

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Metalyse 8000 ühikut (40 mg) süstelahuse pulber ja lahusti
Metalyse 10 000 ühikut (50 mg) süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Metalyse 8000 ühikut (40 mg) süstelahuse pulber ja lahusti

Üks vial sisaldab 8000 ühikut (40 mg) tenekteplaasi.

Üks süstel sisaldab 8 ml lahustit.

Metalyse 10 000 ühikut (50 mg) süstelahuse pulber ja lahusti

Üks vial sisaldab 10 000 ühikut (50 mg) tenekteplaasi.

Üks süstel sisaldab 10 ml lahustit.

1 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 1000 ühikut (5 mg) tenekteplaasi.

Tenekteplaasi toime on väljendatud ühikutes (Ü), kasutades etalonstandardit, mis on spetsiifiline tenekteplaasile ja ei ole võrreldav teiste trombolüütikumide puhul kasutatavate ühikutega.

Tenekteplaas on fibriinspetsiifiline plasminogeeni aktivaator, mida toodetakse Hiina hamstri munasarja rakuliinis rekombinantse DNA-tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber on valge või koltunudvalge värvusega.

Lahusti on selge ja värvitu.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Metalyse on näidustatud müokardiinfarkti kahtlusega täiskasvanute trombolüütiliseks raviks kuue tunni jooksul pärast ägeda müokardiinfarkti (ÄMI) sümptomite teket, kui esineb püsiv ST-elevatsioon või hiljuti on tekkinud Hisi kimbu vasaku sääre blokaad.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Metalyse'i peavad ordineerima arstid, kes omavad trombolüütilise ravi kogemust ja selle ravi monitooringu võimalusi.

Ravi Metalyse'iga peab alustama nii varakult kui võimalik pärast sümptomite teket.

Tenekteplaasi asjakohase tugevusega ravimvormi valimisel tuleb olla hoolikas ja lähtuda näidustusest. 40 mg ja 50 mg ravimvormid on ette nähtud kasutamiseks ainult ägeda müokardiinfarkti korral.

Metalyse'i peab manustama vastavalt kehakaalule, maksimaalne annus on 10 000 ühikut (50 mg tenekteplaasi). Manustamiseks vajamineva ravimihulga võib arvutada järgneva tabeli põhjal.

| Patsiendi kehakaal (kg) | Tenekteplaas (Ü) | Tenekteplaas (mg) | Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse maht (ml) |
|----------------------------|---------------------|----------------------|--|
| < 60 | 6000 | 30 | 6 |
| ≥ 60...< 70 | 7000 | 35 | 7 |
| ≥ 70...< 80 | 8000 | 40 | 8 |
| ≥ 80...< 90 | 9000 | 45 | 9 |
| ≥ 90 | 10 000 | 50 | 10 |

Lisainformatsioon vt lõik 6.6 „Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks“

Eakad (≥ 75 aasta)

Metalyse'i tuleb eakatele (≥ 75 aasta) manustada ettevaatusega, kuna esineb suurem verejooksu risk (vt informatsiooni verejooksu kohta lõigus 4.4 ja uuringu STREAM kohta lõigus 5.1).

Lapsed

Metalyse'i ohutus ja efektiivsus lastel (alla 18-aastased) ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Täiendav ravi

Trombolüütilist täiendavat ravi trombotsüütide inhibiitorite ja antikoagulantidega tuleb rakendada vastavalt käesolevalt kehtivatele ravijuhistele, mis puudutab ST-elevatsiooniga müokardiinfarktiga patsientide ravi.

Koronaarinterventsiooni kohta vt lõik 4.4.

Metalyse'iga läbiviidud kliinilistes uuringutes on trombolüütilise täiendava ravina kasutatud fraktsioneerimata hepariini ja enoksapariini.

Ravi atsetüülsalitsüülhappega tuleb alustada võimalikult vara pärast sümptomite teket ning jätkata ravi eluaegselt, kui puuduvad vastunäidustused.

Manustamisviis

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb manustada intravenoosselt ja see on ette nähtud kohe kasutamiseks. Manustamiskõlblikuks muudetud preparaat on selge ja värvitu või kuni veidi kollakas lahus.

Vajalik annus tuleb manustada ühekordse intravenoosse boolussüstena umbes 10 sekundi jooksul.

Juhised ravimpreparaadi lahustamise kohta enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abianete või gentamütsiini (tootmisprotsessi mikrojäägi) suhtes. Kui Metalyse'iga ravi peetakse siiski vajalikuks, peavad elustamisvahendid olema igaks juhuks kohe kättesaadavad.

Lisaks on Metalyse vastunäidustatud järgnevatel juhtudel, sest trombolüütilise raviga kaasneb suur verejooksu oht:

- raske veritsushaigus praegu või viimase 6 kuu jooksul
- patsiendid, kes saavad efektiivset suukaudset antikoagulantravi, nt varfariinnaatriumi (INR > 1,3) (vt lõik 4.4 „Verejooks“)
- igasugune kesknärvisüsteemi kahjustus (kasvaja, aneurüsm, koljusisene või lülisamba operatsioon) anamneesis
- teadaolev hemorraagiline diatees
- raske ravile allumatu hüpertensioon
- suur parenhümatoosete organite operatsioon, biopsia või raske trauma viimase 2 kuu jooksul (sh igasugune trauma, mis kaasnes käesoleva ÄMI-ga)
- hiljutine pea- või koljutrauma
- pikk (> 2 min) kardiopulmonaalne elustamine viimase 2 nädala jooksul
- äge perikardiit ja/või alaäge bakteriaalne endokardiit
- äge pankreatiit
- raske maksafunktsiooni häire, sh maksapuudulikkus, tsirroos, portaalhüpertensioon (söögitoru veenilaiendid) ja aktiivne hepatiit
- aktiivne peptiline haavand
- arteri aneurüsm ja teadaolev arteriovenoosne malformatsioon
- suurenenud verejooksuriskiga kasvaja
- anamneesis teadaolev ajuhemorraagia või ebaselge etioloogiaga ajuinfarkt
- anamneesis teadaolev ajuinfarkt või transitoorne ajuisheemia viimase 6 kuu jooksul
- dementsus

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Koronaarinterventsioon

Kui esmane perkutaanne koronaarinterventsioon (PKI) on rakendatud vastavalt kehtivatele ravijuhistele, siis tenekteplaasi (vt lõik 5.1 uuring ASSENT-4) ei tohi manustada.

Patsiendid, kellele ei ole võimalik teostada esmast PKI-d ühe tunni jooksul, nagu on soovitatud kehtivates ravijuhistes, ning kes saavad primaarse koronaarse rekanalisatsiooni ravina tenekteplaasi, tuleb angiograafiaks ja õigeaegseks täiendavaks koronaarinterventsiooniks 6...24 tunni jooksul (või kui meditsiiniliselt näidustatud, siis varem) viia üle keskusse, kus on võimalik teha koronaarinterventsiooni (vt lõik 5.1 uuring STREAM).

Verejooks

Kõige tavalisem ettetulnud tüsistus tenekteplaasiga ravi ajal on verejooks. Samaaegne antikoagulandi hepariini kasutamine võib soodustada verejooksu. Kuna fibrin lüüsib tenekteplaasiga ravi ajal, võib esineda verejooks hiljutisest punktsioonikohast. Seetõttu nõuab trombolüütiline ravi kõikide võimalike verejooksukohtade hoolikat jälgimist (nt kateetri sisseviimise kohad, arteri- ja veenipunktsiooni kohad, *vena sectio*, nõelapunktsiooni kohad). Tenekteplaasiga ravi ajal tuleb hoiduda jäikade kateetrite kasutamisest ja intramuskulaarsetest süstidest ning mitteolulistest toimingutest patsiendiga.

Kõige sagedamini on täheldatud süsteukohtade, mõnikord urogenitaaltrakti ja igemete verejooksu.

Kui peaks esinema tõsine verejooks, eriti ajju, tuleb samaaegne hepariini manustamine kohe lõpetada. Kui hepariini on manustatud 4 tunni jooksul enne verejooksu algust, tuleb kaaluda protamiini

manustamist. Mõnedele patsientidele, kellel konservatiivne ravi ei anna tulemust, võib olla näidustatud verekomponentide kaalutletud ülekannet. Tuleb kaaluda krüopretsipitaadi, värske külmutatud plasma ja trombotsüütide transfusiooni, millele peab iga kord järgnema kliiniline ja laboratoorne hindamine. Krüopretsipitaadi infusiooni eesmärgiks on fibrinogeeni sisaldus 1 g/l. Antifibrinolüütilised preparaadid tulevad arvesse viimase võimalusena. Järgnevate seisundite korral võib tenekteplaasiga ravi korral risk suurened ja seda peab kaaluma oodatud kasu suhtes:

- süstoolne vererõhk > 160 mm Hg, vt lõik 4.3
- tserebrovaskulaarne haigus
- hiljutine gastrointestinaalne või urogenitaalne verejooks (viimase 10 päeva jooksul)
- suur vasaku südamepoole trombi tõenäosus, näiteks mitraalstenooos koos kodade fibrillatsiooniga
- mis tahes teadaolev hiljutine (viimase 2 päeva jooksul) intramuskulaarne süst
- kõrge vanus, st üle 75-aastased patsiendid
- väike kehakaal, < 60 kg
- suukaudseid antikoagulantravi saavad patsiendid: Metalyse'i kasutamist võib kaalutleda, kui antikoagulantravi viimase annuse suurusest või selle manustamisest möödunud ajast tulenevalt on selle jääkefektiivsus ebatõenäoline ja kui vastava(te) ravimi(te) adekvaatne (adekvaatsed) antikoagulatiivse toime analüüs(id) ei näita kliiniliselt olulist toimet hüübivussüsteemile (nt $INR \leq 1,3$ K-vitamiini antagonistide puhul või muu(d) asjakohane(-kohased) analüüs(id) teiste suukaudsete antikoagulantide puhul on allpool vastava normi ülemist piiri).

Arütmiaid

Koronaartrombolüüs võib põhjustada reperfusiooni arütmiaid. Reperfusiooni arütmiaid võivad põhjustada südame seiskumist, olla eluohtlikud ning vajada traditsiooniliste arütmiaavastaste ravivõtete kasutamist. Tenekteplaasiga ravi ajal on soovitatav bradükardia ja/või ventrikulaarsete tahhüarütmiate ravivõimaluse (stimulaator, defibrillaator) olemasolu.

Glükoproteiin IIb/IIIa antagonistid

Samaaegne GPIIb/IIIa-antagonistide kasutamine suurendab verejooksu tekkeriski.

Ülitundlikkus/taasmanustamine

Ravijärgselt ei ole täheldatud püsivat antikehade moodustumist tenekteplaasi molekuli vastu. Siiski tenekteplaasi taasmanustamisega süstemaatiline kogemus puudub. Tenekteplaasi manustamisel inimestele, kel on teada ülitundlikkus (teist liiki kui anafülaktiline reaktsioon) toimeaine, ükskõik millise abiaine või gentamütsiini (tootmisprotsessi jäägi) suhtes, tuleb olla tähelepanelik. Anafülaktilise reaktsiooni korral tuleb süste kohe lõpetada ja alustada vastava raviga. Ühelgi juhul ei tohi tenekteplaasi uuesti manustada enne, kui ei ole hinnatud hemostaatilisi faktoreid nagu fibrinogeen, plasminogeen ja $\alpha 2$ -antiplasmiin.

Lapsed

Metalyse'i ei soovitata kasutada lastel (alla 18-aastastel), kuna puuduvad andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tenekteplaasi ja teiste ÄMI korral tavaliselt manustatavate ravimpreparaatide koostoimeid ei ole uuritud. Siiski ei näidanud I, II ja III faasis ravi saanud rohkem kui 12 000 patsiendi tulemuste analüüs kliiniliselt olulisi koostoimeid ÄMI korral tavaliselt manustatavate ravimpreparaatide ja samaaegselt kasutatava tenekteplaasi vahel.

Ravimpreparaadid, mis mõjutavad hüübimist / trombotsüütide funktsiooni

Ravimpreparaadid, mis mõjutavad hüübimist või muudavad trombotsüütide funktsiooni (näiteks tiklopidiin, klopidogreel, madalmolekulaarne hepariin), võivad suurendada verejooksu ohtu enne tenekteplaasiga ravi, ravi ajal ja pärast ravi tenekteplaasiga.

Samaaegne GPIIb/IIIa-antagonistide kasutamine tõstab veritsusohu.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Metalyse'i kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal.

Tenekteplaasiga läbiviidud mittekliiniliste uuringute andmed on näidanud toimeaine teadaolevast farmakoloogilisest toimest tingitud verejooksu koos sekundaarse suremusega emasloomadel ning mõnel juhul esines nurisünnitusi ja loote resorptsiooni (neid toimeid on täheldatud ainult korduva annustamise puhul). Tenekteplaasi ei peeta teratogeenseks (vt lõik 5.3).

Müokardiinfarkti esinemisel raseduse ajal tuleb ravist loodetavat kasu kaaluda võimalike riskidega.

Imetamine

Ei ole teada, kas tenekteplaas eritub rinnapiima.

Metalyse'i manustamisel imetavale emale tuleb olla ettevaatlik ja tuleb otsustada, kas lõpetada rinnaga toitmine esimese 24 tunni jooksul pärast Metalyse'i manustamist.

Fertiilsus

Tenekteplaasi (Metalyse'i) kohta puuduvad nii kliinilised andmed kui ka mittekliinilised uuringud seoses fertiilsusega.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Verejooks on väga sage tenekteplaasi kasutamisel esinev kõrvaltoime ja esineb peamiselt pindmise verejooksuna süsteemkohtades. Ka ekhümoose on täheldatud sageli, kuid need ei ole vajanud mingit ravi. Surmajuhtudest ja püsivast invaliidsusest on teatatud ajuinsuldiga (sh koljusisese verejooksuga) ja teiste ohtlike verejooksudega patsientidel.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allpool loetletud kõrvaltoimed on klassifitseeritud vastavalt esinemissagedusele ja organsüsteemi klassile. Esinemissageduse rühmad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabelis 1 on näidatud kõrvaltoimete esinemissagedus.

| Organsüsteemi klass | Kõrvaltoime |
|--|--|
| Immuunsüsteemi häired | |
| Harv | Anafülaktoidne reaktsioon (sh lööve, urtikaaria, bronhospasm, kõri turse) |
| Närvisüsteemi häired | |
| Aeg-ajalt | Koljusisene verejooks (nt ajuverejooks, ajuverevalum, hemorraagiline insult, ajuinfarkti transformeerumine hemorraagiaks, koljusisene verevalum, subarahnoidaalne verejooks), sh kaasuvad sümptomid nagu unisus, afaasia, hemiparees, krambid |
| Silma kahjustused | |
| Aeg-ajalt | Silma verejooks |
| Südame häired | |
| Aeg-ajalt | Reperfusiooni arütmiaid (nt asüstoolia, kiirenenud idioventrikulaarne arütmia, arütmia, ekstrasüstolid, kodade fibrillatsioon, atrioventrikulaarne esimese astme kuni täielik blokaad, bradükardia, tahhükardia, ventrikulaarne arütmia, vatsakeste fibrillatsioon, ventrikulaarne tahhükardia) esinevad tenekteplaasiga raviga lähedases ajalises seoses. |
| Harv | Verejooks perikardi |
| Vaskulaarsed häired | |
| Väga sage | Verejooks |
| Harv | Emboolia (trombemboolia) |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | |
| Sage | Ninaverejooks |
| Harv | Kopsuverejooks |
| Seedetrakti häired | |
| Sage | Seedetrakti verejooks (nt maoverejooks, maohaavandi verejooks, pärasoole verejooks, veriokse, veriroe, suu limaskestast verejooks) |
| Aeg-ajalt | Retroperitoneaalne verejooks (nt retroperitoneaalne hematoom) |
| Teadmata | Iiveldus, oksendamine |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | |
| Sage | Ekhümoos |
| Neerude ja kuseteede häired | |
| Sage | Urogenitaalne verejooks (nt hematuuria, kuseteede hemorraagia) |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | |
| Sage | Verejooks süstekohast, verejooks punktsioonikohast |
| Uuringud | |
| Harv | Vererõhu langus |
| Teadmata | Kehatemperatuuri tõus |
| Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused | |
| Teadmata | Rasvemboolia, mille tulemuseks võivad olla vastavad tagajärjed sihtorganis |

Nagu teistegi trombolüütikumide puhul, on müokardiinfarkti ja/või trombolüütikumide manustamise järelnähtudena teatatud järgmistest juhtudest:

- väga sage: hüpotensioon, südame löögisageduse ja rütmi häired, stenokardia
- sage: korduv isheemia, südamepuudulikkus, müokardiinfarkt, kardiogeenne šokk, perikardiit, kopsuturse
- aeg-ajalt: südameseiskus, mitraalklapi puudulikkus, perikardi efusioon, veenitromboos, südame tamponaad, müokardi ruptuur
- harv: kopsuemboolia

Need kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed võivad olla eluohtlikud ja põhjustada surma.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamise korral suureneb verejooksu oht.

Ravi

Raske kestva verejooksu puhul võib kaaluda asendusravi (plasma, trombotsüüdid), vt ka lõik 4.4.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: tromboosivastased ained, ensüümid; ATC-kood: B01A D11

Toimemehhanism

Tenekteplaas on rekombinantne fibriinspetsiifiline plasminogeeni aktivaator, mis on tuletatud natiivsest t-PA-st (koe plasminogeeni aktivaator, *tissue plasminogen activator*), modifitseerides kolmes kohas valgu struktuuri. Ta seotakse trombi (verehüübe) fibriiniga ja ta konverteerib selektiivselt trombiga seotud plasminogeeni plasmiiniks, mis lõhub trombi fibriinmaatriksit. Tenekteplaasil on võrreldes natiivse t-PA-ga kõrgem fibriinspetsiifilisus ja suurem vastupanu inaktiveerimisele oma endogeense inhibiitori (PAI-1) poolt.

Farmakodünaamilised toimed

Pärast tenekteplaasi manustamist on täheldatud annusest sõltuvat α 2-antiplasmiini (plasmiini ebapüsiv inhibiitor) tarbimist koos sellele järgneva süsteemse plasmiini produktsiooni taseme tõusuga. See tähelepanek on kooskõlas plasminogeeni aktivatsiooni plaanitud mõjuga. Võrdlevates uuringutes on tenekteplaasi maksimaalannustega (10 000 Ü, mis vastab 50 mg-le) ravitud patsientidel täheldatud vähem kui 15%-list fibrinogeeni- ja vähem kui 25%-ist plasminogeenisisalduse vähenemist, kusjuures alteplaas põhjustas umbes 50%-lise fibrinogeeni- ja plasminogeenisisalduse vähenemise. Kliiniliselt olulist antikehade teket 30 päeva pärast ei avastatud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

I ja II faasi angiograafiliste uuringute andmed veresoonte läbitavuse kohta näitavad, et ühekordse intravenoosse boolussüstena manustatud tenekteplaas lahustab annusest sõltuvalt efektiivselt verehüübe ÄMI-ga patsiendi infarktisoones.

ASSENT-2

Suuremahuline, umbes 17 000 patsienti hõlmanud suremuse uuring (ASSENT-2) näitas, et tenekteplaas on suremuse vähendamisel terapeutiliselt ekvivalentne alteplaasiga (6,2% mõlemal preparaadil 30 päeva pärast, 95%-lise usaldusintervalli ülemine piir suhtelise riski 1,124 korral) ja et tenekteplaasi kasutamisega seostati oluliselt vähem mitteintrakraniaalsete verejooksude juhte (26,4% vs. 28,9%, $p = 0,0003$). See tähendab oluliselt väiksemat transfusioonide vajadust (4,3% vs. 5,5%, $p = 0,0002$). Intrakraniaalne hemorraagia esines tenekteplaasi ja alteplaasi kasutamisel vastavalt 0,93% ja 0,94%.

Pärgarterite läbitavus ja vähesed kliiniliste tulemuste andmed näitasid, et ÄMI-ga haigeid on edukalt ravitud hiljem kui 6 tundi pärast sümptomite algust.

ASSENT-4

ASSENT-4 PKI uuring kavandati eesmärgil, et välja selgitada, kas laialdase müokardiinfarktiga 4000 patsiendil annab eelnev ravi tenekteplaasi täisannustega ja samaaegne ühekordne fraktsioneerimata hepariini boolussüst annusena kuni 4000 RÜ enne primaarset PKI-d, mis teostati 60...180 minuti jooksul, paremaid tulemusi kui üksnes PKI. Uuring lõpetati enneaegselt 1667 randomiseeritud patsiendiga, kuna tenekteplaasi saanud PKI rühmas esines arvuliselt suurem suremus. Esmane tulemusnäitaja, milleks oli letaalne lõpe, kardiogeenne šokk või südamepuudulikkus 90 päeva jooksul, esines märkimisväärselt sagedamini rühmas, mis sai uuritavat tenekteplaasi raviskeemi, millele järgnes rutiinne vahetu PKI – 18,6% (151/810) –, võrreldes 13,4%-ga (110/819) ainult PKI rühmas, $p = 0,0045$. Seda olulist rühmadevahelist erinevust esmase tulemusnäitaja osas 90 päeva pärast täheldati juba statsionaarse ravi ajal ja 30 päeva pärast.

Kõik need kliinilise ühendtulemusnäitaja komponendid näitasid arvuliselt ainult PKI-d hõlmava raviskeemi paremust – vastavalt surm: 6,7% vs. 4,9%, $p = 0,14$; kardiogeenne šokk: 6,3% vs. 4,8%, $p = 0,19$; kongestiivne südamepuudulikkus: 12,0% vs. 9,2%, $p = 0,06$. Sekundaarsete tulemusnäitajate, milleks olid korduv infarkt ja infarkti põhjustanud veresoone korduv revaskularisatsioon, esinemissagedus oli oluliselt suurem eelnevalt tenekteplaasiga ravitud rühmas – vastavalt korduv infarkt: 6,1% vs. 3,7%, $p = 0,0279$; infarkti põhjustanud veresoone korduv revaskularisatsioon: 6,6% vs. 3,4% $p = 0,0041$. Järgnevad kõrvaltoimed esinesid sagedamini rühmas, kus enne PKI-d manustati tenekteplaasi: intrakraniaalne hemorraagia – 1% vs. 0%, $p = 0,0037$; ajuinfarkt – 1,8% vs. 0%, $p < 0,0001$; suuremad verejooksud – 5,6% vs. 4,4%, $p = 0,3118$; väiksemad verejooksud – 25,3% vs. 19,0%, $p = 0,0021$; vereülekanded – 6,2% vs. 4,2%, $p = 0,0873$; järsk veresoone ummistus – 1,9% vs. 0,1%, $p = 0,0001$.

Uuring STREAM

Uuring STREAM kavandati farmakoinvasiivse strateegia efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks võrreldes standardse esmase PKI strateegiaga patsientidel, kel esines ST-elevatsiooniga äge müokardiinfarkt, mille sümptomite tekkest oli möödunud kuni 3 tundi ja kellele polnud võimalik teostada esmast PKI-d ühe tunni jooksul alates esimesest meditsiinilisest kontaktist. Farmakoinvasiivne strateegia koosnes varajasest fibrinolüütilisest ravist tenekteplaasi boolusega ja täiendavast antiagregant- ja antikoagulantravist, millele järgnes 6...24 tunni jooksul angiograafia või päästev koronaarinterventsioon.

Uuringupopulatsioon koosnes 1892 patsiendist, kes olid randomiseeritud automaatse kõnekeskuse vahendusel. Esmast tulemusnäitajat, milleks oli surma või kardiogeense šoki või südame paispuudulikkuse või 30 päeva jooksul esinenud korduva infarkti ühendnäitaja, täheldati 12,4%-l (116/939) farmakoinvasiivse strateegia rühma patsientidest ja 14,3%-l (135/943) esmase PKI strateegia rühma patsientidest (suhteline risk 0,86 (0,68...1,09)).

Esmase ühendtulemusnäitaja üksikkomponente täheldati farmakoinvasiivse strateegia ja esmase PKI puhul järgmiste esinemissagedustega.

| | Farmakoinvasiivne (n = 944) | Esmane PKI (n = 948) | p |
|---|--|---------------------------------|----------|
| Surma, šoki, südame paispuudulikkuse, korduva infarkti ühendnäitaja | 116/939 (12,4%) | 135/943 (14,3%) | 0,21 |
| Üldsuremus | 43/939 (4,6%) | 42/946 (4,4%) | 0,88 |
| Kardiogeenne šokk | 41/939 (4,4%) | 56/944 (5,9%) | 0,13 |
| Südame paispuudulikkus | 57/939 (6,1%) | 72/943 (7,6%) | 0,18 |
| Korduv infarkt | 23/938 (2,5%) | 21/944 (2,2%) | 0,74 |
| Kardiaalne suremus | 31/939 (3,3%) | 32/946 (3,4%) | 0,92 |

Mõlemas rühmas täheldati sarnast suuremate ja väiksemate mitte-IKH-ga seotud verejooksude esinemissagedust.

| | Farmakoinvasiivne (n = 944) | Esmane PKI (n = 948) | p |
|---------------------------------------|--|---------------------------------|----------|
| Suurem mitte-IKH-ga seotud verejooks | 61/939 (6,5%) | 45/944 (4,8%) | 0,11 |
| Väiksem mitte-IKH-ga seotud verejooks | 205/939 (21,8%) | 191/944 (20,2%) | 0,40 |

Kõigi insultide ja intrakraniaalse hemorraagia esinemissagedus

| | Farmakoinvasiivne (n = 944) | Esmane PKI (n = 948) | p |
|---|--|-----------------------------------|--------------------|
| Kõik insuldid (kõik tüübid) | 15/939 (1,6%) | 5/946 (0,5%) | 0,03* |
| Intrakraniaalne hemorraagia Intrakraniaalne hemorraagia pärast uuringuplaani parandust ja annuse vähendamist poole võrra \geq 75-aastastel patsientidel | 9/939 (0,96%) 4/747 (0,5%) | 2/946 (0,21%) 2/758 (0,3%) | 0,04** 0,45 |

* esinemissagedused mõlemas rühmas on sellised, nagu oli oodata ST-elevatsiooniga müokardiinfarktiga patsientidel, keda on ravitud fibrinolütikumide või esmase PKI abil (nagu täheldatud varasemates uuringutes).

** esinemissagedus farmakoinvasiivses rühmas on selline, nagu oli oodata tenekteplaasist tingitud fibrinolüüsi puhul (nagu täheldatud varasemates uuringutes).

Pärast tenekteplaasi annuse vähendamist poole võrra vähemalt 75-aastastel patsientidel ei esinenud ühtki täiendavat koljusisest verejooksu (mitte ühelgi patsiendil 97-st) (95% CI: 0,0...3,7) *versus* 8,1% (3 patsiendil 37-st) (95% CI: 1,7...21,9) enne annuse vähendamist. Annuse vähendamise eelselt ja järgselt täheldatud esinemissageduste usaldusintervallide piirid osaliselt kattuvad.

Vähemalt 75-aastastel patsientidel täheldati farmakoinvasiivse strateegia ja esmase PKI puhul efektiivsuse esmase ühendtulemusnäitaja järgmisi esinemissagedusi: enne annuse vähendamist 11/37 (29,7%) (95% CI: 15,9...47,0) *versus* 10/32 (31,3%) (95% CI: 16,1...50,0), pärast annuse vähendamist 25/97 (25,8%) (95% CI: 17,4...35,7) *versus* 25/88 (24,8%) (95% CI: 19,3...39,0). Mõlemas rühmas kattuvad osaliselt annuse vähendamise eelselt ja järgselt täheldatud esinemissageduste usaldusintervallide piirid.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Tenekteplaas on intravenoosselt manustatav rekombinantne plasminogeeni aktiveeriv valk. Pärast 30 mg tenekteplaasi manustamist intravenoosse boolusena ägeda müokardiinfarktiga patsientidele oli esialgu hinnatav tenekteplaasi kontsentratsioon plasmas 6,45 \pm 3,60 μ g/ml (keskmine \pm SD (standardhälve, *standard deviation*)). Pärast 5...50 mg annuste manustamist saavutatavast täielikust AUC-st jaotub kudedesse 31% \pm 22% kuni 69% \pm 15% (keskmine \pm SD).

Andmed kudedesse jaotumise kohta on saadud radioaktiivselt märgistatud tenekteplaasi uuringutest rottidel. Peamine organ, kuhu tenekteplaas jaotus, oli maks. Ei ole teada, kas ja millises ulatuses tenekteplaas seondub inimese plasmavalkudega. Keskmine viibimisaeg (*mean residence time*, MRT) organismis on ligikaudu 1 tund ning keskmine (\pm SD) jaotusruumala tasakaaluseisundis (V_{ss}) jäi vahemikku 6,3 \pm 2 l kuni 15 \pm 7 l.

Biotransformatsioon

Vereringe puhastumine tenekteplaasist toimub maksas, kus ta seondub spetsiifiliste retseptoritega ja seejärel kataboliseerub väikesteks peptiidideks. Maksaretseptoritega seondumine on siiski väiksem kui loomulikul t-PA-l, mis põhjustab pikema poolväärtusaja.

Eritumine

Pärast ühekordset intravenooset boolussüstet ägeda müokardiinfarktiga patsientidele võib näha tenekteplaasi antigeeni bifaasilist eritumist plasmast. Terapeutilises annusevahemikus ei sõltu tenekteplaasi kliirens annusest. Esialgne dominantne poolväärtusaeg on $24 \pm 5,5$ (keskmine \pm SD) min, mis on 5 korda pikem natiivse t-PA omast. Lõplik poolväärtusaeg on 129 ± 87 min ja kliirens plasmast on 119 ± 49 ml/min.

Suurenev kehakaal põhjustas tenekteplaasi kliirensi mõõduka kiirenemise ja suurenev vanus kliirensi kerge aeglustumise. Naistel on tavaliselt kliirens aeglasem kui meestel ja seda võib seletada naiste tavaliselt väiksema kehakaaluga.

Lineaarsus/mittelineaarsus

AUC-l põhinev annuse lineaarsuse analüüs näitas, et uuritud annuste vahemikus 5...50 mg on tenekteplaasi farmakokineetika mittelineaarne.

Neeru- ja maksakahjustus

Kuna tenekteplaas eritub maksa kaudu, ei ole oodata, et neerufunktsiooni kahjustus mõjutaks ravimi farmakokineetikat. Seda toetavad ka loomkatsete andmed. Siiski neeru- ja maksafunktsiooni häire mõju tenekteplaasi farmakokineetikale inimesel ei ole spetsiifiliselt uuritud. Vastavalt sellele puuduvad juhised tenekteplaasi annuse kohandamiseks maksa- ja raske neerupuudulikkusega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ühekordne intravenoosse annuse manustamine rottidele, küülikutele ja koertele põhjustas ainult annusest sõltuva ja pöörduva koagulatsiooniparameetrite häire koos lokaalse verejooksuga süstekohas, mida peeti tenekteplaasi farmakodünaamilise toime tagajärjeks. Korduvannuse toksilisuse uuringud rottidel ja koertel kinnitasid neid ülalmainitud tähelepanekuid, kuid uuringu kestus piirdus kahe nädalaga, kuna tekkisid inimese valgu tenekteplaasi vastu suunatud antikehad, mis põhjustas anafülaksia.

Farmakoloogilise ohutuse andmed makaakidel näitasid vererõhu langust ja sellele järgnenud EKG muutusi, kuid need esinesid ekspositsioonide korral, mis olid oluliselt suuremad kui kliiniline ekspositsioon.

Seoses näidustuse ja ühekordse annuse manustamisega inimestel piirdus reproduktsoonitoksilisuse uurimine embrüotoksilisuse uuringuga küülikutel kui tundlikul liigil. Tenekteplaas kutsus esile kogu pesakonna surma embrüonaalperioodi keskmises faasis. Kui tenekteplaasi manustati embrüonaalperioodi keskmises või hilises faasis, esines emasloomadel esimese annuse järgsel päeval vaginaalne verejooks. Sekundaarset suremust täheldati 1...2 päeva hiljem. Andmed fetaalperioodi kohta puuduvad.

Mutageensuse ja kartsinogeensuse uuringud ei olnud vajalikud, sest selle klassi rekombinantsed valgud ei ole eeldatavasti mutageensed ega kartsinogeensed.

Pärast tenekteplaasi intravenooset, intraarteriaalset või paravenooset manustamist ei täheldatud veresoone lokaalseid ärritusnähte.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

Arginiin
Kontsentreeritud fosforhape
Polüsorbaat 20
Tootmisprotsessi mikrojääk: gentamüsiin

Lahusti

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Metalyse ei sobi kokku glükoosi sisaldavate infusioonilahustega.

6.3 Kõlblikkusaeg

Kõlblikkusaeg originaalpakendis

3 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2...8 °C ja 8 tunni jooksul temperatuuril 30 °C.

Mikrobioloogilisest seisukohast tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahus kohe ära kasutada. Kui ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja ja ei tohi tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2...8 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida sisepakend välispakendis, valguse eest kaitstult. Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Metalyse 8000 ühikut (40 mg) süstelahuse pulber ja lahusti

20 ml klaasviaal, tüüp I, kaetud (B2-42) halli kummist punnkorgiga ja eemaldatava korgiga ning täidetud süstelahuse pulbriga. Üks viaal sisaldab 40 mg tenekteplaasi.
10 ml plastsüstel 8 ml lahustiga.
Steriilne viaaliadapter.

Metalyse 10 000 ühikut (50 mg) süstelahuse pulber ja lahusti

20 ml klaasviaal, tüüp I, kaetud (B2-42) halli kummist punnkorgiga ja eemaldatava korgiga ning täidetud süstelahuse pulbriga. Üks viaal sisaldab 50 mg tenekteplaasi.
10 ml plastsüstel 10 ml lahustiga.
Steriilne viaaliadapter.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Metalyse'i manustamiskõlblikuks muutmiseks tuleb lisada kogu süstlis olev lahusti süstelahuse pulbrit sisaldavasse viaali.

1. Valige õige suurusega viaal vastavalt patsiendi kehakaalule

| Patsiendi kehakaal (kg) | Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse maht (ml) | Tenekteplaas (Ü) | Tenekteplaas (mg) |
|----------------------------|--|---------------------|----------------------|
| < 60 | 6 | 6000 | 30 |
| ≥ 60...< 70 | 7 | 7000 | 35 |
| ≥ 70...< 80 | 8 | 8000 | 40 |
| ≥ 80...< 90 | 9 | 9000 | 45 |
| ≥ 90 | 10 | 10 000 | 50 |

2. Kontrollige, et viaali kork oleks terve.
3. Eemaldage viaalilt kork.
4. Avage viaaliadapteri kork. Eemaldage lahusti süstli otsast kaitsekork. Keerake kohe süstel kõvasti viaaliadapterile ja läbistage seejärel viaali punnkork viaaliadapteri teravikuga.
5. Lisage lahusti viaali, liigutades süstlakolbi aeglaselt alla, et vältida vahu teket.
6. Jätke süstal viaaliadapteri külge ja muutke manustamiskõlblikuks keerutades ettevaatlikult viaali.
7. Manustamiskõlblikuks muudetud süstelahus on värvitu kuni kahvatukollane selge lahus. Kasutada tohib ainult selget ilma osakesteta lahust.
8. Vahetult enne lahuse manustamist pöörake süstlaga ühendatud viaal ümber nii, et süstal asuks allpool ja viaal ülevalpool.
9. Tõmmake patsiendi kehakaalule vastav kogus Metalyse'i manustamiskõlblikuks muudetud lahust süstlasse.
10. Keerake süstal viaaliadapteri küljest lahti.
11. Metalyse'i võib manustada ainult olemasolevasse NaCl 9 mg/ml (0,9%) lahusega täidetud infusiooniliini. Teisi ravimpreparaate ei tohi süstelahusele lisada.
12. Metalyse'i tuleb patsiendile manustada intravenoosselt ca 10 sekundi jooksul. Seda ei tohi manustada glükoosi sisaldava infusiooniliiniga, sest Metalyse ei sobi kokku glükoosilahusega.
13. Kogu annuse manustamiseks tuleb liin pärast Metalyse'i süstimist läbi loputada.
14. Manustamiskõlblikuks muudetud kasutamata lahus tuleb ära visata.

Kaasoleva viaaliadapteri asemel võib teise võimalusena lahuse muuta manustamiskõlblikuks nõelaga.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Metalyse 8000 ühikut (40 mg) süstelahuse pulber ja lahusti

EU/1/00/169/005

Metalyse 10 000 ühikut (50 mg) süstelahuse pulber ja lahusti

EU/1/00/169/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. veebruar 2001

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. veebruar 2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Metalyse 5 000 ühikut (25 mg) süstelahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Metalyse 5 000 ühikut (25 mg) süstelahuse pulber

Üks vial sisaldab 5 000 ühikut (25 mg) tenekteplaasi.

1 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 1000 ühikut (5 mg) tenekteplaasi.

Tenekteplaasi toime on väljendatud ühikutes (Ü), kasutades etalonstandardit, mis on spetsiifiline tenekteplaasile ja ei ole võrreldav teiste trombolüütikumide puhul kasutatavate ühikutega.

Tenekteplaas on fibriinspetsiifiline plasminogeeni aktivaator, mida toodetakse Hiina hamstri munasarja rakuliinis rekombinantse DNA-tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber.

Pulber on valge või koltunudvalge värvusega.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Metalyse on näidustatud täiskasvanutele ägeda ajuinfarkti trombolüütiliseks raviks 4,5 tunni jooksul pärast esimeste sümptomite teket ning pärast intrakraniaalse hemorraagia välistamist.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Metalyse'i peavad ordineerima arstid, kes omavad neurovaskulaarse ja trombolüütilise ravi kogemust ja selle ravi monitooringu võimalusi, vt lõik 4.4.

Ravi Metalyse'iga peab alustama nii varakult kui võimalik ja mitte hiljem kui 4,5 tundi pärast esimeste sümptomite teket ning pärast intrakraniaalse hemorraagia välistamist sobivate kuvamistehnikate abil, vt lõik 4.4. Ravitoime oleneb ajast, mistõttu varasem ravi suurendab soodsa tulemuse tõenäosust.

Tenekteplaasi asjakohase tugevusega ravimvormi valimisel tuleb olla hoolikas ja lähtuda näidustusest. Tenekteplaasi 25 mg ravimvorm on ette nähtud kasutamiseks ainult ägeda ajuinfarkti korral.

Metalyse'i peab manustama vastavalt kehakaalule, maksimaalne üksikannus ägeda ajuinfarkti näidustuse korral on 5 000 ühikut (25 mg tenekteplaasi).

Piiratud saadaolevate andmete tõttu tuleb patsientidel kehakaaluga 50 kg või vähem tenekteplaasiga ravi kasu/riski suhet hoolikalt hinnata.

Manustamiseks vajamineva õige koguannuse saab arvutada järgneva tabeli põhjal.

| Patsiendi kehakaal (kg) | Tenekteplaaas (Ü) | Tenekteplaaas (mg) | Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse maht (ml) |
|----------------------------|----------------------|-----------------------|--|
| < 60 | 3 000 | 15,0 | 3,0 |
| ≥ 60...< 70 | 3 500 | 17,5 | 3,5 |
| ≥ 70...< 80 | 4 000 | 20,0 | 4,0 |
| ≥ 80...< 90 | 4 500 | 22,5 | 4,5 |
| ≥ 90 | 5 000 | 25,0 | 5,0 |

Lisainformatsioon vt lõik 6.6 „Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks“

Eakad (> 80 aasta)

Metalyse'i tuleb eakatele (> 80 aasta) manustada ettevaatusega, kuna esineb suurem verejooksu risk (vt informatsiooni verejooksu kohta lõigus 4.4).

Lapsed

Metalyse'i ohutus ja efektiivsus alla 18 aasta vanustel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Täiendav ravi

Selle raviskeemi ohutust ja efektiivsust koos hepariini või trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorite (nt atsetüülsalitsüülhappe) samaaegse manustamisega esimese 24 tunni jooksul pärast ravi Metalyse'iga ei ole piisavalt uuritud. Seetõttu tuleb hemorraagiariski suurenemise tõttu vältida intravenoosselt manustatava hepariini või trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorite, nt atsetüülsalitsüülhappe, manustamist esimese 24 tunni jooksul pärast ravi Metalyse'iga. Hepariini kasutamisel muude näidustuste korral ei tohi annus ületada 10 000 RÜ-d ööpäevas, manustatuna subkutaanselt.

Manustamisviis

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb manustada intravenoosselt ja see on ette nähtud kohe kasutamiseks. Manustamiskõlblikuks muudetud preparaat on selge ja värvitu või kuni veidi kollakas lahus.

Vajalik annus tuleb manustada ühekordse intravenoosse boolussüstena umbes 5...10 sekundi jooksul.

Tenekteplaaasi 40 mg ja 50 mg viaalid ei ole mõeldud kasutamiseks ägeda ajuinfarkti korral. Juhised ravimpreparaadi lahustamise kohta enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete või gentamütsiini (tootmisprotsessi mikrojäägi) suhtes.

Lisaks on Metalyse vastunäidustatud järgnevatel juhtudel, sest trombolüütilise raviga kaasneb suur verejooksu oht:

- raske veritsushaigus praegu või viimase 6 kuu jooksul
- patsiendid, kes saavad efektiivset antikoagulantravi (nt rahvusvaheline normaliseeritud suhtarv INR (*international normalised ratio*) > 1,3) (vt lõik 4.4 „Verejooks“)
- anamneesis teadaolev või kahtlustatav intrakraniaalne hemorraagia
- subarahnoidaalsele hemorraagiale viitavad sümptomid, isegi kui KT-skanni tulemused on normaalsed
- raske ajuinfarkt, hinnatuna kliiniliselt (nt Riikliku Terviseinstituudi insuldiskaala skoor [National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS] > 25) ja/või piltuuringu asjakohaste tehnikatega
- äge ajuinfarkt ilma puuet põhjustava neuroloogilise defitsiidita või sümptomitega, mis enne

- süstet kiiresti paranevad
- igasugune kesknärvisüsteemi kahjustus (kasvaja, aneurüsm, koljusisene või lülisamba operatsioon) anamneesis
- teadaolev hemorraagiline diatees
- raske ravile allumatu arteriaalne hüpertensioon
- suur operatsioon, parenhümatossete organite biopsia või raske trauma viimase 2 kuu jooksul
- hiljutine pea- või koljutrauma
- pikk (> 2 min) kardiopulmonaalne elustamine viimase 2 nädala jooksul
- äge perikardiit ja/või alaäge bakteriaalne endokardiit
- äge pankreatiit
- raske maksafunktsiooni häire, sh maksapuudulikkus, tsirroos, portaalhüpertensioon (söögitoru veenilaiendid) ja aktiivne hepatiit
- aktiivne peptiline haavand
- arteri aneurüsm ja teadaolev arteriovenoosne malformatsioon
- suurenenud verejooksuriskiga kasvaja
- ajuinfarkti sümptomid, mis tekkisid üle 4,5 tunni enne süstet, või sümptomid, mille tekkeage on teadmata, kuid mis võisid olla tekkinud üle 4,5 tunni varem
- krambihoo insuldi tekkimise ajal
- hepariini manustamine viimase 48 tunni jooksul ja tromboplastiiniaeg on labori normväärtuse ülempiirist pikem
- patsiendid, kellel on anamneesis varasem ajuinfarkt ja samaaegselt põetav diabeet
- varasem ajuinfarkt viimase 3 kuu jooksul
- trombotsüütide arv alla 100 000/mm³
- süstoolne vererõhk > 185 mmHg või diastoolne vererõhk > 110 mmHg või agressiivne ravi (intravenoosne farmakoteraapia), mis on vajalik vererõhu alandamiseks nendesse piiridesse
- vere glükoosisisaldus < 50 mg/dl või > 400 mg/dl (< 2,8 mmol/l või > 22,2 mmol/l)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Trombolüütilise ravi korral on vajalik piisav jälgimine. Metalyse'i võivad kasutada ja ravi järelkontrolli teha ainult arstid, kes on koolitatud ja kogenud neurovaskulaarse ja trombolüütilise ravi kasutamises ja omavad selle ravi monitooringu võimalusi. Ravi näidustuse kontrollimiseks võib vajaduse korral kaaluda kaugdiagnostika vahendeid, vt lõigud 4.1 ja 4.2.

Verejooks

Kõige tavalisem ettetulnud tüsistus tenekteplaasiga ravi ajal on verejooks. Koagulatsiooni või trombotsüütide funktsiooni mõjutavate muude toimeainete (nt hepariin) kasutamine võib soodustada verejooksu, vt lõigud 4.2 ja 4.3. Kuna fibriin lüüsub tenekteplaasiga ravi ajal, võib esineda verejooks hiljutisest punktsioonikohast. Seetõttu nõuab trombolüütiline ravi kõikide võimalike verejooksukohtade hoolikat jälgimist (nt kateetri sisseviimise kohad, arteri- ja veenipunktsiooni kohad, *vena sectio*, nõelapunktsiooni kohad). Tenekteplaasiga ravi ajal tuleb hoiduda jääkade kateetrite kasutamisest ja intramuskulaarsetest süstidest ning mitteolulistest toimingutest patsiendiga.

Kui peaks esinema tõsine verejooks, eriti ajju, tuleb samaaegne hepariini manustamine kohe lõpetada. Kui hepariini on manustatud 4 tunni jooksul enne verejooksu algust, tuleb kaaluda protamiini manustamist. Mõnedele patsientidele, kellel konservatiivne ravi ei anna tulemust, võib olla näidustatud verekomponentide kaalutletud ülekannet. Tuleb kaaluda krüopretsipitaadi, värske külmutatud plasma ja trombotsüütide ülekannet, millele peab iga kord järgnema kliiniline ja laboratoorne hindamine. Krüopretsipitaadi infusiooni eesmärgiks on fibrinogeeni sisaldus 1 g/l. Antifibrinolüütilised preparaadid tulevad arvesse viimase võimalusena.

Järgnevate seisundite korral võib tenekteplaasiga ravi risk suurenda ja seda peab kaaluma oodatud kasu suhtes:

- hiljutine intramuskulaarne süst või väiksed hiljutised traumad, suute veresoonte punktsioon või elustamiseks vajalik südamemassaaž
- suurenenud hemorraagiariskiga haigusseisundid, mida ei ole lõigus 4.3 välja toodud
- väike kehakaal, < 60 kg
- suukaudseid antikoagulante saavad patsiendid: Metalyse'i kasutamist võib kaalutleda, kui nõuetekohane (-kohased) analüüs(id) ei näita kliiniliselt olulist toimet hüübivussüsteemile (nt $INR \leq 1,3$ K-vitamiini antagonistide puhul või muu(de) asjakohase (-kohaste) analüüsi(de) tulemuste väärtused teiste suukaudsete antikoagulantide puhul on allpool vastava normi ülemist piiri), vt lõik 4.3.

Ajuhemorraagia on ägeda ajuinfarkti ravis oluline kõrvaltoime (kuni 19% patsientidest ilma üldhaigestumuse või -suremuse mis tahes suurenemiseta).

Ägeda ajuinfarktiga patsientidel võib ajuhemorraagia risk olla Metalyse'i kasutamise tõttu suurenenud.

Eriti kehtib see järgmistel juhtudel:

- kõik hemorraagia suure tekkeriskiga juhud, sh lõigus 4.3 loetletud juhud;
- ravi alguse viibimine alates esimeste sümptomite tekkest. Seega ei tohi Metalyse'i manustamisega viivitada;
- varem atsetüülsalitsüülhappega ravitud patsientidel võib olla ajuhemorraagia tekkerisk suurem, eriti kui Metalyse'iga raviga viivitatakse;
- olenemata ravist võib eakatel (üle 80-aastastel) esineda nooremate patsientidega võrreldes mingil määral halvem lõpptulemus ja neil võib trombolüüsi korral olla ajuhemorraagia risk suurem. Üldiselt on trombolüüsi kasu/riski suhe eakatel patsientidel positiivne. Ägeda ajuinfarktiga patsientidel tuleb trombolüüsi kasutamise kasu/riski suhet hinnata individuaalselt.

Ravi ei tohi alustada hiljem kui 4,5 tundi pärast esimeste sümptomite teket ebasoodsa kasu/riski suhte tõttu, mis põhineb peamiselt järgneval:

- aja möödudes positiivsed ravitoimed vähenevad
- eriti suureneb suremuskordaja varem atsetüülsalitsüülhappega ravitud patsientidel
- suureneb sümptomaatilise hemorraagia risk

Vererõhu jälgimine

Vererõhku tuleb jälgida 24 tunni jooksul pärast ravi tenekteplaasiga; kui süstoolne vererõhk on > 180 mmHg või diastoolne vererõhk on > 105 mmHg, on soovitatav intravenoosne hüpertensioonivastane ravi.

Patsientide erirühmad, kellel peetakse kasu/riski suhet ebasoodsamaks

Kasu/riski suhet peetakse ebasoodsamaks patsientidel, kellel on varem olnud insult või teadaolevalt ravile allumatu diabeet, kuid see on siiski positiivne.

Insuldiga patsientidel väheneb soodsa tulemuse tõenäosus, kui pärast esimeste sümptomite tekkimist kulub trombolüütilise ravi alustamiseni rohkem aega, vanuse suurenedes, insuldi raskusastme suurenedes ja haiglasse vastuvõtmisel on vere glükoosisisaldus suurem, samas kui raske puude tekkimise ja surma või sümptomaatilise intrakraniaalse verejooksu tõenäosus suureneb ravist olenemata.

Ajuturse

Isheemilise piirkonna reperfusioon võib põhjustada insuldikoldes ajuturse.

Ülitundlikkus/taasmanustamine

Metalyse'i manustamisega seotud immuunvahendatud ülitundlikkusreaktsioone võivad põhjustada toimeaine tenekteplaas, gentamütsiin (tootmisprotsessi mikrojääk) või mis tahes muu aine, vt lõigud 4.3 ja 6.1.

Ravijärgselt ei ole täheldatud püsivat antikehade moodustumist tenekteplaasi molekuli vastu. Siiski tenekteplaasi taasmanustamisega süstemaatiline kogemus puudub.

Samuti esineb mitteimmunoloogiliste mehhanismide esile kutsutud ülitundlikkusreaktsioonide risk.

Angioödeem on Metalyse'i kasutamisel kõige sagedamini teatatud ülitundlikkusreaktsioon. See risk võib olla suurem kasutamisel ägeda ajuinfarkti näidustusel ja/või samaaegse ravi korral AKE-inhibiitoritega. Metalyse'iga ravitavaid patsiente tuleb jälgida angioödeemi suhtes kogu manustamise jooksul ja kuni 24 h jooksul pärast manustamist. Raske ülitundlikkusreaktsiooni (nt angioödeemi) tekkimisel tuleb kohe alustada sobivat ravi. See võib hõlmata intubatsiooni.

Lapsed

Andmed Metalyse'i ohutuse ja efektiivsuse kohta lastel vanuses alla 18 aasta puuduvad. Seetõttu ei soovitata Metalyse'i kasutada lastel vanuses alla 18 aasta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Metalyse'i ja ägeda ajuinfarkti korral tavaliselt manustatavate ravimpreparaatide koostoimeid ei ole uuritud.

Ravimpreparaadid, mis mõjutavad hüübimist / trombotsüütide funktsiooni

Ravimpreparaadid, mis mõjutavad hüübimist või muudavad trombotsüütide funktsiooni, võivad suurendada verejooksu ohtu enne tenekteplaasiga ravi, ravi ajal ja pärast ravi tenekteplaasiga ning seetõttu tuleb nende kasutamist vältida 24 tunni jooksul pärast ägeda ajuinfarkti ravi, vt lõik 4.3.

AKE-inhibiitorid

Samaaegne ravi AKE-inhibiitoritega võib suurendada ülitundlikkusreaktsioonide tekkeriski, vt lõik 4.4.

Avaldatud andmed akadeemiliste randomiseeritud uuringute kohta üle 2000-l tenekteplaasiga ravitud patsiendil ei näidanud kliiniliselt olulisi koostoimeid teiste ägeda ajuinfarktiga patsientidel tavaliselt kasutatavate ravimpreparaatidega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Metalyse'i kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal.

Tenekteplaasiga läbiviidud mittekliiniliste uuringute andmed on näidanud toimeaine teadaolevast farmakoloogilisest toimest tingitud verejooksu koos sekundaarse suremusega emasloomadel ning mõnel juhul esines nurisünnitusi ja loote resorptsiooni (neid toimeid on täheldatud ainult korduva annustamise puhul). Tenekteplaasi ei peeta teratogeenseks (vt lõik 5.3).

Raseduse ajal tuleb hinnata ravist loodetava kasu ja võimalike riskide suhet.

Imetamine

Ei ole teada, kas tenekteplaas eritub rinnapiima.

Metalyse'i manustamisel imetavale emale tuleb olla ettevaatlik ja otsustada, kas lõpetada rinnaga toitmine esimese 24 tunni jooksul pärast Metalyse'i manustamist.

Fertiilsus

Tenekteplaasi (Metalyse'i) kohta puuduvad nii kliinilised andmed kui ka mittekliinilised uuringud seoses fertiilsusega.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Verejooks on kõige sagedamini tenekteplaasi kasutamisel esinev kõrvaltoime ja võib olla pindmine verejooks süsteekohtades või sisemine verejooks mis tahes kohas või kehaõõnes. Verejooksudega patsientidel on teatatud surmajuhtudest ja püsivast invaliidsusest.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allpool loetletud kõrvaltoimed on klassifitseeritud vastavalt esinemissagedusele ja organsüsteemi klassile. Esinemissageduse rühmad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Peale reperfusiooniarütmiate, mis olid kõrvaltoimed ägeda müokardiinfarkti näidustuse korral, ja intrakraniaalse hemorraagia esinemissageduse, mis oli kõrvaltoime ägeda ajuinfarkti näidustuse korral, ei ole mingit meditsiinilist alust arvata, et Metalyse'i ohutusprofiil ägeda ajuinfarkti näidustuse korral erineks ravimi ohutusprofiilist ägeda müokardiinfarkti näidustuse korral.

Tabelis 1 on näidatud kõrvaltoimete esinemissagedus.

| Organsüsteemi klass | Kõrvaltoime |
|---|---|
| Immuunsüsteemi häired | |
| Harv | Anafülaktoidne reaktsioon (sh lööve, urtikaaria, bronhospasm, kõri turse) |
| Närvisüsteemi häired | |
| Väga sage | Koljusisene verejooks (nt ajuverejooks, ajuverevalum, hemorraagiline insult, isheemilise ajuinfarkti hemorraagiline transformatsioon, koljusisene verevalum, subarahnoidaalne verejooks), sh kaasuvad sümptomid nagu unisus, afaasia, hemiparees, krambid |
| Silma kahjustused | |
| Aeg-ajalt | Silma verejooks |
| Südame häired | |
| Harv | Verejooks perikardi |
| Vaskulaarsed häired | |
| Väga sage | Verejooks |
| Harv | Emboolia (trombemboolia) |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | |
| Sage | Ninaverejooks |
| Harv | Kopsuverejooks |
| Seedetrakti häired | |
| Sage | Seedetrakti verejooks (nt maoverejooks, maohaavandi verejooks, pärasoole verejooks, veriokse, veriroe, suu limaskesta verejooks) |
| Aeg-ajalt | Retroperitoneaalne verejooks (nt retroperitoneaalne hematoom) |
| Teadmata | Iiveldus, oksendamine |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | |
| Sage | Ekhümoos |
| Neerude ja kuseteede häired | |
| Sage | Urogenitaalne verejooks (nt hematuuria, kuseteede hemorraagia) |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | |
| Sage | Verejooks süstekohast, verejooks punktsioonikohast |
| Uuringud | |
| Harv | Vererõhu langus |
| Teadmata | Kehatemperatuuri tõus |
| Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused | |
| Teadmata | Rasvemboolia, mille tulemuseks võivad olla vastavad tagajärjed sihtorganis |
| Kirurgilised ja meditsiinilised protseduurid | |
| Teadmata | Transfusioon |

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamise korral suureneb verejooksu oht.

Ravi

Raske kestva verejooksu puhul võib kaaluda asendusravi (plasma, trombotsüüdid), vt ka lõik 4.4.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: tromboosivastased ained, ensüümid; ATC-kood: B01A D11

Toimemehhanism

Tenekteplaas on rekombinantne fibriinspetsiifiline plasminogeeni aktivaator, mis on tuletatud natiivsest t-PA-st (koe plasminogeeni aktivaator, *tissue plasminogen activator*), modifitseerides kolmes kohas valgu struktuuri. Ta seotakse trombi (verehüübe) fibriiniga ja ta konverteerib selektiivselt trombiga seotud plasminogeeni plasmiiniks, mis lõhub trombi fibriinmatriksit. Tenekteplaasil on võrreldes natiivse t-PA-ga kõrgem fibriinspetsiifilisus ja suurem vastupanu inaktiveerimisele oma endogeense inhibiitori (PAI-1) poolt.

Farmakodünaamilised toimed

Pärast tenekteplaasi manustamist on täheldatud annusest sõltuvat α_2 -antiplasmiini (plasmiini ebapüsiv inhibiitor) tarbimist koos sellele järgneva süsteemse plasmiini produktsiooni taseme tõusuga. See tähelepanek on kooskõlas plasminogeeni aktivatsiooni plaanitud mõjuga. Võrdlevates uuringutes on tenekteplaasi maksimaalannustega (10 000 Ü, mis vastab 50 mg-le) ravitud patsientidel täheldatud vähem kui 15%-list fibrinogeeni- ja vähem kui 25%-ist plasminogeenisisalduse vähenemist, kusjuures alteplaas põhjustas umbes 50%-lise fibrinogeeni- ja plasminogeenisisalduse vähenemise. Kliiniliselt olulist antikehade teket 30 päeva pärast ei avastatud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Uuring AcT

AcT (*Alteplase Compared to Tenecteplase*, alteplaas võrrelduna tenekteplaasiga) oli ülesehituselt pragmaatiline registripõhine prospektiivne, randomiseeritud, võrdlusravimiga kontrollitud, avatud, tulemusnäitajate pimendatud hindamisega uuring intravenoosselt manustatava tenekteplaasi ja intravenoosselt manustatava alteplaasi võrdlemiseks, et leida tõendeid tenekteplaasi mittehalvemuse kohta võrreldes alteplaasiga neil ägeda ajuinfarktiga patsientidel, kellel ei ole esimeste sümptomite tekkimisest möödunud üle 4,5 tunni ja kellele kehtiva ravijuhendi kohaselt intravenoosne trombolüüs muul juhul sobib. Uuringus saavutati esmane tulemusnäitaja, mis näitas tenekteplaasi annuse 0,25 mg/kg (max 25 mg) mittehalvemust võrreldes alteplaasi annusega 0,9 mg/kg (max 90 mg): 802 patsiendist 296 (36,9%) tenekteplaasi rühmas ja 765 patsiendist 266 (34,8%) alteplaasi rühmas saavutasid 90...120 päeva jooksul Rankini modifitseeritud skaala (*modified Rankin scale*, mRS) skoori 0...1 (korrigeerimata riskierinevus 2,1% [95% usaldusvahemik (*confidence interval*, CI) 2,6...6.9]. Tulemused olid modifitseeritud ravikavatsuslikus populatsioonis (*modified intention to treat*, mITT) ja uuringuplaani kohases modifitseeritud populatsioonis (*modified per protocol*, mPP) sarnased.

Ohutuse olulised tulemusnäitajad olid 24 h jooksul pärast trombolüüsi tekkinud sümptomaatilise ajuhemorraagia, orolingvaalse angioödeemi ja ekstrakraniaalse, vereülekannet vajava verejooksu esinemissagedused ja üldsuresus 90 päeva jooksul.

24 h sümptomaatilise ajuhemorraagia esinemissageduses olulised erinevused puudusid. Piltuuringuga tuvastatud intrakraniaalse hemorraagia (mille sümptomeid ja ravirühmadesse jaotust hinnati pimendatult) esinemissageduse osas ei täheldatud kahe rühma vahel mingeid erinevusi ja piltuuringuga tuvastatud 2. tüüpi parenhümatoosse hematoomi (st hematoom, mis hõlmab $\geq 30\%$ infarktipiirkonnast ja avaldab massiefekti ümbritsevale ajukoele) esinemissagedus sarnanes uuringus sümptomaatilise ajuhemorraagia puhul täheldatud esinemissagedusega. 90 päeva pärast ravi alustamist 90 -päevase suremuse määras olulisi erinevusi ei esinenud. Orolingvaalset angioödeemi ja

perifeerseid, vereülekannet vajanud verejookse esines harva ja tulemused olid mõlemas rühmas sarnased (vt tabel 2).

Tabel 2. Ohutuse oluliste tulemusnäitajate esinemissagedus tenekteplaasi ja alteplaasi rühmas.

| | Tenekteplaasi rühm | Alteplaasi rühm | Riskierinevus (95% CI) |
|--|--------------------|-----------------|------------------------|
| 24 h jooksul tekkinud sümptomaatiline ajuhemorraagia | 27/800 (3,4%) | 24/763 (3,2%) | 0,2 (-1,5...2,0) |
| Piltuuringuga tuvastatud intrakraniaalne hemorraagia | 154/800 (19,3%) | 157/763 (20,6%) | -1,3 (-5,3...2,6) |
| Ekstrakraniaalsed, vereülekannet vajavad verejooksud | 6/800 (0,8%) | 6/763 (0,8%) | 0,0 (-0,9...0,8) |
| Suremus 90 päeva jooksul pärast randomiseerimist (n = 1554) | 122/796 (15,3%) | 117/758 (15,4%) | -0,1 (-3,7...3,5) |
| Orolingvaalne angioödeem | 9/800 (1,1%) | 9/763 (1,2%) | -0,1 (-1,1...1,0) |
| 2. tüüpi parenhümatosne hematoom (hematoom, mis hõlmab $\geq 30\%$ infarktipiirkonnast, nähtava massiefektiga) | 21/800 (2,6%) | 18/763 (2,4%) | 0,3 (-1,3...1,8) |

Uuring EXTEND-IA TNK

Uuringu EXTEND-IA TNK eesmärk oli hinnata tenekteplaasi mittehalvemust võrreldes alteplaasiga reperfusiooni saavutamisel esmasel angiogrammil, kui seda manustati 4,5 h jooksul ajuinfarkti tekkimisest patsientidele, kellele plaaniti endovaskulaarset ravi.

Ajuinfarktiga ja sisemise unearteri, põhimikuarteri või keskmise ajuarteri oklusiooniga patsiendid, kellele võis teha trombektoomiat, randomiseeriti saama 4,5 h jooksul alates sümptomite tekkimisest tenekteplaasi annuses 0,25 mg/kg või alteplaasi annuses 0,9 mg/kg. Mõlemas ravirühmas oli 101 patsienti. Esmane tulemusnäitaja oli suurem kui 50%-line reperfusioon isheemilise kahjustusega piirkonnas või tuvastatava trombi puudumine esmasel angiograafilisel hindamisel. Uuriti tenekteplaasi mittehalvemust, seejärel paremust.

Esmane tulemusnäitaja saavutati 22% tenekteplaasiga ravitud patsientidest võrreldes 10% alteplaasiga ravitustest (haigestumuse erinevus 12%; 95% CI 2, 21; haigestumuse suhe 2,2; 95% CI 1,1; 4,4).

Teised tulemusnäitajad olid muu hulgas mRS-i skoor 90. päeval.

Tenekteplaasirühmas oli 90. päeval mRS-i skoori 0...1 saavutanute osakaal 51% ja alteplaasirühmas 43% (korrigeeritud haigestumuse suhe 1,2; 95% CI 0,9...1,6).

Sümptomaatilist ajuhemorraagiat esines mõlemas rühmas 1% patsientidest. Tenekteplaasirühmas registreeriti 10 surma (10%) ja alteplaasirühmas 18 (18%), mis eelmääratletud logistilise regressioonianalüüsi kohaselt ei olnud oluline. Enamik surmi olid seotud mahuka insuldi progresseerumisega (tenekteplaasirühmas 9 ja alteplaasirühmas 14). Tenekteplaasi ohutusprofiil annusega 0,25 mg/kg oli sarnane alteplaasi annuse 0,9 mg/kg korral täheldatuga.

Mitmes mittesekkuvas uuringus võrreldi ägeda ajuinfarktiga (suure veresoone oklusiooniga või ilma) patsientidel tenekteplaasi (0,25 mg/kg) ja alteplaasi (0,9 mg/kg), mida manustati 4,5 tunni jooksul pärast sümptomite tekkimist. Nendes vaatlusuuringutes teatati korrigeeritud (või tõenäosuspõhiselt sobitatud) hinnangutest kokku > 2900 ägeda ajuinfarktiga patsiendi kohta (uuringutest, kus osales üle 100 tenekteplaasiga ravitud patsiendi) ja neis teatati tenekteplaasi sarnasest ohutuse ja efektiivsuse profiilist võrreldes intravenoosselt manustatava alteplaasiga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Tenekteplaas on intravenoosselt manustatav rekombinantne plasminogeeni aktiveeriv valk. Pärast 30 mg tenekteplaasi manustamist intravenoosse boolusena ägeda müokardiinfarktiga patsientidele oli esialgu hinnatav tenekteplaasi kontsentratsioon plasmas $6,45 \pm 3,60 \mu\text{g/ml}$ (keskmine \pm SD (standardhälve, *standard deviation*)). Pärast 5...50 mg annuste manustamist saavutatavast täielikust AUC-st jaotub kudedesse $31\% \pm 22\%$ kuni $69\% \pm 15\%$ (keskmine \pm SD).

Andmed kudedesse jaotumise kohta on saadud radioaktiivselt märgistatud tenekteplaasi uuringutest rottidel. Peamine organ, kuhu tenekteplaas jaotus, oli maks. Ei ole teada, kas ja millises ulatuses tenekteplaas seondub inimese plasmavalkudega. Keskmine viibimisaeg (*mean residence time*, MRT) organismis on ligikaudu 1 tund ning keskmine (\pm SD) jaotusruumala tasakaaluseisundis (V_{ss}) jäi vahemikku $6,3 \pm 2$ l kuni 15 ± 7 l.

Biotransformatsioon

Vereringe puhastumine tenekteplaasist toimub maksas, kus ta seondub spetsiifiliste retseptoritega ja seejärel kataboliseerub väikesteks peptiidideks. Maksaretseptoritega seandumine on siiski väiksem kui loomulikul t-PA-l, mis põhjustab pikema poolväärtusaja.

Eritumine

Pärast ühekordset intravenooset boolussüstet ägeda müokardiinfarktiga patsientidele võib näha tenekteplaasi antigeeni bifaasilist eritumist plasmast. Terapeutilises annusevahemikus ei sõltu tenekteplaasi kliirens annusest. Esialgne dominantne poolväärtusaeg on $24 \pm 5,5$ (keskmine \pm SD) min, mis on 5 korda pikem natiivse t-PA omast. Lõplik poolväärtusaeg on 129 ± 87 min ja kliirens plasmast on 119 ± 49 ml/min.

Suurenev kehakaal põhjustas tenekteplaasi kliirensi mõõduka kiirenemise ja suurenev vanus kliirensi kerge aeglustumise. Naistel on tavaliselt kliirens aeglasem kui meestel ja seda võib seletada naiste tavaliselt väiksema kehakaaluga.

Lineaarsus/mittelineaarsus

AUC-l põhinev annuse lineaarsuse analüüs näitas, et uuritud annuste vahemikus 5...50 mg on tenekteplaasi farmakokineetika mittelineaarne.

Neeru- ja maksakahjustus

Kuna tenekteplaas eritub maksa kaudu, ei ole oodata, et neerufunktsiooni kahjustus mõjutaks ravimi farmakokineetikat. Seda toetavad ka loomkatsete andmed. Siiski neeru- ja maksafunktsiooni häire mõju tenekteplaasi farmakokineetikale inimesel ei ole spetsiifiliselt uuritud. Vastavalt sellele puuduvad juhised tenekteplaasi annuse kohandamiseks maksa- ja raske neerupuudulikkusega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ühekordne intravenoosse annuse manustamine rottidele, küülikutele ja koertele põhjustas ainult annusest sõltuva ja pöörduva koagulatsiooniparameetrite häire koos lokaalse verejooksuga süstekohas, mida peeti tenekteplaasi farmakodünaamilise toime tagajärjeks. Korduvannuse toksilisuse uuringud rottidel ja koertel kinnitasid neid ülalmainitud tähelepanekuid, kuid uuringu kestus piirdus kahe nädalaga, kuna tekkisid inimese valgu tenekteplaasi vastu suunatud antikehad, mis põhjustas anafülaksiaid.

Farmakoloogilise ohutuse andmed makaakidel näitasid vererõhu langust ja sellele järgnenud EKG

muutusi, kuid need esinesid ekspositsioonide korral, mis olid oluliselt suuremad kui kliiniline ekspositsioon.

Seoses näidustuse ja ühekordse annuse manustamisega inimestel piirdus reproduktsioonitoksilisuse uurimine embrüotoksilisuse uuringuga küülikutel kui tundlikul liigil. Tenekteplaas kutsus kogu pesakonna surma embrüonaalperioodi keskmises faasis. Kui tenekteplaasi manustati embrüonaalperioodi keskmises või hilises faasis, esines emasloomadel esimese annuse järgsel päeval vaginaalne verejooks. Sekundaarset suremust täheldati 1...2 päeva hiljem. Andmed fetaalperioodi kohta puuduvad.

Mutageensuse ja kartsinogeensuse uuringud ei olnud vajalikud, sest selle klassi rekombinantsed valgud ei ole eeldatavasti mutageensed ega kartsinogeensed.

Pärast tenekteplaasi intravenooset, intraarteriaalset või paravenooset manustamist ei täheldatud veresoone lokaalseid ärritusnähte.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Arginiin
Kontsentreeritud fosforhape
Polüsorbaat 20
Tootmisprotsessi mikrojääk: gentamüsiin

6.2 Sobimatus

Metalyse ei sobi kokku glükoosi sisaldavate infusioonilahustega.

6.3 Kõlblikkusaeg

Kõlblikkusaeg originaalpakendis

3 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2...8 °C ja 8 tunni jooksul temperatuuril 30 °C.

Mikrobioloogilisest seisukohast tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahus kohe ära kasutada. Kui ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja ja ei tohi tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2...8 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida sisepakend välispakendis, valguse eest kaitstult. Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Metalyse 5 000 ühikut (25 mg) süstelahuse pulber

10 ml läbipaistev klaasviaal, kaetud (B2-44) halli kummist punnkorgi ja pealesurutud korgiga ning täidetud süstelahuse pulbriga. Üks viaal sisaldab 25 mg tenekteplaasi.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Metalyse'i manustamiskõlblikuks muutmiseks tuleb süstelahuse pulbrit sisaldavasse viaali lisada 5 ml steriilset süsteveett, kasutades nõela ja süstalt (ei kuulu komplekti).

1. Eemaldage viaalilt kaitsekate.
2. Täitke süstal 5 ml steriilse süsteveega ja seejärel läbistage nõelaga viaali punnkork.
3. Lisage steriilne süstevesi viaali, liigutades süstlakolbi aeglaselt alla, et vältida vahu teket.
4. Jätke süstal viaali külge ja muutke manustamiskõlblikuks keerutades ettevaatlikult viaali.
5. Manustamiskõlblikuks muudetud süstelahus on värvitu kuni kahvatukollane selge lahus. Kasutada tohib ainult selget ilma osakesteta lahust.
6. Vahetult enne lahuse manustamist pöörake süstlaga ühendatud viaal ümber nii, et süstal asuks allpool ja viaal ülevalpool.
7. Tõmmake patsiendi kehakaalule vastav kogus Metalyse'i manustamiskõlblikuks muudetud lahust süstlasse.

| Patsiendi kehakaal (kg) | Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse maht (ml) | Tenekteplaaas (Ü) | Tenekteplaaas (mg) |
|-------------------------|--|-------------------|--------------------|
| < 60 | 3,0 | 3 000 | 15,0 |
| ≥ 60...< 70 | 3,5 | 3 500 | 17,5 |
| ≥ 70...< 80 | 4,0 | 4 000 | 20,0 |
| ≥ 80...< 90 | 4,5 | 4 500 | 22,5 |
| ≥ 90 | 5,0 | 5 000 | 25,0 |

8. Metalyse'i võib manustada ainult olemasolevasse NaCl 9 mg/ml (0,9%) lahusega täidetud infusiooniliini. Teisi ravimpreparaate ei tohi süstelahusele lisada.
9. Metalyse'i tuleb patsiendile manustada intravenoosselt ca 10 sekundi jooksul. Seda ei tohi manustada glükoosi sisaldava infusiooniliiniga, sest Metalyse ei sobi kokku glükoosilahusega.
10. Kogu annuse manustamiseks tuleb liin pärast Metalyse'i süstimist läbi loputada.
11. Manustamiskõlblikuks muudetud kasutamata lahus tuleb ära visata.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/169/007

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. veebruar 2001

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. veebruar 2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

Boehringer Ingelheim France
100–104 avenue de France
75013 Pariis
Prantsusmaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Ei kohaldata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Metalyse 8 000 ühikut (40 mg)
süstelahuse pulber ja lahusti
tenecteplasum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 8 000 ühikut (40 mg) tenekteplaasi.
Üks süstel sisaldab 8 ml lahustit.
1 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 1 000 ühikut (5 mg) tenekteplaasi.

3. ABIAINED

Pulber: arginiin, kontsentreeritud fosforhape, polüsorbaat 20
Tootmisprotsessi mikrojääk: gentamütsiin
Lahusti: süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

1 vial süstelahuse pulbriga
1 süstel lahustiga
1 steriilne vialiaadapter

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne pärast manustamiskõlblikuks muutmist 8 ml lahustiga

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Palun järgige täpselt kasutamisinstruktsioone. Selle eiramise tagajärjeks võib olla Metalyse'i vajalikust suuremate annuste manustamine.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida sisepakend välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/169/005

13. PARTII NUMBER

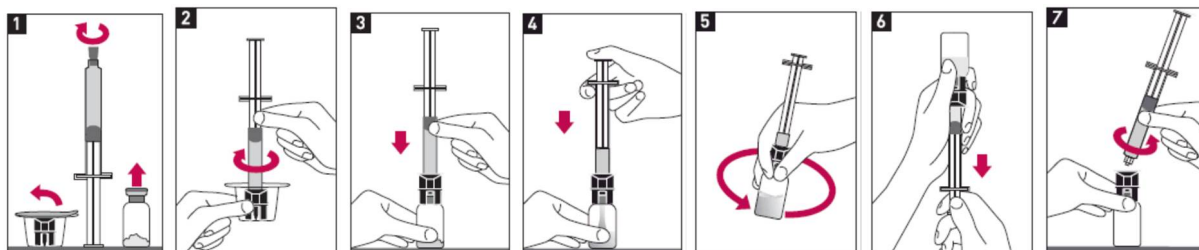
Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

Väliskarbi kaane siseküljel peavad olema piktogrammide järgmised andmed

Kasutusjuhend



1 Avage viaaliadapteri kork. Eemaldage süstla otsast kaitsekork. Eemaldage viaali kork.

2 Keerake süstel kõvasti viaaliadapterile.

3 Läbistage viaali kork keskest viaaliadapteri teravikuga.

4 Lisage süstevesi, lükates vahu tekke vältimiseks süstlakolbi aeglaselt alla.

5 Jätke süstal viaali külge ja muutke manustamiskõlblikuks, keerutades ettevaatlikult viaali.

- 6 Pöörake viaal/süstal ümber ja tõmmake vajalik kogus lahust süstlasse lähtuvalt annustamisjuhendist.
7 Keerake süstal viaaliadapteri küljest lahti. Nüüd on lahus valmis i.v. boolussüsteks.

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Metalyse 8 000 ühikut (40 mg)
süstelahuse pulber
tenecteplasum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 8 000 ühikut (40 mg) tenekteplaasi.
1 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 1 000 ühikut (5 mg) tenekteplaasi.

3. ABIAINED

Arginiin, kontsentreeritud fosforhape, polüsorbaat 20
Tootmisprotsessi mikrojääk: gentamütsiin

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber

1 viaal süstelahuse pulbriga

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

I.v. pärast manustamiskõlblikuks muutmist 8 ml lahustiga

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida sisepakend välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/169/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

LAHUSTI SÜSTLA SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Lahusti Metalyse 8 000 ühiku (40 mg) jaoks, intravenoosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

8 ml süstevett

6. MUU

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist patsientidele kehakaaluga (kg):

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Metalyse 10 000 ühikut (50 mg)
süstelahuse pulber ja lahusti
tenecteplasum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 10 000 ühikut (50 mg) tenekteplaasi.
Üks süstel sisaldab 10 ml lahustit.
1 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 1 000 ühikut (5 mg) tenekteplaasi.

3. ABIAINED

Pulber: arginiin, kontsentreeritud fosforhape, polüsorbaat 20
Tootmisprotsessi mikrojääk: gentamütsiin
Lahusti: süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

1 viaal süstelahuse pulbriga
1 süstel lahustiga
1 steriilne viaaliadapter

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne pärast manustamiskõlblikuks muutmist 10 ml lahustiga

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Palun järgige täpselt kasutamisinstruktsioone. Selle eiramise tagajärjeks võib olla Metalyse'i vajalikust suuremate annuste manustamine.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida sisepakend välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/169/006

13. PARTII NUMBER

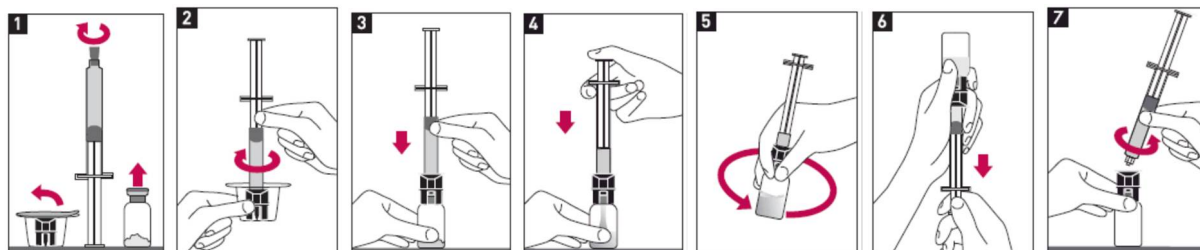
Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

Väliskarbi kaane siseküljel peavad olema piktogrammide järgmised andmed

Kasutusjuhend



- 1 Avage viaaliadapteri kork. Eemaldage süstla otsast kaitsekork. Eemaldage viaali kork.
- 2 Keerake süstel kõvasti viaaliadapterile.
- 3 Läbistage viaali kork keskel viaaliadapteri teravikuga.
- 4 Lisage süstevesi, lükates vahu tekke vältimiseks süstlakolbi aeglaselt alla.
- 5 Jätke süstal viaali külge ja muutke manustamiskõlblikuks, keerutades ettevaatlikult viaali.

6 Pöörake viaal/süstal ümber ja tõmmake vajalik kogus lahust süstlasse lähtuvalt annustamisjuhendist.

7 Keerake süstal viaaliadapteri küljest lahti. Nüüd on lahus valmis i.v. boolussüsteks.

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Metalyse 10 000 ühikut (50 mg)
süstelahuse pulber
tenecteplasum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 10 000 ühikut (50 mg) tenekteplaasi.
1 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 1 000 ühikut (5 mg) tenekteplaasi.

3. ABIAINED

Arginiin, kontsentreeritud fosforhape, polüsorbaat 20
Tootmisprotsessi mikrojääk: gentamütsiin

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber

1 viaal süstelahuse pulbriga

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

I.v. pärast manustamiskõlblikuks muutmist 10 ml lahustiga.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida sisepakend välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/169/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

LAHUSTI SÜSTLA SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Lahusti Metalyse 10 000 ühiku (50 mg) jaoks, intravenoosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

10 ml süstevett

6. MUU

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist patsientidele kehakaaluga (kg):

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Metalyse 5 000 ühikut (25 mg)
süstelahuse pulber
tenecteplasum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 5 000 ühikut (25 mg) tenekteplaasi ja arginiini, kontsentreeritud fosforhapet ning polüsorbaat 20.
1 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 1 000 ühikut (5 mg) tenekteplaasi.

3. ABIAINED

Tootmisprotsessi mikrojääk: gentamütsiin

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber

1 vial süstelahuse pulbriga

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
I.v. pärast manustamiskõlblikuks muutmist 5 ml steriilse süsteveega

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Palun järgige täpselt kasutamisinstruktsioone. Selle eiramise tagajärjeks võib olla Metalyse'i vajalikust suuremate annuste manustamine.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida sisepakend välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/169/007

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Metalyse 5 000 ühikut (25 mg)
süstelahuse pulber
tenecteplasum

2. MANUSTAMISVIIS

I.v. pärast manustamiskõlblikuks muutmist 5 ml süsteveega

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 viaal süstelahuse pulbriga

6. MUU

Hoida sisepakend välispakendis, valguse eest kaitstult.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Metalyse 8 000 ühikut (40 mg) süstelahuse pulber ja lahusti Metalyse 10 000 ühikut (50 mg) süstelahuse pulber ja lahusti tenekteplaas

Enne ravimi teile manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Metalyse ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teile Metalyse'i manustatakse
3. Kuidas Metalyse'i manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Metalyse'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Metalyse ja milleks seda kasutatakse

Metalyse on süstelahuse pulber ja lahusti.

Metalyse kuulub ravimite rühma mida nimetatakse trombolüütikumideks. Need ravimid aitavad lahustada verehüübeid. Tenekteplaas on rekombinantne fibriinspetsiifiline plasminogeeni aktivaator.

Metalyse'i kasutatakse müokardiinfarkti (südameataki) raviks 6 tunni jooksul pärast sümptomite tekkimist, ta aitab lahustada verehüübeid, mis on tekkinud südame veresoontesse. See aitab ära hoida südameataki poolt põhjustatud kahjustusi ning aitab päästa elusid.

2. Mida on vaja teada enne, kui teile Metalyse'i manustatakse

Arst ei kirjuta välja ega manusta teile Metalyse'i

- kui teil on varem esinenud järsku tekkinud eluohtlik allergiline reaktsioon (raske ülitundlikkus) toimeaine tenekteplaasi, selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) või gentamütsiini (tootmisprotsessi mikrojäägi) suhtes. Kui Metalyse'iga ravi peetakse siiski vajalikuks, peavad reanimatsioonivahendid olema igaks juhuks kohe kättesaadavad;
- kui teil esineb või on hiljuti esinenud haigus, mis suurendab verejooksu (hemorraagia) ohtu, sealhulgas:
 - ❖ mõni veritsushaigus või kalduvus verejooksule (hemorraagia)
 - ❖ ajuinsult (tserebrovaskulaarne atakk)
 - ❖ väga kõrge ravile allumatu vererõhk
 - ❖ peavigastus
 - ❖ raske maksahaigus
 - ❖ maohaavand (peptiline haavand)
 - ❖ veenilaiendid söögitorus (ösofagiaalvaariks)
 - ❖ veresoonte kahjustused (nt aneurüsm)
 - ❖ teatud kasvaja
 - ❖ südamepauna põletik (perikardiit); südameklappide põletik või infektsioon (endokardiit)
 - ❖ dementsus;

- kui te võtate verd vedeldavaid tablette/kapsleid, näiteks selliseid kumariini derivaate nagu varfariin (antikoagulandid);
- kui põete kõhunäärmepõletikku (pankreatiit);
- kui teile on hiljuti tehtud suur operatsioon, kaasa arvatud peajaaju või lülisamba operatsioon;
- kui teile on tehtud kardiopulmonaalset elustamist (rindkere kompressioonid) üle 2 minuti viimase kahe nädala jooksul.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Metalyse

- kui teil on esinenud mõni allergiline reaktsioon, mis on olnud muud liiki kui järsku tekkiv eluohtlik allergiline reaktsioon (raske ülitundlikkus) tenekteplaasi, selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) või gentamütsiini (tootmisprotsessi mikrojäägi) suhtes;
- kui teil on kõrge vererõhk;
- kui teil esinevad aju vereringehäired (tserebrovaskulaarne haigus);
- kui teil on viimase kümne päeva jooksul esinenud seedetrakti (soolestiku) või kuse-suguelundite verejooks (võib põhjustada vere esinemist väljaheites või uriinis);
- kui teil esineb südameklapi defekt (nt mitraalstenosis) koos südame rütmihäirega (nt kodade virvendus);
- kui teil on viimase kahe päeva jooksul tehtud lihasesse süsti;
- kui te olete üle 75 aasta vana;
- kui te kaalute alla 60 kg;
- kui teile on kunagi varem manustatud Metalyse'i.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei ole soovitatav kasutada lastel ja kuni 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Metalyse

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi teile manustamist nõu oma arstiga.

3. Kuidas Metalyse'i manustatakse

Teie arst arvutab Metalyse'i annuse välja vastavalt teie kehakaalule järgmise skeemi järgi:

| | | | | | |
|---------------|---------|---------|---------|---------|--------|
| Kehakaal (kg) | Alla 60 | 60...70 | 70...80 | 80...90 | Üle 90 |
| Metalyse (Ü) | 6000 | 7000 | 8000 | 9000 | 10 000 |

Pärast valude tekkimist rinna piirkonnas annab arst teile nii kiiresti kui võimalik lisaks Metalyse'ile ka ravimit verehüüvete tekke vältimiseks.

Metalyse'i manustab ühe süstena veeni arst, kellel on selle ravimi kasutamise kogemused.

Teie arst süstib teile ühe annuse Metalyse'i nii kiiresti kui võimalik pärast valude algamist rinnus.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Inimestel, kellele on antud Metalyse'i, on esinenud allpool kirjeldatud kõrvaltoimeid.

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- verejooks

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- verejooks süste- või punktsioonikohas
- ninaverejooks
- kuse- ja suguelundite verejooks (te võite märgata oma uriinis verd)
- verevalumid
- seedetrakti verejooks (nt mao või soolte veritsus)

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- südame rütmihäired (reperfusiooni arütmiaid), mis põhjustavad vahel südame seiskumist. Südame seiskumine võib olla eluohtlik.
- sisemine verejooks kõhus (retroperitoneaalne verejooks)
- peaaegu verejooks (tserebraalne hemorraagia). Peaaegu verejooksule või teistele rasketele veritsusjuhtumitele võib järgneda surm või püsiv puue
- verejooks silmades (silmahemorraagia)

Harv (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st):

- madal vererõhk (hüpotensioon)
- kopsuverejooks (pulmonaalne hemorraagia)
- ülitundlikkus (anafülaktoidsed reaktsioonid), nt lööve, nõgestõbi (urtikaaria), hingamisraskused (bronhospasm)
- verejooks südamepauna (hemoperikard)
- veretopistus kopsus (kopsuarteri emboolia) ja teiste organsüsteemide veresoontes (trombemboolia)

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- rasvemboolia (rasvast koosnevad veresoonte topistused)
- iiveldus
- oksendamine
- kehatemperatuuri tõus (palavik)
- vereülekanded verejooksude tagajärjel

Nagu teistegi trombolüütikumide puhul, on müokardiinfarkti ja/või trombolüütikumide manustamise järelnähtudena teatatud järgmistest juhtudest.

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- madal vererõhk (hüpotensioon)
- südame rütmihäired
- valu rinna piirkonnas (stenokardia)

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- järgnev valu rinnus/stenokardia (korduv isheemia)
- südameatakk
- südamepuudulikkus
- südamepuudulikkusest tingitud šokk
- südamepaunapõletik
- vedelik kopsudes (kopsuturse)

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- südame seiskumine
- südameklapi või südamepauna probleemid (mitraalklapi puudulikkus, perikardi efusioon)
- veretopistus veenides (veenitromboos)
- vedelik südamepauna ja südame vahel (südametamponaad)
- südamelihase rebend (müokardi ruptuur)

Harv (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st):

- veretopistus kopsus (kopsuarteri emboolia)

Need südame-veresoonkonna kõrvaltoimed võivad olla eluohtlikud ning põhjustada surma.

Peaaju verejooksu puhul on teatatud üksikutest närvisüsteemiga seotud juhtudest, nagu unisus (somniaolentsus), kõnehäired, kehaosade halvatus (hemiparees) ja krambid (konvulsioonid).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Metalyse'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „EXP“.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida sisepakend välispakendis, valguse eest kaitstult.

Pärast Metalyse'i manustamiskõlblikuks muutmist võib seda säilitada 24 tundi temperatuuril 2...8 °C ja 8 tundi temperatuuril 30 °C. Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes manustab teie arst ravimi siiski kohe pärast selle manustamiskõlblikuks muutmist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Metalyse sisaldab

- Toimeaine on tenekteplaas.
 - Üks viaal sisaldab 8000 ühikut (40 mg) tenekteplaasi. Üks süstel sisaldab 8 ml lahustit. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 8 ml lahustiga sisaldab üks ml 1000 ühikut tenekteplaasi
 - või
 - üks viaal sisaldab 10 000 ühikut (50 mg) tenekteplaasi. Üks süstel sisaldab 10 ml lahustit. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 10 ml lahustiga sisaldab üks ml 1000 ühikut tenekteplaasi.
- Teised koostisosad on arginiin, kontsentreeritud fosforhape ja polüsorbaat 20.
- Lahustiks on süstevesi.
- Gentamütsiin sisaldub tootmisprotsessi mikrojäägina.

Kuidas Metalyse välja näeb ja pakendi sisu

Karp sisaldab:

- ühte viaali lüofiliseeritud pulbriga, mis sisaldab 40 mg tenekteplaasi, ühte kasutusvalmis süstlit 8 ml lahustiga ja ühte viaaliadapterit või
- ühte viaali lüofiliseeritud pulbriga, mis sisaldab 50 mg tenekteplaasi, ühte kasutusvalmis süstlit 10 ml lahustiga ja ühte viaaliadapterit.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Metalyse 5 000 ühikut (25 mg) süstelahuse pulber tenekteplaas

Enne ravimi teile manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Metalyse ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teile Metalyse'i manustatakse
3. Kuidas Metalyse'i manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Metalyse'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Metalyse ja milleks seda kasutatakse

Metalyse on süstelahuse pulber.

Metalyse kuulub ravimite rühma mida nimetatakse trombolüütikumideks. Need ravimid aitavad lahustada verehüübeid. Tenekteplaas on rekombinantne fibriinspetsiifiline plasminogeeni aktivaator.

Metalyse'i kasutatakse täiskasvanutel ajuarteris tekkinud verehüübe (trombi) põhjustatud ajuinsuldi (äge isheemiline ajuinfarkt) raviks, kui teie viimase ajuinsuldi sümptomite tekkimisest on möödunud alla 4,5 tunni.

2. Mida on vaja teada enne, kui teile Metalyse'i manustatakse

Arst ei kirjuta välja ega manusta teile Metalyse'i

- kui teil on varem esinenud järsku tekkinud eluohtlik allergiline reaktsioon (raske ülitundlikkus) toimeaine tenekteplaasi, selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) või gentamüsiini (tootmisprotsessi mikrojääk) suhtes. Kui Metalyse'iga ravi peetakse siiski vajalikuks, peavad elustamisvahendid olema igaks juhuks kohe kättesaadavad;
- kui teil esineb või on hiljuti esinenud haigus, mis suurendab verejooksu (hemorraagia) ohtu, sealhulgas:
 - ❖ mõni veritsushaigus või kalduvus verejooksule (hemorraagia);
 - ❖ väga kõrge ravile allumatu vererõhk;
 - ❖ peavigastus;
 - ❖ südamepauna põletik (perikardiit); südameklappide põletik või infektsioon (endokardiit);
 - ❖ raske maksahaigus;
 - ❖ veenilaiendid söögitorus (ösofagiaalvaariks);
 - ❖ maohaavand (peptiline haavand);
 - ❖ veresoonte kahjustused (nt aneurüsm);
 - ❖ teatud kasvaja;
 - ❖ verejooks ajus või koljus;

- kui te võtate verd vedeldavaid tablette/kapsleid (antikoagulante), välja arvatud juhul, kui asjakohaste analüüsidega on kinnitatud, et sellel ravimil puudub kliiniliselt oluline aktiivsus;
- kui teil on väga raske ajuinsult;
- kui teil esinevad ainult kerged ajuinsuldi sümptomid;
- kui sümptomid taanduvad kiiresti enne Metalyse'i saamist;
- kui insuldi sümptomid tekkisid üle 4,5 tunni tagasi või kui on võimalik, et need tekkisid üle 4,5 tunni tagasi, kuid te ei tea täpselt;
- kui teil olid insuldi algamisel krampid (konvulsioonid);
- kui teie tromboplastiiniaeg (vereanalüüs vere hüübimise väljaselgitamiseks) ei vasta normile. Selle analüüsi tulemus ei pruugi olla normikohane, kui olete viimase 48 tunni jooksul saanud hepariini (verd vedeldav ravim);
- kui te põete suhkurtõbe ja teil on kunagi varem olnud ajuinsult;
- kui teil on viimase kolme kuu jooksul olnud ajuinsult;
- kui vereliistakute (trombotsüütide) hulk teie veres on väga väike;
- kui teil on väga kõrge vererõhk (üle 185/110), mida saab alandada ainult ravimeid süstides;
- kui teie vere suhkruisaldus (glükoosisaldus) on väga väike (alla 50 mg/dl) või väga suur (üle 400 mg/dl);
- kui teile on hiljuti tehtud suur operatsioon, sh peaju või lülisamba operatsioon;
- kui teile on hiljuti tehtud biopsia (protseduur, mille käigus võetakse koeproov);
- kui teile on tehtud kardiopulmonaalset elustamist (rindkere kompressioonid) üle 2 minuti viimase kahe nädala jooksul;
- kui põete kõhunäärme põletikku (pankreatiit).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Metalyse

- kui teil on esinenud mõni allergiline reaktsioon, mis on olnud muud liiki kui järsku tekkiv eluohtlik allergiline reaktsioon (raske ülitundlikkus) tenekteplaasi, selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) või gentamütsiini (tootmisprotsessi mikrojääk) suhtes;
- kui teil on või on hiljuti olnud mingid muud seisundid, mis suurendavad veritsusriski, nt:
 - lihasesse tehtud süst;
 - väike vigastus, nt teile on tehtud suurte veresoonte punktsioon või kaudne südame massaaž;
 - kui te kaalute alla 60 kg;
- kui te olete üle 80 aasta vana, võib teie ravitulemus olla halvem Metalyse'iga ravist olenemata. Siiski on Metalyse'i üldine kasu/riski suhe üle 80-aastastel patsientidel positiivne ja ainult vanus ei ole takistuseks Metalyse'iga ravi alustamisel;
- kui teile on kunagi varem manustatud Metalyse'i.

Lapsed ja noorukid

Metalyse'i ei ole soovitatav kasutada lastel ja kuni 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Metalyse

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Eriti oluline on teatada arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud:

- mis tahes verd vedeldavaid ravimeid,
- teatud ravimeid kõrge vererõhu ravimiseks (AKE-inhibiitorid).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi teile manustamist nõu oma arstiga.

3. Kuidas Metalyse'i manustatakse

Teie arst arvutab Metalyse'i annuse välja vastavalt teie kehakaalule järgmise skeemi järgi:

| Kehakaal (kg) | Alla 60 | 60...70 | 70...80 | 80...90 | Üle 90 |
|---------------|---------|---------|---------|---------|--------|
| Metalyse (Ü) | 3000 | 3500 | 4000 | 4500 | 5 000 |

Metalyse'i manustab ühe süstena veeni arst, kellel on selle ravimi kasutamise kogemused.

Teie arst süstib teile ühe annuse Metalyse'i nii kiiresti kui võimalik pärast ajuinsuldi algust.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Inimestel, kellele on antud Metalyse'i, on esinenud allpool kirjeldatud kõrvaltoimeid.

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- verejooks
- peaju verejooks (tserebraalne hemorraagia). Peaju verejooksule või teistele rasketele veritsusjuhtumitele võib järgneda surm või püsiv puue

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- verejooks süste- või punktsioonikohas
- ninaverejooks
- kuse- ja suguelundite verejooks (te võite märgata oma uriinis verd)
- verevalumid
- seedetrakti verejooks (nt mao või soolte veritsus)

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- sisemine verejooks kõhus (retroperitoneaalne verejooks)
- verejooks silmades (silmahemorraagia)

Harv (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st):

- madal vererõhk (hüpotensioon)
- kopsuverejooks (pulmonaalne hemorraagia)
- ülitundlikkus (anafülaktoidsed reaktsioonid), nt lööve, nõgestõbi (urtikaaria), hingamisraskused (bronhospasm)
- verejooks südamepauna (hemoperikard)
- veretopistus kopsus (kopsuarteri emboolia) ja teiste organsüsteemide veresoontes (trombemboolia)

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- rasvemboolia (rasvast koosnevad veresoonte topistused)
- iiveldus
- oksendamine
- kehatemperatuuri tõus (palavik)
- vereülekanded verejooksude tagajärjel

Peaju verejooksu puhul on teatatud üksikutest närvisüsteemiga seotud juhtudest, nagu unisus (somniaolentsus), kõnehäired, kehaosade halvatus (hemiparees) ja krambid (konvulsioonid).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Metalyse'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „EXP“.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida sisepakend välispakendis, valguse eest kaitstult.

Pärast Metalyse'i manustamiskõlblikuks muutmist võib seda säilitada 24 tundi temperatuuril 2...8 °C ja 8 tundi temperatuuril 30 °C. Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes manustab teie arst ravimi siiski kohe pärast selle manustamiskõlblikuks muutmist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Metalyse sisaldab

- Toimeaine on tenekteplaas.
 - Üks viaal sisaldab 5 000 ühikut (25 mg) tenekteplaasi. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 5 ml süsteveega sisaldab üks ml 1000 ühikut tenekteplaasi.
- Teised koostisosad on arginiin, kontsentreeritud fosforhape ja polüsorbaat 20.
- Gentamütsiin sisaldub tootmisprotsessi mikrojäägina.

Kuidas Metalyse välja näeb ja pakendi sisu

Karp sisaldab ühte viaali lüofiliseeritud pulbriga, mis sisaldab 25 mg tenekteplaasi.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.