ovenfor nævnte observationer, men studievarigheden var begrænset til 2 uger af antistofdannelse til det humane protein tenecteplase, hvilket resulterede i anafylaksi.

Sikkerhedsfarmakologiske data i cynomolgusaber afslørede reduktion i blodtryk efterfulgt af forandringer af EKG, men disse fremkom ved eksponeringer, der var langt højere end den kliniske eksponering.

Med hensyn til indikationen og enkeltdosisadministrationen i mennesker var reproduktionstoksicitets-testning begrænset til et embryotoksicitets studie i kaniner som en følsom dyreart. Tenecteplase inducerede total kulddød under midtembryonalperioden. Da tenecteplase blev givet under midt- eller senembryonalperioden fik moderdyrerne vaginal blødning dagen efter den første dosering. Sekundær dødelighed blev observeret 1-2 dage efter. Data for den føtale periode er ikke tilgængelig.

Mutagenicitet og karcinogenicitet er ikke forventet i denne klasse af rekombinante proteiner, og genotoksicitets- og karcinogenicitetstests var ikke nødvendige.

Ingen lokal irritation af blodkar viste sig efter intravenøs, intraarteriel eller paravenøs administration af den endelige formulering af tenecteplase.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

#### Pulver

Arginin  
Koncentreret phosphorsyre  
Polysorbat 20  
Sporrest fra fremstillingsprocessen: Gentamicin

#### Solvens

Vand til injektionsvæsker

### 6.2 Uforlideligheder

Metalyse er uforlideligt med glucoseinfusionsvæsker.

### 6.3 Opbevaringstid

#### Opbevaringstid i salgspakning

3 år

#### Rekonstitueret opløsning:

Der er vist kemisk og fysisk i-brug-stabilitet i 24 timer ved 2-8°C og i 8 timer ved 30 °C.

Fra en mikrobiologisk synsvinkel bør den rekonstituerede opløsning straks anvendes. Hvis den ikke straks anvendes, er i-brug-opbevaringstiden og forholdene før brug brugerens ansvar, og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2-8 °C.

### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

### 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

#### Metalyse 8 000 enheder (40 mg) pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

20 ml hætteglas type I med en overtrukken (B2-42) grå gummiprop og et *flip-off*-låg, fyldt med pulver til injektionsvæske, opløsning. Hvert hætteglas indeholder 40 mg tenecteplase.

10 ml fyldt plastikinjektionssprøjte med 8 ml solvens.

Steril adapter til hætteglasset.

#### Metalyse 10 000 enheder (50 mg) pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

20 ml hætteglas type I med en overtrukken (B2-42) grå gummiprop og et *flip-off*-låg, fyldt med pulver til injektionsvæske, opløsning. Hvert hætteglas indeholder 50 mg tenecteplase.

10 ml fyldt plastikinjektionssprøjte med 10 ml solvens.

Steril adapter til hætteglasset.

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Metalyse skal rekonstitueres ved at tilsætte den komplette mængde af solvens fra den fyldte injektionssprøjte til hætteglasset indeholdende pulveret til injektionsvæske, opløsning.

1. Sørg for, at den rigtige størrelse hætteglas vælges i forhold til patientens legemsvægt.

Patientens legemsvægtskategori (kg)	Volumen af rekonstitueret opløsning (ml)	Tenecteplase (E)	Tenecteplase (mg)
< 60	6	6 000	30
≥ 60 til < 70	7	7 000	35
≥ 70 til < 80	8	8 000	40
≥ 80 til < 90	9	9 000	45
≥ 90	10	10 000	50

2. Undersøg om låget på hætteglasset stadig er intakt.
3. Fjern *flip-off*-låget fra hætteglasset.
4. Åbn toppen af adapteren til hætteglasset. Fjern hættens fra spidsen af den fyldte injektionssprøjte med solvensen. Skru dernæst straks den fyldte injektionssprøjte godt fast på adapteren til hætteglasset, og stik spidsen af adapteren til hætteglasset ned igennem midten af hætteglassets prop.
5. Tilsæt solvensen til hætteglasset ved at presse sprøjtens stempel langsomt ned for at undgå det skummer.
6. Sørg for, at sprøjten stadig er påsat adapteren til hætteglasset, og rekonstituer ved at slynge forsigtigt rundt.
7. Den rekonstituerede injektionsvæske, opløsning resulterer i en farveløs til bleggul, klar opløsning. Kun klare opløsninger uden partikler må anvendes.
8. Umiddelbart før opløsningen skal bruges vendes hætteglasset med sprøjten stadig påsat, sådan at sprøjten er under hætteglasset.
9. Overfør den passende mængde Metalyse rekonstitueret opløsning ind i sprøjten, baseret på patientens vægt.
10. Skru sprøjten af adapteren til hætteglasset.
11. En allerede eksisterende intravenøs indgang kun med natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) kan bruges til administration af Metalyse. Intet andet lægemiddel må tilsættes injektionsvæsken.
12. Metalyse skal gives til patienten intravenøst i løbet af 10 sekunder. Det bør ikke administreres i en slange, som indeholder glucose, da Metalyse ikke er kompatibel med en glucoseopløsning.
13. Slangen skal skylles efter Metalyse-injektionen for at sikre en korrekt levering.
14. Enhver ubrugt rekonstitueret opløsning bør kasseres.

Alternativt kan rekonstitutionen udføres med en kanyler i stedet for den vedlagte adapter til hætteglas.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

Metalyse 8 000 enheder (40 mg) pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

EU/1/00/169/005

Metalyse 10 000 enheder (50 mg) pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

EU/1/00/169/006

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. februar 2001

Dato for seneste fornyelse: 23. februar 2006

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Metalyse 5 000 enheder (25 mg) pulver til injektionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Metalyse 5 000 enheder (25 mg) pulver til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 5 000 enheder (25 mg) tenecteplase.

Den rekonstituerede opløsning indeholder 1 000 enheder (5 mg) tenecteplase/ml.

Styrken af tenecteplase udtrykkes i enheder (E) ved at bruge en standardreference, som er specifik for tenecteplase og ikke sammenlignelig med enheder brugt til andre trombolytiske stoffer.

Tenecteplase er en fibrinspecifik plasminogenaktivator produceret ved rekombinant dna-teknologi i cellemateriale fra kinesiske hamstres æggestokke.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektionsvæske, opløsning.

Pulveret er hvidt til off-white.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Metalyse er indiceret til trombolytisk behandling af akut iskæmisk apopleksi (AIS) hos voksne inden for 4,5 timer efter det sidst kendte tidspunkt, hvor patienten var symptomfri (*last known well*), og efter udelukkelse af intrakraniell blødning.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Metalyse skal ordineres af læger med erfaring i neurovaskulær behandling og trombolytisk behandling med mulighed for at monitorere denne behandling, se pkt. 4.4.

Behandling med Metalyse skal initieres så tidligt som muligt og senest 4,5 timer efter det sidst kendte tidspunkt, hvor patienten var symptomfri, og efter udelukkelse af intrakraniell blødning ved passende billedteknikker, se pkt. 4.4. Behandlingsvirkningen er tidsafhængig. Tidligere behandling øger derfor sandsynligheden for et favorabelt udfald.

Det passende tenecteplaseprodukt bør vælges omhyggeligt og i overensstemmelse med indikationen. Produkt med 25 mg tenecteplase er kun beregnet til brug ved akut iskæmisk apopleksi.

Metalyse skal administreres på basis af legemsvægt, med en maksimal enkeltdosis på 5 000 enheder (25 mg tenecteplase) til indikationen akut iskæmisk apopleksi.

Benefit/risk-forholdet ved behandling med tenecteplase skal vurderes nøje hos patienter, der vejer 50 kg eller mindre, på grund af begrænset tilgængelighed af data.

Det nødvendige volumen til at administrere den korrekte totale dosis kan udregnes ud fra følgende skema:

Patientens legemsvægt (kg)	Tenecteplase (E)	Tenecteplase (mg)	Tilsvarende volumen af rekonstitueret opløsning (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 detaljer se pkt. 6.6: Regler for bortskaffelse og anden håndtering

#### *Ældre (> 80 år)*

Metalyse skal administreres med forsigtighed hos ældre (> 80 år) på grund af en højere blødningsrisiko (se information om blødning i pkt. 4.4).

#### *Pædiatrisk population*

Metalyse sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Supplerende behandling

Sikkerhed og virkning af dette doseringsregime administreret samtidig med heparin eller trombocyttaggregationshæmmere, såsom acetylsalicylsyre, i løbet af de første 24 timer efter behandling med Metalyse er ikke tilstrækkeligt undersøgt. Administration af intravenøst heparin eller trombocyttaggregationshæmmere, såsom acetylsalicylsyre, skal derfor undgås i de første 24 timer efter behandling med Metalyse på grund af en øget blødningsrisiko.

Hvis heparin er påkrævet til andre indikationer, bør dosis ikke overstige 10 000 IE dagligt, administreret subkutant.

#### Administration

Den rekonstituerede opløsning skal administreres intravenøst og er til umiddelbar anvendelse. Den rekonstituerede opløsning er en klar, farveløs til svag gullig opløsning.

Den påkrævede dosis skal administreres som en enkelt intravenøs bolus i løbet af ca. 5 til 10 sekunder.

Hætteglassene med 40 mg og 50 mg tenecteplase er ikke beregnet til at blive anvendt til akut iskæmisk apopleksi. For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for gentamicin (sporrest fra fremstillingsprocessen).

Metalyse er endvidere kontraindiceret i følgende situationer, da trombolytisk behandling er forbundet med en større risiko for blødning:

- Signifikant blødningsforstyrrelse, enten på nuværende tidspunkt eller inden for de sidste seks måneder
- Patienter med effektiv antikoagulation (f.eks. INR > 1,3) (se pkt. 4.4 under afsnittet "Blødning")
- Kendt anamnese med intrakraniell blødning eller mistanke herom
- Symptomer, der tyder på subaraknoidal blødning, selv hvis CT-scanningen er normal
- Svær apopleksi efter klinisk vurdering (f.eks. NIHSS > 25) og/eller ved passende billedteknikker
- Akut iskæmisk apopleksi uden invaliderende neurologisk mangel eller symptomer, der hurtigt bedres før injektionsstart



- Enhver anamnese med skader på centralnervesystemet (f.eks. neoplasma, aneurisme, intrakraniell eller spinal operation)
- Kendt hæmoragisk diatese
- Alvorlig ukontrolleret arteriel hypertension
- Større operation, biopsi af parenkymt organ eller signifikant traume inden for de seneste to måneder
- Nyligt hoved- eller kranietraume
- Forlænget kardiopulmonær genoplivning (> 2 minutter) inden for de sidste to uger
- Akut perikarditis og/eller subakut bakteriel endokarditis
- Akut pankreatitis
- Alvorlig leverdysfunktion, inkl. leversvigt, cirrose, portal hypertension (øsofagusvaricer) og aktiv hepatitis
- Aktiv peptisk ulceration
- Arteriel aneurisme og kendt arteriel/venøs misdannelse
- Neoplasma med øget blødningstendens
- Symptomer på iskæmisk anfald med debut mere end 4,5 timer før injektionen eller symptomer, hvor debuttidspunktet er ukendt og evt. kunne være over 4,5 timer
- Kramper ved debut af apopleksi
- Administration af heparin inden for de seneste 48 timer og en tromboplastintid, der overskrider laboratoriets øvre normalværdi
- Patienter med anamnese med tidligere apopleksi og samtidig diabetes
- Tidligere apopleksi inden for de seneste tre måneder
- Trombocytantal under 100 000/mm<sup>3</sup>
- Systolisk blodtryk > 185 mmHg eller diastolisk blodtryk > 110 mmHg eller aggressiv behandling (intravenøs farmakoterapi) nødvendig for at nedsætte blodtrykket til disse grænser
- Blodsukker < 50 mg/dl eller > 400 mg/dl (< 2,8 mM eller > 22,2 mM)

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

Trombolytisk behandling kræver tilstrækkelig overvågning. Metalyse bør kun anvendes med inddragelse og opfølgning af læger, der er uddannet og har erfaring med neurovaskulær behandling og brug af trombolytiske behandlinger, og som har faciliteterne til at overvåge denne anvendelse. Til verifikation af behandlingsindikationen kan fjerndiagnostiske målinger overvejes efter relevans, se pkt. 4.1 og 4.2.

##### Blødning

Den hyppigste komplikation under tenecteplasebehandling er blødning. Samtidig anvendelse af andre aktive stoffer, der påvirker koagulationen eller trombocytfunktionen (f.eks. heparin), kan bidrage til blødning, se pkt. 4.2 og 4.3. Eftersom fibrin spaltes under tenecteplasebehandling, kan blødning fra tidligere injektionssteder forekomme. Derfor kræver trombolytisk behandling omhyggelig overvågning af alle mulige blødningssteder (inkl. kateterindstikssted, arteriel og venøs injektionssted, venefremlægningssteder og injektionssteder). Brug af stive katetre, intramuskulære injektioner og unødigt flytning af patienten skal undgås under behandling med tenecteplase.

Skulle alvorlige blødninger opstå, specielt cerebral hæmoragi, skal samtidig heparinbehandling termineres med det samme. Protaminbehandling skal overvejes hvis heparin er givet mindre end 4 timer før blødningsstart. Hos de få patienter, som ikke responderer på disse konservative mål, kan velovervejet brug af transfusionsprodukter være indiceret. Transfusion af kryopræcipitat, frisk frosset plasma og trombocytter skal overvejes på baggrund af klinisk og laboratoriemæssig vurdering efter hver administration. Et fibrinogenniveau på 1 g/l er ønskeligt ved kryopræcipitatinfusion. Antifibrinolytisk behandling er mulig som sidste alternativ.

Risikoen ved behandling med tenecteplase kan være forhøjet og skal opvejes imod de forventede fordele i følgende situationer:

- Nylig intramuskulær injektion eller små nylige traumer, punktur af større kar eller hjertemassage med henblik på genoplivning
- Tilstande forbundet med en øget risiko for blødning, som ikke er nævnt i pkt. 4.3
- Lav kropsvægt < 60 kg
- Patienter i behandling med orale antikoagulantia: Metalyse kan overvejes, hvis relevant(e) test(s) ikke viser en klinisk relevant aktivitet på koagulationssystemet (f.eks. INR  $\leq$  1,3 for vitamin K-antagonister, eller andre relevante tests for øvrige orale antikoagulantia er inden for de respektive øvre normalgrænser), se pkt. 4.3.

Intracerebral blødning udgør den største bivirkning i behandlingen af akut iskæmisk apopleksi (op til 19 % af patienterne uden stigning i den samlede morbiditet eller mortalitet).

Risikoen for intrakraniell blødning hos patienter med akut iskæmisk apopleksi kan øges ved brug af Metalyse.

Dette gælder især i følgende tilfælde:

- alle situationer, der indebærer høj risiko for blødning, herunder de, der er anført i pkt. 4.3
- sen tid til behandling efter det sidst kendte tidspunkt, hvor patienten var symptomfri. Administration af Metalyse bør derfor ikke udsættes
- patienter, der forbehandles med acetylsalicylsyre (ASA), kan have større risiko for intracerebral blødning, især hvis behandlingen med Metalyse er forsinket
- sammenlignet med yngre patienter kan patienter i høj alder (over 80 år) have et noget dårligere udfald uafhængigt af behandlingen og kan have en øget risiko for intracerebral blødning efter trombolyse. Generelt forbliver benefit/risk-forholdet for trombolyse hos patienter i en fremskreden alder positivt. Trombolyse hos AIS-patienter bør evalueres individuelt på basis af benefit/risk-forholdet.

Behandlingen må ikke påbegyndes senere end 4,5 timer efter det sidst kendte tidspunkt, hvor patienten var symptomfri, på grund af et ufavorabelt benefit/risk-forhold, baseret på følgende:

- positiv behandlingseffekt aftager over tid
- mortaliteten stiger, især hos patienter med tidligere ASA-behandling
- øget risiko for symptomatisk blødning.

### Blodtryksmåling

Blodtryksmåling op til 24 timer efter behandling med tenecteplase er nødvendig. Intravenøs antihypertensiv behandling anbefales, hvis systolisk blodtryk > 180 mmHg eller diastolisk blodtryk > 105 mmHg.

### Specielle grupper med nedsat benefit/risk-forhold

Benefit/risk-forholdet anses for at være mindre favorabelt men stadig positivt hos patienter, der tidligere har haft apopleksi, eller hos patienter med kendt ukontrolleret diabetes.

Hos patienter med apopleksi falder sandsynligheden for et favorabelt udfald med længere tid fra symptomdebut til trombolytisk behandling, stigende alder, stigende sværhedsgrad af apopleksi og øgede niveauer af blodsukker ved indlæggelse, mens sandsynligheden for svær invaliditet og død eller symptomatisk intrakraniell blødning øges uafhængigt af behandlingen.

### Cerebralt ødem

Reperfusion af det iskæmiske område kan inducere cerebralt ødem i infarktområdet.

### Overfølsomhed/Gentagen administration

Immunmedierede overfølsomhedsreaktioner forbundet med administration af Metalyse kan forårsages af det aktive stof tenecteplase, gentamicin (en rest fra fremstillingsprocessen) eller et eller flere af hjælpestofferne, se pkt. 4.3 og 6.1.

Efter endt behandling med tenecteplase er der ikke set nogen antistofdannelse af vedvarende karakter. Dog er der ingen systematisk erfaring med gentagen administration af tenecteplase. Der er også en risiko for overfølsomhedsreaktioner medieret via en ikke-immunologisk mekanisme.

Angioødem udgør den mest almindelige overfølsomhedsreaktion rapporteret med Metalyse. Denne risiko kan være forøget for indikationen akut iskæmisk apopleksi og/eller ved samtidig behandling med ACE-hæmmere. Patienter behandlet med Metalyse skal overvåges for angioødem under og i op til 24 timer efter administrationen.

Hvis der opstår en alvorlig overfølsomhedsreaktion (f.eks. angioødem), skal passende behandling straks påbegyndes. Dette kan omfatte intubering.

### Pædiatrisk population

Data for sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke tilgængelige for Metalyse. Derfor bør Metalyse ikke anvendes til børn under 18 år.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført formelle interaktionsstudier med Metalyse og andre lægemidler, der normalt administreres til patienter med akut iskæmisk apopleksi.

### Lægemidler, som påvirker koagulation/trombocytfunktion

Lægemidler, som påvirker koagulationen, eller de, som ændrer trombocytfunktionen, kan forøge risikoen for blødning før, under og efter tenecteplasebehandling og bør undgås de første 24 timer efter behandlingen for akut iskæmisk apopleksi, se pkt. 4.3.

### ACE-hæmmere

Samtidig behandling med ACE-hæmmere kan øge risikoen for at få en overfølsomhedsreaktion, se pkt. 4.4.

Publicerede akademiske randomiserede studier med mere end 2 000 patienter behandlet med tenecteplase viste ingen klinisk relevante interaktioner med andre lægemidler, der normalt anvendes til patienter med AIS.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Fertilitet

Kliniske data samt prækliniske fertilitetsstudier er ikke tilgængelige for tenecteplase (Metalyse).

### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Metalyse til gravide kvinder.

Prækliniske data med tenecteplase viser blødning med sekundær dødelighed hos moderdyrene på grund af det aktive stofs kendte farmakologiske aktivitet, og i få tilfælde forekom der aborter og fosterresorption (virkninger er kun observeret ved administration af gentagne doser). Tenecteplase anses ikke for at være teratogent (se pkt. 5.3).

Fordelen ved behandling skal opvejes i forhold til de potentielle risici under graviditet.

## Amning

Det er ukendt, om tenecteplase udskilles i human mælk.

Der skal udvises forsigtighed, når Metalyse administreres til en ammende kvinde, og det skal besluttes, om amning skal ophøre i de første 24 timer efter administration af Metalyse.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke relevant.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

Blødning er den mest almindelige bivirkning i forbindelse med brug af tenecteplase. Disse blødninger kan være overfladiske på injektionsstedet eller indre blødninger hvor som helst i kroppen.

Død og permanent invaliditet er rapporteret hos patienter, som har oplevet blødningsepisoder.

#### Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne er opdelt efter systemorganklasse og hyppighed ud fra følgende konvention: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bortset fra forekomsten af bivirkningen reperfuitionsarytmier ved indikationen akut myokardieinfarkt og hyppigheden af bivirkningen intrakraniell blødning ved indikationen akut iskæmisk apopleksi er der ingen medicinsk grund til at antage, at sikkerhedsprofilen for Metalyse ved indikationen akut iskæmisk apopleksi er forskellig fra profilen ved indikationen akut myokardieinfarkt.

Tabel 1 Bivirkningsfrekvenser

Systemorganklasse	Bivirkning
Immunsystemet	
Sjælden	Anafylaktoide reaktioner (herunder udslæt, urticaria, bronkospasme, laryngealt ødem)
Nervesystemet	
Meget almindelig	Intrakraniel blødning (såsom cerebral blødning, cerebralt hæmatom, hæmoragisk apopleksi, hæmoragisk transformation af apopleksi, intrakranielt hæmatom, subaraknoidal blødning), herunder relaterede symptomer som dødsghed, afasi, hemiparese, kramper
Øjne	
Ikke almindelig	Blødning i øjet
Hjerte	
Sjælden	Perikardial blødning
Vaskulære sygdomme	
Meget almindelig	Blødning
Sjælden	Emboli (trombotisk emboli)
Luftveje, thorax og mediastinum	
Almindelig	Epistaxis
Sjælden	Pulmonal blødning
Mave-tarm-kanalen	
Almindelig	Gastrointestinal blødning (såsom blødning i maven, mavesårsblødning, rektal blødning, hæmatemese, melæna, blødning i munden)
Ikke almindelig	Retroperitoneal blødning (såsom retroperitonealt hæmatom)
Ikke kendt	Kvalme, opkastning
Hud og subkutane væv	
Almindelig	Ekkymose
Nyrer og urinveje	
Almindelig	Urogenital blødning (såsom hæmaturi, blødning i urinvejene)
Almene symptomer og reaktioner på administrationstedet	
Almindelig	Blødning ved injektionssted, blødning ved indstikssted
Undersøgelser	
Sjælden	Blodtryksfald
Ikke kendt	Forhøjet legemstemperatur
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
Ikke kendt	Fedtemboli, der kan have konsekvenser for de implicerede organer
Kirurgiske og medicinske procedurer	
Ikke kendt	Transfusion

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

### Symptomer

I tilfælde af overdosering kan der være en øget risiko for blødning.

## Behandling

I tilfælde af alvorlig langvarig blødning kan erstatningsbehandling overvejes (plasma, trombocytter), se også pkt. 4.4.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antitrombosemidler, enzymer, ATC-kode: B01 AD11

#### Virkningsmekanisme

Tenecteplase er en rekombinant fibrinspecifik plasminogenaktivator, som stammer fra naturligt t-PA ved modifikationer på tre steder af proteinstrukturen. Det binder sig til fibrinkomponenten af tromben (blodproppen) og konverterer selektivt trombebundet plasminogen til plasmin, som nedbryder trombens fibrinmatrix. Tenecteplase har en højere fibrinspecificitet og større modstand mod inaktivering af dets endogene inhibitor (PAI-I) sammenlignet med naturligt t-PA.

#### Farmakodynamisk virkning

Efter administration af tenecteplase observeres et dosisafhængigt forbrug af  $\alpha$ 2-antiplasmin (plasmins flydende faseinhibitor) med deraf følgende stigning i niveauet af systemisk plasmindannelse. Denne observation er i overensstemmelse med den forventede virkning af plasminogenaktivering. I sammenlignende studier blev der observeret mindre end 15 % reduktion i fibrinogen og mindre end 25 % reduktion i plasminogen hos forsøgspersoner behandlet med den maksimale dosis af tenecteplase (10 000 E, svarende til 50 mg), mens alteplase forårsagede ca. 50 % fald i fibrinogen- og plasminogenniveauer. Der blev ikke fundet klinisk relevant antistofdannelse efter 30 dage.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### AcT-studiet

AcT-studiet (*Alteplase Compared to Tenecteplase*) blev designet som et pragmatisk, registerbaseret, prospektivt, randomiseret, kontrolleret, åbent studie med blindet endepunktsvurdering af intravenøs tenecteplase vs. intravenøs alteplase for at give evidens for, at tenecteplase er non-inferiørt i forhold til alteplase hos patienter med akut iskæmisk apopleksi inden for 4,5 timer fra det sidst kendte tidspunkt, hvor patienten var symptomfri (*last known well*), og som ellers er kvalificeret til intravenøs trombolyse i henhold til gældende retningslinjer. Studiet opnåede sit primære endepunkt og viste non-inferioritet med tenecteplase 0,25 mg/kg (maks. 25 mg) vs. alteplase 0,9 mg/kg (maks. 90 mg): 296 (36,9 %) ud af 802 patienter i tenecteplasegruppen og 266 (34,8 %) ud af 765 i alteplasegruppen havde en mRS-score på 0-1 efter 90-120 dage (ikke-justeret risikoforskel, 2,1 % [95 % CI -2,6 til 6,9]). Resultater hos mITT- og mPP-populationerne var tilsvarende.

Vigtige sikkerhedsresultater var symptomatisk intracerebral blødning, orolingualt angioødem og ekstrakraniel blødning, der krævede blodtransfusion, og som alle forekom inden for 24 timer efter trombolytisk administration, og 90-dages mortalitet af alle årsager.

Der var ingen betydningsfulde forskelle i hyppigheden af 24 timers symptomatisk intracerebral blødning. Hyppigheden af billeddefineret intrakraniel blødning (vurderet blindet til symptomstatus og behandlingstildeling) viste ingen forskelle mellem de to grupper, og de billeddefinerede hyppigheder af type 2 parenkymhæmatom (dvs. hæmatom, der optager  $\geq$  30 % af infarkten med tydelig massevirkning) svarede til de observerede hyppigheder af symptomatisk intracerebral blødning i studiet. Der var ingen betydningsfulde forskelle i hyppigheden af 90-dages mortalitet 90 dage efter behandlingen. Orolingualt angioødem og perifer blødning, der krævede blodtransfusion, var sjældne og ens i begge grupper (se tabel 2).

Tabel 2. Forekomst af vigtige sikkerhedsresultater i tenecteplase- og alteplasegruppen.

	Tenecteplasegruppe	Alteplasegruppe	Risikoforskel (95 % CI)
24 timers symptomatisk intracerebral blødning	27/800 (3,4 %)	24/763 (3,2 %)	0,2 (-1,5 til 2,0)
Billedidentificeret intrakraniell blødning	154/800 (19,3 %)	157/763 (20,6 %)	-1,3 (-5,3 til 2,6)
Ekstrakraniell blødning, der var blodtransfusionskrævende	6/800 (0,8 %)	6/763 (0,8 %)	0,0 (-0,9 til 0,8)
Dødsfald inden for 90 dage efter 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)
Parenkymhæmatom type 2 (hæmatom, der optager ≥ 30 % af infarkten med tydelig massevirkning)	21/800 (2,6 %)	18/763 (2,4 %)	0,3 (-1,3 til 1,8)

## EXTEND-IA TNK-studiet

EXTEND-IA TNK blev designet til at vurdere, om tenecteplase er non-inferiøret i forhold til alteplase til at opnå reperfusion ved initialt angiogram, når det administreres inden for 4,5 timer efter debut af iskæmisk apopleksi hos patienter, som skal gennemgå endovaskulær behandling.

Patienter med iskæmisk apopleksi, som havde okklusion af *arteria carotis interna*, *arteria basilaris* eller *arteria cerebri media*, og som var egnede til at gennemgå trombektomi, blev randomiseret til at få tenecteplase 0,25 mg/kg eller alteplase 0,9 mg/kg inden for 4,5 timer efter symptomdebut. Der var 101 patienter i hver behandlingsgruppe. Det primære endepunkt var reperfusion af over 50 % af det involverede iskæmiske område eller fravær af udtagelig trombe på tidspunktet for den indledende angiografiske vurdering. Non-inferioritet af tenecteplase blev testet, efterfulgt af superioritet.

Det primære endepunkt forekom hos 22 % af de patienter, der blev behandlet med tenecteplase vs. 10 % af dem, der blev behandlet med alteplase (incidensforskel, 12 %; 95 % CI 2, 21; incidensratio, 2,2; 95 % CI 1,1, 4,4).

Sekundære endepunkter omfattede mRS-score efter 90 dage. Andelen af mRS 0-1 efter 90 dage var 51 % for tenecteplasegruppen og 43 % for alteplasegruppen (justeret incidensratio, 1,2; 95 % CI 0,9 til 1,6).

sICH forekom hos 1 % af patienterne i hver gruppe. Der var 10 dødsfald (10 %) i tenecteplasegruppen og 18 (18 %) i alteplasegruppen, hvilket ikke var signifikant i den præspecificerede logistisk-regressionsanalyse. De fleste dødsfald var relateret til progression af større apopleksi (9 i tenecteplasegruppen og 14 i alteplasegruppen). Tenecteplase 0,25 mg/kg viste en tilsvarende sikkerhedsprofil sammenlignet med alteplase 0,9 mg/kg.

Flere ikke-interventionsstudier sammenlignede tenecteplase (0,25 mg/kg) vs. alteplase (0,9 mg/kg) ved AIS med eller uden okklusion af store kar (LVO) inden for 4,5 timer efter symptomdebut. Disse observationsstudier rapporterede justerede (eller matchet propensitetsscore) estimater, inkluderede i alt > 2 900 AIS-patienter (fra studier med over 100 patienter behandlet med tenecteplase) og rapporterede en konsistent sammenlignelig sikkerheds- og virkningsprofil af tenecteplase sammenlignet med alteplase.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption og fordeling

Tenecteplase er et intravenøst administreret rekombinant protein, som aktiverer plasminogen. Efter

intravenøs bolus-administration af 30 mg tenecteplase hos patienter med akut myokardieinfarkt var den oprindeligt estimerede tenecteplase-plasmakoncentration  $6,45 \pm 3,60 \mu\text{g/ml}$  (gennemsnit  $\pm$  SD). Fordelingsfasen udgør  $31 \% \pm 22 \%$  til  $69 \% \pm 15 \%$  (gennemsnit  $\pm$  SD) af det totale AUC efter administration af doser i intervallet 5 til 50 mg.

Data om vævsfordeling blev opnået i studier med radioaktivt mærket tenecteplase hos rotter. Det organ, som tenecteplase hovedsageligt fordelte sig til, var leveren. Det er ikke kendt om og i hvilket omfang, tenecteplase binder til plasmaproteiner i mennesker. Den gennemsnitlige residenstid (MRT, *mean residence time*) i kroppen er ca. 1 time og gennemsnitsfordelingsvolumenet ( $\pm$  SD) ved *steady state* ( $V_{ss}$ ) er fra  $6,3 \pm 2$  l til  $15 \pm 7$  l.

### Biotransformation

Tenecteplase elimineres fra blodbanen ved binding til specifikke receptorer i leveren, efterfulgt af nedbrydning til små peptider. Binding til leverreceptorer er dog reduceret i forhold til det naturlige t-PA, hvilket resulterer i en længere halveringstid.

### Elimination

Efter enkelt intravenøs bolusinjektion af tenecteplase hos patienter med akut myokardieinfarkt udviste tenecteplaseantigen bifasisk elimination fra plasma. Der er ingen dosisafhængig tenecteplaseclearance i det terapeutiske dosisområde. Den initiale, dominerende halveringstid er  $24 \pm 5,5$  (gennemsnitlig  $\pm$  SD) min., hvilket er fem gange længere end naturligt t-PA. Den afsluttende halveringstid er  $129 \pm 87$  min., og plasmaclearance er  $119 \pm 49$  ml/min.

Stigende legemsvægt resulterede i en moderat stigning af tenecteplaseclearance, og stigende alder resulterede i et lille fald i clearance. Kvinder udviser generelt lavere clearance end mænd, men dette kan forklares ved en generelt lavere legemsvægt hos kvinder.

### Linearitet/non-linearitet

Analyse af dosislinearitet baseret på AUC antyder, at tenecteplase udviser non-lineær farmakokinetik i det undersøgte dosisinterval, dvs. 5 til 50 mg.

### Nedsat nyre- og leverfunktion

Da eliminationen af tenecteplase sker gennem leveren, forventes det ikke, at nedsat nyrefunktion vil påvirke dets farmakokinetik. Dette understøttes også af data fra dyrestudier. Dog er virkningen af nedsat nyre- og leverfunktion på tenecteplases farmakokinetik hos mennesker ikke specifikt undersøgt. Der foreligger derfor ingen retningslinjer for dosisjustering af tenecteplase hos patienter med nedsat leverfunktion og svært nedsat nyrefunktion.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Intravenøs enkeltdosisadministration i rotter, kaniner og hunde viste kun dosisafhængige og reversible forandringer af koagulationsparametre med lokal blødning på injektionsstedet, hvilket blev tolket som en konsekvens af den farmakodynamiske virkning af tenecteplase. Flerdosistoksicitetsstudier i rotter og hunde bekræftede disse observationer, men studievarigheden var begrænset til to uger af antistofdannelse til det humane protein tenecteplase, hvilket resulterede i anafylaksi.

Sikkerhedsfarmakologiske data i cynomolgusaber afslørede reduktion i blodtryk efterfulgt af forandringer af EKG, men disse fremkom ved eksponering, der var langt højere end den kliniske eksponering.

Med hensyn til indikationen og enkeltdosisadministrationen i mennesker var reproduktionstoksicitets-testning begrænset til et embryotoksicitetsstudie i kaniner som en følsom dyreart. Tenecteplase inducerede total kulddød under midtembryonalperioden. Når tenecteplase blev



givet under midt- eller senembryonalperioden fik moderdyrerne vaginal blødning dagen efter den første dosering. Sekundær dødelighed blev observeret 1-2 dage senere. Data for den føtale periode er ikke tilgængelige.

Mutagenicitet og karcinogenicitet er ikke forventet i denne klasse af rekombinante proteiner, og genotoksicitets- og karcinogenicitetstests var ikke nødvendige.

Ingen lokal irritation af blodkar viste sig efter intravenøs, intraarteriel eller paravenøs administration af den endelige formulering af tenecteplase.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Arginin  
Koncentreret phosphorsyre  
Polysorbat 20  
Sporrest fra fremstillingsprocessen: Gentamicin

### **6.2 Uforlideligheder**

Metalyse er uforlideligt med glucoseinfusionsvæsker.

### **6.3 Opbevaringstid**

#### Opbevaringstid i salgspakning

3 år

#### Rekonstitueret opløsning

Der er vist kemisk og fysisk i-brug-stabilitet i 24 timer ved 2-8°C og i 8 timer ved 30 °C.

Fra en mikrobiologisk synsvinkel bør den rekonstituerede opløsning straks anvendes. Hvis den ikke straks anvendes, er i-brug-opbevaringstiden og forholdene før brug brugerens ansvar, og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2-8 °C.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

#### Metalyse 5 000 enheder (25 mg) pulver til injektionsvæske, opløsning

10 ml klare hætteglas med en overtrukket (B2-44) grå gummiprop og et krympelåg, fyldt med pulver til injektionsvæske, opløsning. Hvert hætteglas indeholder 25 mg tenecteplase.

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Metalyse skal rekonstitueres ved at tilsætte 5 ml sterilt vand til injektionsvæsker til hætteglasset indeholdende pulver til injektionsvæske, opløsning ved hjælp af en kanyle og en sprøjte (medfølger ikke i pakningen).

1. Fjern krympelåget fra hætteglasset.
2. Fyld en sprøjte med 5 ml sterilt vand til injektionsvæsker og stik kanylen ned igennem midten af hætteglassets prop.
3. Tilsæt alt det sterile vand til injektionsvæsker til hætteglasset ved at trykke sprøjtens stempel langsomt ned for at undgå skumdannelse.
4. Hold sprøjten fast på hætteglasset og rekonstituer ved at slynge forsigtigt rundt.
5. Den rekonstituerede injektionsvæske, opløsning resulterer i en farveløs til bleggul, klar opløsning. Kun klare opløsninger uden partikler må anvendes.
6. Umiddelbart før opløsningen bruges vendes hætteglasset med sprøjten stadig påsat, så sprøjten er under hætteglasset.
7. Overfør den passende mængde Metalyse rekonstitueret opløsning ind i sprøjten, baseret på patientens vægt.

Patienternes legemsvægtskategori (kg)	Volumen af rekonstitueret opløsning (ml)	Tenecteplase (E)	Tenecteplase (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. En allerede eksisterende intravenøs indgang kun med natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) kan bruges til administration af Metalyse. Intet andet lægemiddel må tilsættes injektionsvæsken.
9. Metalyse skal gives til patienten intravenøst i løbet af 5 til 10 sekunder. Det bør ikke administreres i en slange, som indeholder glucose, da Metalyse ikke er kompatibel med en glucoseopløsning.
10. Slangen skal skylles efter Metalyse-injektionen for at sikre en korrekt dosering.
11. Ubrugt rekonstitueret opløsning skal kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/169/007

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. februar 2001

Dato for seneste fornyelse: 23. februar 2006

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Metalyse 8 000 U (40 mg)  
pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
tenecteplase

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 8 000 enheder (40 mg) tenecteplase.  
Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 8 ml solvens.  
Den rekonstituerede opløsning indeholder 1 000 enheder (5 mg) tenecteplase/ml.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Pulver: Arginin, koncentreret phosphorsyre, polysorbat 20  
Sporrest fra fremstillingsprocessen: Gentamicin  
Solvens: vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas pulver til injektionsvæske, opløsning  
1 fyldt injektionssprøjte med solvens  
1 steril adapter til hætteglasset

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Intravenøs anvendelse efter rekonstitution med 8 ml solvens

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Følg brugsanvisningen nøje. Hvis dette ikke gøres kan det føre til overdosering af Metalyse.

**8. UDLØBSDATO**

EXP



## 9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.  
Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

## 10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

## 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

## 12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/169/005

## 13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

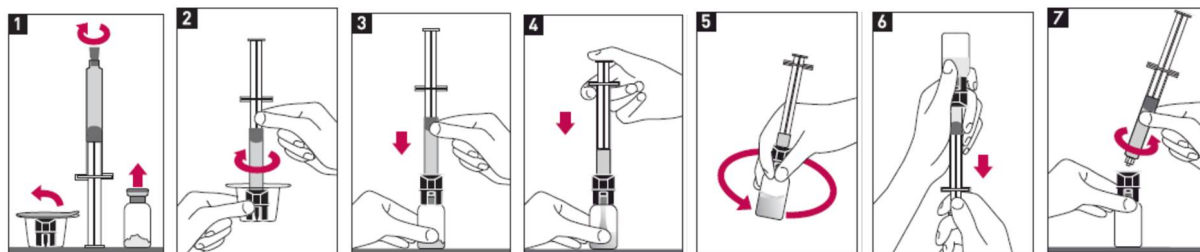
Lot

## 14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

## 15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

Detaljer som kan ses på indersiden af låget på kartonen i form af et piktogram

### Brugsanvisning



- 1 Åbn hættten på adapteren til hætteglasset. Fjern hættten fra spidsen af sprøjten. Fjern *flip-off*-låget fra hætteglasset.
- 2 Skru den fyldte injektionssprøjte godt fast i adapteren til hætteglasset.
- 3 Stik spidsen af adapteren til hætteglasset ned igennem midten af hætteglassets prop.
- 4 Tilsæt vandet til injektionsvæsker til hætteglasset ved at presse injektionssprøjtens stempel langsomt ned for at undgå, at det skummer.
- 5 Sørg for, at sprøjten stadig er påsat hætteglasset, og rekonstituer ved at slynge forsigtigt rundt.
- 6 Vend hætteglas/sprøjten på hovedet og overfør den rette mængde opløsning til sprøjten i

overensstemmelse med doseringsinstruktionerne.

**7** Skru sprøjten af adapteren til hætteglasset. Nu er opløsningen klar til intravenøs bolusinjektion.

#### **16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

#### **17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

#### **18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Metalyse 8 000 U (40 mg)  
pulver til injektionsvæske, opløsning  
tenecteplase

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 8 000 enheder (40 mg) tenecteplase.  
Den rekonstituerede opløsning indeholder 1 000 enheder (5 mg) tenecteplase/ml.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Arginin, koncentreret phosphorsyre, polysorbat 20  
Sporrest fra fremstillingsprocessen: Gentamicin

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas pulver til injektionsvæske, opløsning

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

i.v. efter rekonstitution med 8 ml solvens

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.  
Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/00/169/005

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Ikke relevant.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

Ikke relevant.

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL SPRØJTE MED SOLVENS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Solvens til Metalyse 8 000 U (40 mg) intravenøs anvendelse efter rekonstitution

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

8 ml vand til injektionsvæsker

**6. ANDET**

Efter rekonstitution, til patienter med legemsvægt (kg):

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Metalyse 10 000 U (50 mg)  
pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
tenecteplase

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 10 000 enheder (50 mg) tenecteplase.  
Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 10 ml solvens.  
Den rekonstituerede opløsning indeholder 1 000 enheder (5 mg) tenecteplase/ml.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Pulver: Arginin, koncentreret phosphorsyre, polysorbat 20  
Sporrest fra fremstillingsprocessen: Gentamicin  
Solvens: vand til injektionsvæsker

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas pulver til injektionsvæske, opløsning  
1 fyldt injektionssprøjte solvens  
1 steril adapter til hætteglasset

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Intravenøs anvendelse efter rekonstitution med 10 ml solvens

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Følg brugsanvisningen nøje. Hvis dette ikke gøres kan det føre til overdosering af Metalyse.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

## 9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.  
Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

## 10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

## 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

## 12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/169/006

## 13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

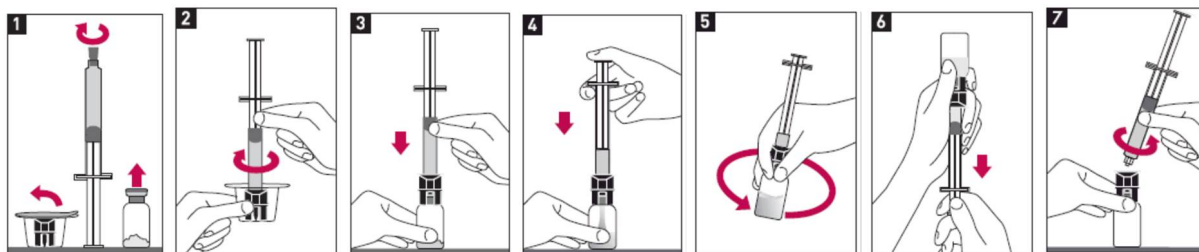
Lot

## 14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

## 15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

Detaljer som kan ses på indersiden af låget på kartonen i form af et piktogram

### Brugsanvisning



- 1 Åbn hættten på adapteren til hætteglasset. Fjern hættten fra spidsen af sprøjten. Fjern *flip-off*-låget fra hætteglasset.
- 2 Skru den fyldte injektionssprøjte godt fast i adapteren til hætteglasset.
- 3 Stik spidsen af adapteren til hætteglasset ned igennem midten af hætteglassets prop.
- 4 Tilsæt vandet til injektionsvæsker til hætteglasset ved at presse injektionssprøjtens stempel langsomt ned for at undgå, at det skummer.
- 5 Sørg for, at sprøjten stadig er påsat hætteglasset, og rekonstituer ved at slynge forsigtigt rundt.
- 6 Vend hætteglas/sprøjten på hovedet og overfør den rette mængde opløsning til sprøjten i

overensstemmelse med doseringsinstruktionerne.

**7** Skru sprøjten af adapteren til hætteglasset. Nu er opløsningen klar til intravenøs bolusinjektion.

#### **16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

#### **17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

#### **18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Metalyse 10 000 U (50 mg)  
pulver til injektionsvæske, opløsning  
tenecteplase

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 10 000 enheder (50 mg) tenecteplase.  
Den rekonstituerede opløsning indeholder 1 000 enheder (5 mg) tenecteplase/ml.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Arginin, koncentreret phosphorsyre, polysorbat 20  
Sporrest fra fremstillingsprocessen: Gentamicin

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas pulver til injektionsvæske, opløsning

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

i.v. efter rekonstitution med 10 ml solvens

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.  
Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

EU/1/00/169/006

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Ikke relevant.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

Ikke relevant.

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL SPRØJTE MED SOLVENS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Solvens til Metalyse 10 000 U (50 mg) intravenøs anvendelse efter rekonstitution

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

10 ml vand til injektionsvæsker

**6. ANDET**

Efter rekonstitution, til patienter med legemsvægt (kg):

## **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

### **YDRE KARTON**

#### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Metalyse 5 000 U (25 mg)  
pulver til injektionsvæske, opløsning  
tenecteplase

#### **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 5 000 enheder (25 mg) tenecteplase og arginin, koncentreret phosphorsyre, polysorbat 20.  
Den rekonstituerede opløsning indeholder 1 000 enheder (5 mg) tenecteplase/ml.

#### **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Sporrest fra fremstillingsprocessen: Gentamicin

#### **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas pulver til injektionsvæske, opløsning

#### **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
i.v. efter rekonstitution med 5 ml sterilt vand til injektionsvæsker

#### **6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Følg brugsanvisningen nøje. Hvis dette ikke gøres kan det føre til overdosering af Metalyse.

#### **8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.  
Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/00/169/007

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET PÅ HÆTTEGLAS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

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

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

i.v. efter rekonstitution med 5 ml vand til inj.væske

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

1 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning

**6. ANDET**

Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

**Metalyse 8 000 enheder (U) (40 mg) pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning**  
**Metalyse 10 000 enheder (U) (50 mg) pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning**  
tenecteplase

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Metalyse
3. Sådan får du Metalyse
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Metalyse er pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Metalyse hører til en gruppe lægemidler, som kaldes trombolytiske stoffer. Disse lægemidler hjælper med at opløse blodpropper. Tenecteplase er en rekombinant fibrin-specifik plasminogen-aktivator.

Metalyse bruges til at behandle myokardieinfarkt (blodprop i hjertet) inden for 6 timer efter de første symptomer viser sig, og det hjælper med at opløse blodpropper, som er opstået i hjertets blodkar. Dette er med til at forebygge skader skabt af hjerteanfald og har vist sig at redde liv.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at få Metalyse**

**Din læge vil ikke ordinere og give dig Metalyse:**

- hvis du tidligere har haft en pludselig, livstruende allergisk reaktion (svær overfølsomhed) over for tenecteplase eller et af de øvrige indholdsstoffer i Metalyse (angivet i afsnit 6) eller over for gentamicin (en sporrest fra fremstillingsprocessen). Hvis behandling med Metalyse alligevel anses for at være nødvendig, skal der være genoplivningsudstyr inden for rækkevidde
- hvis du har eller for nyligt har haft en sygdom, som øger din risiko for blødning (hæmoragi), f.eks.:
  - ❖ blødningsforstyrrelse eller tendens til at bløde (hæmoragi)
  - ❖ slagtilfælde (cerebrovaskulært tilfælde)
  - ❖ meget højt, ukontrolleret blodtryk
  - ❖ kvæstelse i hovedet
  - ❖ alvorlig leversygdom
  - ❖ mavesår (peptisk ulcus)
  - ❖ åreknuder i spiserøret (øsofageale varicer)
  - ❖ abnormitet i blodkarrene (f.eks. en aneurisme)



- ❖ visse tumorer
  - ❖ betændelse omkring hjertesækken (perikarditis) eller betændelse eller infektion i hjerteklapperne (endokarditis)
  - ❖ demens
- hvis du tager tabletter/kapsler til at ”fortynde” blodet, såsom coumarinderivater som warfarin (antikoagulantia)
  - hvis du har betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis)
  - hvis du for nylig har fået foretaget en stor operation, inklusiv operation i din hjerne eller ryg
  - hvis du er blevet genoplivet med hjertemassage i mere end 2 minutter inden for de sidste 2 uger.

### Advarsler og forsigtighedsregler

#### Din læge vil være ekstra forsigtig med at give dig Metalyse:

- hvis du har haft andre overfølsomhedsreaktioner end en pludselig, livstruende allergisk reaktion (svær overfølsomhed) over for tenecteplase eller et af de øvrige indholdsstoffer i Metalyse (angivet i afsnit 6) eller over for gentamicin (en sporrest fra fremstillingsprocessen)
- hvis du har højt blodtryk
- hvis du har problemer med blodcirkulationen i hjernen (cerebrovaskulær sygdom)
- hvis du har haft blødning fra mave, kønsorganer eller urinveje inden for de sidste 10 dage (dette kan medvirke til blod i afføringen eller urinen)
- hvis du har en uregelmæssighed i en hjerteklap (f.eks. mitralstenose) med en unormal hjerterytme (f.eks. atrieflimren)
- hvis du har fået en intramuskulær injektion inden for de sidste 2 dage
- hvis du er over 75 år
- hvis du vejer mindre end 60 kg
- hvis du tidligere har fået Metalyse.

#### Børn og unge

Metalyse anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

#### Brug af andre lægemidler sammen med Metalyse

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

#### Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du får dette lægemiddel.

### 3. Sådan får du Metalyse

Lægen udregner din dosis af Metalyse i forhold til din legemsvægt ud fra følgende skema:

Legemsvægt (kg)	Mindre end 60	60-70	70-80	80-90	Over 90
Metalyse (U)	6 000	7 000	8 000	9 000	10 000

Som supplement til Metalyse vil lægen give dig lægemidler for at forebygge blodpropper så hurtigt som muligt efter, dine brystsmarter er begyndt.

Metalyse gives som en enkelt injektion i en blodåre af en læge, som har erfaring med brug af denne type lægemiddel.

Lægen vil give Metalyse som en enkelt dosis hurtigst muligt efter, dine brystsmarter er begyndt.

#### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkningerne neden for er set hos patienter, der har været behandlet med Metalyse:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- Blødning.

Almindelig (kan forekomme hos 1 ud af 10 patienter):

- Blødning ved injektions- eller indstikstedet
- Næseblod
- Blødning fra kønsorganer og urinveje (du kan se blod i urinen)
- Blå mærker
- Gastrointestinal blødning (f.eks. blødning fra maven eller tarmen).

Ikke almindelig (kan forekomme hos 1 ud af 100 patienter):

- Uregelmæssige hjerteslag (reperforationsarytmier), som kan føre til hjertestop. Hjertestop kan være livstruende
- Indre blødning i maven (retroperitoneal blødning)
- Blødning i hjernen (cerebral hæmorage). Død eller permanent invaliditet kan forekomme efter blødning i hjernen eller andre alvorlige blødningstilfælde
- Blødning i øjnene (hæmorage i øjet).

Sjælden (kan forekomme hos 1 ud af 1 000 patienter):

- Lavt blodtryk (hypotension)
- Blødning i lungerne (pulmonal hæmorage)
- Overfølsomhed (anafylaksilignende reaktion), f.eks. udslæt, nældefeber (urticaria), åndedrætsbesvær (bronkospasmer)
- Blødning i området omkring hjertet (hæmoperikardium)
- Blodprop i lungerne (lungeemboli) og i blodkarrene i andre organer (trombotisk emboli).

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- Fedtemboli ("propper" bestående af fedt)
- Kvalme
- Opkastning
- Forhøjet legemstemperatur (feber)
- Blodtransfusioner, som en konsekvens af blødning.

Som ved andre trombolytiske stoffer er følgende bivirkninger set som eftervirkninger efter myokardieinfarkt og/eller efter opløsning af en blodprop:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- Lavt blodtryk (hypotension)
- Uregelmæssig hjerterytme
- Brystsmerter (angina pectoris).

Almindelig (kan forekomme hos 1 ud af 10 patienter):

- Yderligere smerter i brystet/angina (tilbagevendende iskæmi)
- hjerteanfald
- Hjertesvigt
- Shock på grund af hjertesvigt
- Betændelse af hjertesækken
- Væske i lungerne (lungeødem).

Ikke almindelig (kan forekomme hos 1 ud af 100 patienter):

- Hjertestop
- Problemer med hjerteklap eller hjertesæk (mitralklapinsufficiens, perikardial effusion)
- Blodpropper i venerne (venetrombose)
- Væske mellem hjertesækken og hjertet (hjertetamponade)
- Bristning af hjertemuskulaturen (myokardieruptur).

Sjælden (kan forekomme hos 1 ud af 1 000 patienter):

- Blodprop i lungerne (lungeemboli).

Disse hjerte-kar-bivirkninger kan være livstruende og kan medføre død.

I tilfælde af hjerneblødning er hændelser relateret til nervesystemet blevet rapporteret, f.eks. døsigthed (somnia), taleforstyrrelser, lammelse af dele af kroppen (hemiparese) og anfald (kramper).

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejerske. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Når Metalyse først er blevet rekonstitueret, kan det opbevares i 24 timer ved 2-8 °C og i 8 timer ved 30 °C. Lægen vil dog normalt bruge den fremstillede injektionsvæske, opløsning med det samme af mikrobiologiske årsager.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Metalyse indeholder:**

- Aktivt stof: Tenecteplase.
  - Hvert hætteglas indeholder 8 000 enheder (U) (40 mg) tenecteplase. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 8 ml solvens. Efter rekonstitution med 8 ml solvens indeholder hver ml 1 000 U tenecteplase.
- eller
- Hvert hætteglas indeholder 10 000 enheder (U) (50 mg) tenecteplase. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 10 ml solvens. Efter rekonstitution med 10 ml solvens indeholder hver ml 1 000 U tenecteplase.
- Øvrige indholdsstoffer: Arginin, koncentreret phosphorsyre og polysorbat 20.
- Solvens er vand til injektionsvæsker.
- Gentamicin som en rest i spormængde fra fremstillingsprocessen.

## **Udseende og pakningsstørrelser**

Kartonen indeholder:

- et hætteglas med frysetørret pulver med 40 mg tenecteplase, en fyldt injektionssprøjte, som er klar til brug, med 8 ml solvens og en adapter til hætteglas
- eller
- et hætteglas med frysetørret pulver med 50 mg tenecteplase, en fyldt injektionssprøjte, som er klar til brug, med 10 ml solvens og en adapter til hætteglas.

## **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Metalyse 5 000 enheder (U) (25 mg) pulver til injektionsvæske, opløsning tenecteplase

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Metalyse
3. Sådan får du Metalyse
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Metalyse er pulver til injektionsvæske, opløsning.

Metalyse hører til en gruppe lægemidler, som kaldes trombolytiske stoffer. Disse lægemidler hjælper med at opløse blodpropper. Tenecteplase er en rekombinant fibrin-specifik plasminogen-aktivator.

Metalyse bruges hos voksne til at behandle slagtilfælde, der er forårsaget af en blodprop i en arterie i hjernen (akut iskæmisk slagtilfælde), når det er mindre end 4,5 timer siden, du sidst blev set uden symptomer på dit aktuelle slagtilfælde.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at få Metalyse

##### Din læge vil ikke ordinere og give dig Metalyse:

- hvis du tidligere har haft en pludselig, livstruende allergisk reaktion (svær overfølsomhed) over for tenecteplase eller et af de øvrige indholdsstoffer i Metalyse (angivet i afsnit 6) eller over for gentamicin (en sporrest fra fremstillingsprocessen). Hvis behandling med Metalyse alligevel anses for at være nødvendig, skal der være genoplivningsudstyr inden for rækkevidde
- hvis du har eller for nyligt har haft en sygdom, som øger din risiko for blødning (hæmoragi), f.eks.:
  - ❖ blødningsforstyrrelse eller tendens til at bløde (hæmoragi)
  - ❖ meget højt, ukontrolleret blodtryk
  - ❖ en hovedskade
  - ❖ betændelse omkring hjertesækken (perikarditis) eller betændelse eller infektion i hjerteklapperne (endokarditis)
  - ❖ alvorlig leversygdom
  - ❖ åreknuder i spiserøret (øsofageale varicer)
  - ❖ mavesår (peptisk ulcus)
  - ❖ abnormitet i blodkarrene (f.eks. en aneurisme)

- ❖ visse tumorer
  - ❖ blødning i hjernen eller kraniet.
- hvis du tager tabletter/kapsler til at ”fortynde” blodet (antikoagulantia), medmindre relevante tests ikke bekræftede nogen klinisk relevant aktivitet af sådan et lægemiddel
  - hvis du har et meget alvorligt slagtilfælde
  - hvis dit slagtilfælde kun forårsager mindre symptomer
  - hvis symptomerne hurtigt forbedres, før du får Metalyse
  - hvis symptomerne på dit slagtilfælde startede for over 4,5 timer siden, eller hvis det er muligt, at symptomerne startede for over 4,5 timer siden, fordi du ikke ved, hvornår de begyndte
  - hvis du havde anfald (kramper), da dit slagtilfælde startede
  - hvis din tromboplastintid (en blodprøve for at se, hvor godt dit blod størkner) er unormal. Denne prøve kan være unormal, hvis du har fået heparin (et lægemiddel, der anvendes til at ”fortynde” blodet) inden for de seneste 48 timer
  - hvis du er diabetiker og tidligere har haft et slagtilfælde
  - hvis du har haft et slagtilfælde inden for de seneste tre måneder
  - hvis antallet af blodplader (trombocytter) i dit blod er meget lavt
  - hvis du har et meget højt blodtryk (over 185/110), som kun kan nedsættes ved injektion af lægemidler
  - hvis mængden af sukker (glucose) i dit blod er meget lavt (under 50 mg/dl) eller meget højt (over 400 mg/dl)
  - hvis du har gennemgået en større operation for nylig, herunder en operation i din hjerne eller ryg
  - hvis du tidligere har fået taget en biopsi (et indgreb for at udtage en vævsprøve)
  - hvis du er blevet genoplivet med hjertemassage i mere end 2 minutter inden for de sidste 2 uger
  - hvis du har betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis).

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

#### **Din læge vil være ekstra forsigtig med at give dig Metalyse:**

- hvis du har haft andre overfølsomhedsreaktioner end en pludselig, livstruende allergisk reaktion (svær overfølsomhed) over for tenecteplase eller et af de øvrige indholdsstoffer i Metalyse (angivet i afsnit 6) eller over for gentamicin (en sporrest fra fremstillingsprocessen)
- hvis du har eller for nylig har haft andre tilstande, der øger din blødningsrisiko, såsom:
  - en intramuskulær injektion
  - en lille skade, såsom en punktering af større kar eller ekstern hjertemassage
  - hvis du vejer under 60 kg
- hvis du er over 80 år, kan du få et dårligere behandlingsresultat uanset behandling med Metalyse.  
Generelt er fordele vs. risici ved behandling af Metalyse hos patienter over 80 år imidlertid positive, og alder alene er ikke en hindring for behandling med Metalyse
- hvis du tidligere har fået Metalyse.

### **Børn og unge**

Metalyse anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

### **Brug af andre lægemidler sammen med Metalyse**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det er især vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du tager eller for nylig har taget:

- lægemidler, der anvendes til at ”fortynde” blodet
- visse lægemidler, der anvendes til behandling af højt blodtryk (ACE-hæmmere).

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal



du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du får dette lægemiddel.

### 3. Sådan får du Metalyse

Lægen udregner din dosis af Metalyse i forhold til din legemsvægt ud fra følgende skema:

Legemsvægt (kg)	Mindre end 60	60-70	70-80	80-90	Over 90
Metalyse (U)	3 000	3 500	4 000	4 500	5 000

Metalyse gives som en enkelt injektion i en blodåre af en læge, som har erfaring med brug af denne type lægemiddel.

Lægen vil give Metalyse som en enkelt dosis hurtigst muligt efter, dit slagtilfælde er begyndt.

### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkningerne neden for er set hos patienter, der har været behandlet med Metalyse:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- Blødning
- Blødning i hjernen (cerebral hæmoragi). Død eller permanent invaliditet kan forekomme efter blødning i hjernen eller andre alvorlige blødningstilfælde.

Almindelig (kan forekomme hos 1 ud af 10 patienter):

- Blødning ved injektions- eller indstikstedet
- Næseblod
- Blødning fra kønsorganer og urinveje (du kan se blod i urinen)
- Blå mærker
- Gastrointestinal blødning (f.eks. blødning fra maven eller tarmen).

Ikke almindelig (kan forekomme hos 1 ud af 100 patienter):

- Indre blødning i maven (retroperitoneal blødning)
- Blødning i øjnene (hæmoragi i øjet).

Sjælden (kan forekomme hos 1 ud af 1 000 patienter):

- Lavt blodtryk (hypotension)
- Blødning i lungerne (pulmonal hæmoragi)
- Overfølsomhed (anafylaksilignende reaktion) f.eks. udslæt, nældefeber (urticaria), åndedrætsbesvær (bronkospasmer)
- Blødning i området omkring hjertet (hæmoperikardium)
- Blodprop i lungerne (lungeemboli) og i blodkarrene i andre organer (trombotisk emboli).

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- Fedtemboli ("propper" bestående af fedt)
- Kvalme
- Opkastning
- Forhøjet legemstemperatur (feber)
- Blodtransfusioner, som en konsekvens af blødning.

I tilfælde af hjerneblødning er hændelser relateret til nervesystemet blevet rapporteret, f.eks. døsigthed (somnia), taleforstyrrelser, lammelse af dele af kroppen (hemiparese) og anfald (kramper).

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejerske. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Når Metalyse først er blevet rekonstitueret, kan det opbevares i 24 timer ved 2-8 °C og i 8 timer ved 30 °C. Lægen vil dog normalt bruge den fremstillede injektionsvæske, opløsning med det samme af mikrobiologiske årsager.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Metalyse indeholder:**

- Aktivt stof: Tenecteplase.
  - Hvert hætteglas indeholder 5 000 enheder (U) (25 mg) tenecteplase. Efter rekonstitution med 5 ml vand til injektionsvæsker indeholder hver ml 1 000 U tenecteplase.
- Øvrige indholdsstoffer: Arginin, koncentreret phosphorsyre og polysorbat 20.
- Gentamicin som en rest i spormængde fra fremstillingsprocessen.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Kartonen indeholder et hætteglas med et lyofiliseret pulver med 25 mg tenecteplase.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstilller

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.