

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metalyse 8 000 U (40 mg) injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
Metalyse 10 000 U (50 mg) injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Metalyse 8 000 U (40 mg) injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 8 000 yksikköä (40 mg) tenekteplaasia.

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 8 ml liuotinta.

Metalyse 10 000 U (50 mg) injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 10 000 yksikköä (50 mg) tenekteplaasia.

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 10 ml liuotinta.

1 ml käyttövalmista liuosta sisältää 1 000 U (5 mg) tenekteplaasia.

Tenekteplaasin voimakkuus ilmaistaan yksikköinä (U) käyttäen viitestandardia, joka on spesifinen tenekteplaasille eikä ole verrattavissa yksiköihin, joita käytetään muiden trombolyyttien yhteydessä.

Tenekteplaasi on fibriinispesifinen plasminogeenin aktivaattori, joka tuotetaan kiinanhamsterin munasarjasolulinjassa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Injektiokuiva-aine on valkoinen tai kellertävä.

Liuotin on kirkas ja väritön.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Metalyse on tarkoitettu aikuisille epäillyn sydäninfarktin, johon liittyy jatkuva ST-nousu tai äskettäinen vasemman puolen haarakatkos, trombolyyysiin. Hoito aloitetaan 6 tunnin sisällä akuutin sydäninfarktin oireiden ilmaantumisesta.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Metalyse-hoitoa saavat määrätä ainoastaan trombolyyysihoitoon perehtyneet lääkärit, joilla on käytettävissään hoidon seurantaan tarvittavat tilat ja välineet.

Metalyse-hoito pitää aloittaa niin aikaisin kuin mahdollista oireiden ilmaantumisesta.

Tenekteplaasivalmisteen asianmukainen annosmuoto on valittava huolellisesti ja käyttöaiheen mukaisesti. 40 mg:n ja 50 mg:n annosmuodot on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan akuutin sydäninfarktin hoitoon.

Metalyse annetaan potilaan painon perusteella, ja maksimiannos on 10 000 U (50 mg tenekteplaasia).

Oikean annoksen antamiseksi tarvittava määrä voidaan laskea seuraavasta kaaviosta:

Potilaan painoryhmä (kg)	Tenekteplaasi (U)	Tenekteplaasi (mg)	Valmiin liuoksen määrä (ml)
< 60	6 000	30	6
≥ 60 - < 70	7 000	35	7
≥ 70 - < 80	8 000	40	8
≥ 80 - < 90	9 000	45	9
≥ 90	10 000	50	10

Tarkemmat tiedot ks. kohta 6.6: Erityiset varotoimet hävittämislle ja muut käsittelyohjeet

#### *Iäkkäät (≥ 75 vuotta)*

Metalyse-valmistetta on annettava varoen iäkkäille (≥ 75 vuotta) suurentuneen verenvuotoriskin takia (ks. tietoa verenvuodosta kohdasta 4.4 ja STREAM-tutkimuksesta kohdasta 5.1).

#### *Pediatriset potilaat*

Metalyse-valmisteen turvallisuutta ja tehoa (alle 18-vuotiaiden) lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Muu hoito

Antitromboottista lisähoitoa verihituleiden estäjillä ja antikoagulanteilla tulisi antaa nykyisten asiaankuuluvien hoitosuosituksen mukaisesti ST-nousuinfarktipotilaille. Sepelvaltimotoimenpide, ks. kohta 4.4.

Fraktioimatonta hepariinia ja enoksapariinatriumia on käytetty antitromboottisena lisähoitona kliinisissä tutkimuksissa Metalyse-kanssa.

Asetyyylisalisyylihappolääkitys tulisi aloittaa mahdollisimman pian oireiden alkamisen jälkeen ja sitä pitäisi jatkaa elinikäisenä hoitona, ellei sen käyttö ole vasta-aiheista.

#### Antotapa

Käyttökuntoon saatettu liuos tulee antaa laskimoon, ja se on tarkoitettu käytettäväksi heti. Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkas ja väritön tai hiukan kellertävä.

Tarvittava annos tulee antaa kerralla laskimoboluksena noin 10 sekunnissa.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai gentamisiinille (hyvin pieni jäämä valmistusprosessista). Jos Metalyse-hoito kuitenkin katsotaan tarpeelliseksi, elvytystilojen ja -välineiden on oltava tarvittaessa välittömästi saatavilla.

Lisäksi Metalyse on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa, koska trombolyyssihoitoon liittyy lisääntynyt vuotoriski:

- merkittävä vuotohäiriö joko samanaikaisesti tai viimeisen 6 kuukauden aikana
- tehokas suun kautta otettava antikoagulaatiohoito, esim. varfariinatrium (INR > 1,3), (ks. kohta 4.4, alakohta ”Verenvuoto”)
- aiempi keskushermostovaurio (esim. kasvain, aneurysma, aivo- tai selkäydinleikkaus)
- tiedossa oleva verenvuototaipumus
- vaikea hoitamaton hypertensio
- suurehko leikkaus, parenkymielimen biopsia tai merkittävä trauma viimeisen 2 kuukauden

- aikana (myös nykyiseen infarktiin liittyvä trauma)
- tuore pään tai kallon vamma
  - pitkäaikainen kardiopulmonaalinen elvytys (> 2 minuuttia) viimeisen 2 viikon aikana
  - akuutti perikardiitti ja/tai subakuutti bakteeriendokardiitti
  - akuutti haimatulehdus
  - vaikea maksan toimintahäiriö kuten maksan vajaatoiminta, maksakirroosi, kohonnut porttilaskimopaine (ruokatorven suonikohjut) ja aktiivinen hepatiitti
  - aktiivinen peptinen haava
  - valtimoaneurysma ja tiedossa oleva valtimo-/laskimoepämuodostuma
  - neoplasma, johon liittyy suurentunut vuotoriski
  - aiempi aivohalvaus, johon on liittynyt verenvuotoa tai aivohalvaus, jonka syntyä ei tunneta
  - aiempi iskeeminen aivohalvaus tai ohimenevä iskeeminen kohtaus viimeisen 6 kuukauden aikana
  - dementia.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

##### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

##### Sepelvaltimotoimenpide

Jos primaarinen perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI) on suunniteltu toteutettavan nykyisten asianmukaisten hoitosuosituksen mukaisesti, tenekteplasia (ks. kohta 5.1 ASSENT-4-tutkimus) ei saa antaa.

Potilaat, joille ei tehdä hoitosuosituksen mukaisesti primaarista PCI:tä tunnin kuluessa, ja jotka saavat tenekteplasia primaarisena sepelvaltimoiden rekanalisaatiohoitona, on siirrettävä viipymättä paikkaan, jossa voidaan tehdä sepelvaltimoiden angiografia ja oikea-aikainen lisäsepelvaltimotoimenpide 6–24 tunnin kuluessa tai aiemmin, jos se on lääketieteellisesti aiheellista (ks. kohta 5.1 STREAM-tutkimus).

##### Verenvuoto

Verenvuoto on tenekteplasioiden aikana yleisimmin esiintynyt komplikaatio. Samanaikainen hepariini-antikoagulaatiohoito saattaa myötävaikuttaa verenvuotoon. Kun fibriniä liuotetaan tenekteplasioiden aikana, vuotoa saattaa esiintyä tuoreessa pistoskohdassa. Tästä syystä trombolyyttisen hoidon yhteydessä on huolellisesti tarkkailtava kaikkia mahdollisia verenvuotokohtia (esim. katetrin sisäänpanokohdat, valtimoiden ja laskimoiden pistoskohdat, suoniviilto- ja neulan pistoskohdat). Joustamattomien katetrien ja samoin lihaksensisäisten injektioiden käyttämistä ja potilaan tarpeetonta käsittelyä pitää välttää tenekteplasioiden aikana.

Tenekteplasiin käyttöön liittyvät yleisimmät haittavaikutukset ovat injektiokohdan verenvuoto ja satunnaisesti urogenitaalinen ja ienten verenvuoto.

Jos esiintyy vakavaa vuotoa, erityisesti aivoverenvuotoa, käynnissä oleva hepariinin anto pitää lopettaa heti. Protamiinin antoa tulee harkita, jos hepariinia on annettu neljän tunnin sisällä ennen vuodon alkamista. Niille harvoille potilaille, jotka eivät reagoi näihin konservatiivisiin toimenpiteisiin, verensiirtovalmisteiden harkittu käyttö saattaa olla tarpeen. Kryopresipitaatin, tuoreen jäädytetyn plasman ja verihitaleiden siirtoa tulee harkita, ja niiden tarve pitää arvioida uudelleen kliinisesti ja laboratoriokokein jokaisen antokerran jälkeen. Kryopresipitaatti-infuusion yhteydessä fibrinogeenin tavoitetaso on 1 g/l. Antifibrinolyttiset aineet tulevat kyseeseen viimeisenä vaihtoehtona. Seuraavissa tilanteissa tenekteplaasihoidon riski saattaa olla suurentunut ja sen suhde odotettavissa olevaan hyötyyn tulee punnita:

- Systolinen verenpaine > 160 mmHg, ks. kohta 4.3
- Aivoverisuonisairaus
- Tuore maha-suolikanavan tai urogenitaalinen vuoto (viimeksi kuluneina 10 päivänä)
- Sydämen vasemman puoliskon verihyytymän suuri todennäköisyys, esim. mitraalistennoosi ja eteisvärinä
- Äskettäin (viimeisten 2 päivän aikana) saatu lihaksensisäinen injektio
- Iäkkäät potilaat eli yli 75-vuotiaat potilaat
- Alhainen kehon paino < 60 kg
- Suun kautta otettavia antikoagulantteja saavat potilaat: Metalyksen käyttöä voidaan harkita, kun jäännösvaikutus on epätodennäköinen annostelun tai viimeisen antikoagulanttiannoksen ottamisesta kuluneen ajan perusteella ja jos kyseisten valmisteiden asianmukaiset antikoagulaatioaktiivisuustutkimukset osoittavat, että koagulaatiojärjestelmään ei kohdistu kliinisesti merkittävää vaikutusta (esim. K-vitamiiniantagonisteilla INR ≤ 1,3 tai muita suun kautta otettavia antikoagulantteja koskevat muut olennaiset koetulokset ovat viitealueen ylärajan alapuolella).

### Rytmihäiriöt

Koronaaritrombolyysi saattaa aiheuttaa rytmihäiriöitä, jotka liittyvät reperfuusioon. Reperfuusioarytmiat voivat johtaa sydämenpysähdykseen ja olla hengenvaarallisia ja saattavat vaatia tavanomaisia antiarytmisia hoitoja. Bradykardian ja/tai ventrikulaarisen takyarytmian varalta on suositeltavaa pitää antiarytmistä hoitoa (tahdistin, rytminsiirtolaite) saatavilla tenekteplaasia annettaessa.

### GPIIb/IIIa-antagonistit

Samanaikainen GPIIb/IIIa-antagonistien käyttö lisää vuotoriskiä.

### Yliherkkyys/Toistuva annostelu

Tenekteplaasimolekyylille ei ole todettu pysyvää vasta-ainemuodostusta hoidon jälkeen. Tenekteplaasin toistuvasta annostelusta ei kuitenkaan ole systemaattista kokemusta. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa tenekteplaasia henkilöille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä (muu kuin anafylaktinen reaktio) vaikuttavalle aineelle, apuaineille tai gentamisiinille (jäämä valmistusprosessista).

Jos anafylaktoidinen reaktio tapahtuu, injisointi pitää keskeyttää välittömästi ja aloittaa tarvittava hoito. Joka tapauksessa tenekteplaasia ei saa aloittaa uudelleen ennen hemostaattisten tekijöiden, kuten fibrinogeenin, plasminogeenin ja  $\alpha_2$ -antiplasmiinin arviointia.

### Pediatriiset potilaat

Metalyksen käyttöä lapsille (alle 18-vuotiaille) ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia tenekteplaasin ja akuutissa sydäninfarktissa yleisesti

käytettävien lääkevalmisteiden välillä ei ole tehty. Kuitenkaan faasien I, II ja III tutkimuksien, joissa tenekteplaasilla hoidettiin yli 12 000 sydäninfarktipotilasta, seurantatiedoissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia infarktipotilaiden yleisesti käyttämien lääkevalmisteiden sekä samanaikaisesti käytetyn tenekteplaasin kanssa.

#### Hyytymistekijöihin tai trombosyyttien toimintaan vaikuttavat lääkkeet

Hyytymistekijöihin tai trombosyyttien toimintaan vaikuttavat lääkevalmisteet (esim. tiklopidiini, klopidooreli, LMWH eli fraktioitu hepariini) voivat lisätä vuotoriskiä ennen tenekteplaasihoitoa, sen aikana tai sen jälkeen.

Samanaikainen GPIIb/IIIa-antagonistien käyttö lisää vuotoriskiä.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

On vain vähän tietoja Metalysen käytöstä raskaana oleville naisille. Tenekteplaasia koskevien ei-kliinisten tietojen mukaan emoilla on havaittu vaikuttavan aineen tunnetusta farmakologisesta vaikutuksesta johtuvaa verenvuotoa ja sekundaarista kuolleisuutta ja muutamassa tapauksessa keskenmeno ja sikiön resorptio (vaikutuksia on havaittu vain toistuvien annosten yhteydessä). Tenekteplaasin ei katsota olevan teratogeeninen (ks. kohta 5.3).

Hoidosta koituvaa hyötyä on verrattava raskauden aikaisen sydäninfarktin mahdollisiin riskeihin.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittykö tenekteplaasi ihmisen rintamaitoon. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Metalyse-valmistetta imettäville äideille, ja on päätettävä, pitäisikö imetys lopettaa ensimmäisten 24 tunnin ajaksi Metalysen antamisen jälkeen.

#### Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia kliinisiä tietoja ja ei-kliinisiä tutkimuksia ei ole saatavilla tenekteplaasin (Metalysen) osalta.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Ei merkityksellinen.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Verenvuoto on hyvin yleinen tenekteplaasin käyttöön liittyvä haittavaikutus. Verenvuoto on pääosin tyypiltään pinnallista pistoskohdassa. Mustelmia esiintyy yleisesti, mutta se ei yleensä edellytä erityisiä toimenpiteitä. Kuolemantapauksia ja pysyvää vammautumista on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet aivohalvauksen (kallonsisäinen verenvuoto mukaanlukien) ja jonkun muun vakavan vuotohäiriön.

#### Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Alla luetellut haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden ja elinjärjestelmien mukaisesti. Yleisyys on määritelty käyttäen seuraavaa tapaa: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukossa 1 esitetään haittavaikutusten yleisyys

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Harvinainen	Anafylaktoidinen reaktio (ihottuma, nokkosihottuma, keuhkoputkien supistuminen ja nieluturvotus mukaan lukien)
<b>Hermosto</b>	
Melko harvinainen	Kallonsisäinen verenvuoto (kuten aivoverenvuoto, verenpurkauma aivoissa, aivohalvaus johon liittyy verenvuoto, verenvuotoinen aivohalvaus, kallonsisäinen verenpurkauma, subaraknoidaalinen verenvuoto) siihen liittyvät oireet kuten uneliaisuus, afasia, hemipareesi ja kouristukset mukaan lukien
<b>Silmät</b>	
Melko harvinainen	Silmäverenvuoto
<b>Sydän</b>	
Melko harvinainen	Reperfuusioarytmioita (kuten asystolia, nopeutettu idioventrikulaarinen rytmihäiriö, rytmihäiriö, lisälyönnit, eteisvärinä, eteis-kammiokatkos ensimmäisen asteen katkoksesta täydelliseen katkokseen, bradykardia, takykardia, kammiorytmihäiriö, kammiovärinä, kammiotakykardia) ilmenee läheisessä ajallisessa suhteessa tenekteplaaasihoitoon.
Harvinainen	Sydänpussin verenvuoto
<b>Verisuonisto</b>	
Hyvin yleinen	Verenvuoto
Harvinainen	Embolisaatio (tromboottinen embolisaatio)
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Yleinen	Nenäverenvuoto
Harvinainen	Keuhkoverenvuoto
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Yleinen	Mahasuolikanavan verenvuoto (kuten mahaverenvuoto, mahahaavaverenvuoto, verenvuoto peräsuolesta, verioksennus, veriripuli, suuverenvuoto)
Melko harvinainen	Vatsakalvontakainen verenvuoto (kuten vatsakalvontakainen verenpurkauma)
Tuntematon	Pahoinvointi, oksentelu
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Yleinen	Mustelmat
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Yleinen	Virtsä- ja sukupuolielimien verenvuoto (kuten hematuria, virtsatien verenvuoto)
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Yleinen	Injektiokohdan verenvuoto, pistoskohdan verenvuoto
<b>Tutkimukset</b>	
Harvinainen	Verenpaineen lasku
Tuntematon	Ruumiinlämmön nousu
<b>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</b>	
Tuntematon	Rasvaembolisaatio, joka voi johtaa vastaaviin seurauksiin kohde-elimissä

Kuten muillakin trombolyttisillä aineilla, sydäninfarktin ja/tai trombolyysihoidon seurauksena on raportoitu seuraavia tapahtumia:

- hyvin yleinen: hypotensio, sydämen lyöntitiheyden ja rytmin häiriöt, rintakipu

- yleinen: toistuva iskemia, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, kardiogeeninen sokki, perikardiitti, keuhkoedeema
- melko harvinainen: sydänpysähdys, hiippaläpän vuoto, perikardiumin effuusio, laskimotromboosi, sydämen tamponaatio, sydänlihaksen repeämä
- harvinainen: keuhkoembolia

Nämä sydän/verisuonitapahtumat voivat olla henkeä uhkaavia ja saattavat johtaa kuolemaan.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Yliannostukseen saattaa liittyä lisääntynyt vuotoriski.

### Hoito

Vaikean, pitkittyneen vuodon ollessa kyseessä tulee harkita korvaushoitoa (plasma, verihiihtaleet), ks. myös kohta 4.4.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkkeaineet, entsyymit, ATC-koodi: B01A D11

#### Vaikutusmekanismi

Tenekteplaasi on rekombinantti fibrinispesifinen plasminogeeniaktivaattori, joka saadaan luonnollisesta kudoksen plasminogeeniaktivaattorista (tPA) muuntamalla proteiinin rakennetta kolmessa kohdassa. Se sitoutuu verihyytymän fibriniinosaan ja muuttaa plasminogeenin plasmiiniksi, joka hajottaa hyytymän fibrinirakenteen. Tenekteplaasi on luonnollista tPA:ta fibrinispesifisempi ja sillä on suurempi resistenssi endogeenisen estäjän (PAI-1) inaktivoivaa vaikutusta kohtaan.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Tenekteplaasin annon jälkeen on havaittu annoksesta riippuvaista  $\alpha_2$ -antiplasmiinin (verenkierrossa esiintyvän plasmiinin estäjän) kulutusta ja sen seurauksena systeemisen plasmiinitason nousua. Tämä havainto on sopusoinnussa sen vaikutuksen kanssa, johon plasminogeenin aktivaatiolla pyritään. Suurimmalla tenekteplaasi-annoksella (10 000 U, joka vastaa 50 mg:aa) hoidetuilla potilailla todettiin fibrinogeenin vähentyminen alle 15 % ja plasminogeenin alle 25 %. Fibrinogeenin ja plasminogeenin väheneminen alteplaasilla oli noin 50 %. Kliinisesti merkittävää vasta-ainemuodostusta ei todettu 30 päivän kohdalla.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Faasin I ja II angiografiatutkimuksissa todetun suonten avautumistiheyden perusteella voidaan päätellä, että yksi bolusinjektio tenekteplaasia luottaa tehokkaasti sydäninfarktipotilaiden verihyytymää infarktialueesta vastaavissa suonissa.



## ASSENT-2

Laajassa, noin 17 000 potilasta käsittäneessä kuolleisuustutkimuksessa (ASSENT-2) tenekteplaasi todettiin terapeuttisesti alteplaasin veroiseksi kuolleisuuden vähentämisessä (6,2 % molempien hoitojen osalta 30 päivän kohdalla, suhteellisen riskisuhteen 95 %:n luottamusvälin yläraja 1,124). Tenekteplaasin käytön yhteydessä todettiin esiintyvän merkitsevästi vähemmän ei-kallonsisäisiä vuotoja kuin alteplaasin käytön yhteydessä (26,4 % vs. 28,9 %;  $p = 0,0003$ ), minkä seurauksena verensiirtojen tarve oli merkitsevästi vähäisempi (4,3 % vs. 5,5 %;  $p = 0,0002$ ). Kallonsisäistä verenvuotoa esiintyi 0,93 %:lla tenekteplaasilla hoidetuista potilaista vs. 0,94 %:lla alteplaasilla hoidetuista potilaista.

Sepelvaltimoiden avautuminen sekä rajoitettu määrä kliinisiä tutkimustuloksia osoittavat, että myös yli 6 tuntia oireiden ilmentymisen jälkeen hoidetuilla akuutin sydäninfarktin saaneilla potilailla hoito on onnistunut.

## ASSENT-4

ASSENT-4 PCI -tutkimus suunniteltiin osoittamaan, johtaako esihoito täydellä annoksella tenekteplaasia ja samanaikaisesti annetulla kertabolusinjektiolla aina 4 000 IU:n asti fraktioimatonta hepariinia 60–180 minuuttia ennen suoritettavaa PCI-toimenpidettä suurista sydäninfarkteista kärsivillä potilailla parempiin tuloksiin kuin pelkkä PCI. Koe lopetettiin ennenaikaisesti kun randomoituja potilaita oli 1 667 fasilitoidussa tenekteplaasia saavassa PCI-ryhmässä esiintyneen numeerisesti korkeamman kuolleisuuden takia. Ensisijaisen päätetapahtuman, johon kuului kuolema tai kardiogeeninen sokki tai sydämen vajaatoiminta 90 päivän sisällä, ilmeneminen oli merkitsevästi korkeampi ryhmässä, joka sai tutkimukseen liittyvää tenekteplaasihoitoa ennen rutiininomaista välitöntä PCI:tä: 18,6 % (151/810) verrattuna 13,4 %:iin (110/819) vain PCI:ta saavassa ryhmässä,  $p = 0,0045$ . Tämä merkitsevä ero ryhmien välillä ensisijaisessa päätetapahtumassa 90. päivänä oli jo havaittavissa sairaalassa ja 30. päivänä.

Numeerisesti kaikki kliiniset yhdistetyt päätetapahtumien osatekijät puhuivat pelkän PCI-hoidon puolesta: kuolema: 6,7 % vs. 4,9 %  $p = 0,14$ ; kardiogeeninen sokki: 6,3 % vs. 4,8 %  $p = 0,19$ ; sydämen vajaatoiminta 12,0 % vs. 9,2 %  $p = 0,06$ . Toissijaiset päätetapahtumat, uusintainfarkti ja toistuva kohdesuonien revaskularisaatio, lisääntyivät merkitsevästi tenekteplaasilla esihoidetussa ryhmässä: uusintainfarkti 6,1 % vs. 3,7 %  $p = 0,0279$ ; toistuva kohdesuonien revaskularisaatio: 6,6 % vs. 3,4 %  $p = 0,0041$ . Seuraavia haittavaikutuksia ilmeni useammin, kun tenekteplaasia annettiin ennen PCI:ta: kallonsisäinen verenvuoto: 1 % vs. 0 %  $p = 0,0037$ ; aivohalvaus: 1,8 % vs. 0 %  $p = < 0,0001$ ; suuret verenvuodot: 5,6 % vs. 4,4 %  $p = 0,3118$ ; pienet verenvuodot: 25,3 % vs. 19,0 %  $p = 0,0021$ ; verensiirrot: 6,2 % vs. 4,2 %  $p = 0,0873$ ; äkilliset suonien sulkeutumiset 1,9 % vs. 0,1 %  $p = 0,0001$ .

## STREAM-tutkimus

STREAM-tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida farmakoinvasiivisen strategian tehoa ja turvallisuutta verrattuna tavanomaiseen primaariseen PCI-strategiaan potilailla, joilla oli akuutti ST-nousuinfarkti 3 tunnin kuluessa oireiden alkamisesta ja joille ei voitu tehdä primaarista PCI:tä tunnin kuluessa ensimmäisestä terveydenhuoltokontaktista. Farmakoinvasiiviseen strategiaan kuului varhainen liuotushoito tenekteplaasin bolusinjektiolla ja lisäksi verihiihtaleiden toimintaan vaikuttava hoito ja antikoagulaatiohoito, joiden jälkeen tehtiin joko angiografia 6–24 tunnin kuluessa tai sepelvaltimotoimenpide hengen pelastamiseksi.

Tutkimukseen satunnaistettiin 1 892 potilasta vuorovaikutteisen puhelinvastausjärjestelmän (IVRS) avulla. Ensisijainen päätetapahtuma (kuoleman, kardiogeenisen sokin, kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan tai uuden infarktin yhdistelmä 30 päivän kuluessa) todettiin 12,4 %:lla (116/939) farmakoinvasiivisessa ryhmässä ja 14,3 %:lla (135/943) primaarisen PCI:n ryhmässä (suhteellinen riski 0,86 [0,68–1,09]).

Ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman yksittäisten komponenttien esiintymistiheys oli seuraava

(farmakoinvasiivinen strategia vs. primaarinen PCI):

	<b>Farmako- invasiivinen (n = 944)</b>	<b>Primaarinen PCI (n = 948)</b>	<b>p</b>
Kuoleman, sokin, kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan tai uuden infarktin yhdistelmä	116/939 (12,4 %)	135/943 (14,3 %)	0,21
Kokonaiskuolleisuus	43/939 (4,6 %)	42/946 (4,4 %)	0,88
Kardiogeeninen sokki	41/939 (4,4 %)	56/944 (5,9 %)	0,13
Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta	57/939 (6,1 %)	72/943 (7,6 %)	0,18
Uusi infarkti	23/938 (2,5 %)	21/944 (2,2 %)	0,74
Sydänkuolleisuus	31/939 (3,3 %)	32/946 (3,4 %)	0,92

Suurten ja pienten ei-kallonsisäisten verenvuotojen ilmaantuvuus oli samaa luokkaa molemmissa ryhmissä:

	<b>Farmako- invasiivinen (n = 944)</b>	<b>Primaarinen PCI (n = 948)</b>	<b>p</b>
Suuret ei-kallonsisäiset verenvuodot	61/939 (6,5 %)	45/944 (4,8 %)	0,11
Pienet ei-kallonsisäiset verenvuodot	205/939 (21,8 %)	191/944 (20,2 %)	0,40

Aivohalvausten ja kallonsisäisten verenvuotojen ilmaantuvuus yhteensä

	<b>Farmako- invasiivinen (n = 944)</b>	<b>Primaarinen PCI (n = 948)</b>	<b>p</b>
Kaikki aivohalvaukset (kaikki tyypit)	15/939 (1,6 %)	5/946 (0,5 %)	0,03*
Kallonsisäiset verenvuodot	9/939 (0,96 %)	2/946 (0,21 %)	0,04**
Kallonsisäiset verenvuodot tutkimusasetelman muutoksen eli annoksen puolittamisen jälkeen $\geq 75$ -vuotiailla potilailla:	4/747 (0,5 %)	2/758 (0,3 %)	0,45

\* Ilmaantuvuus molemmissa ryhmissä oli sama, joka on odotettavissa ST-nousuinfarktipotilailla, jotka saavat liuotushoitoa tai joille on tehty primaarinen PCI (kuten aiemmissa tutkimuksissa on havaittu).

\*\* Ilmaantuvuus farmakoinvasiivisessa ryhmässä oli sama, joka on odotettavissa tenekteplaasi-liuotushoidon yhteydessä (kuten aiemmissa tutkimuksissa on havaittu).

Tenekteplaasiannoksen puolittamisen jälkeen  $\geq 75$ -vuotiailla potilailla ei enää esiintynyt kallonsisäisiä verenvuotoja (ei yhdelläkään potilaalla 97 potilaasta) (95 %:n lv: 0,0–3,7) vs 8,1 % (3 potilaalla 37 potilaasta) (95 %:n lv: 1,7–21,9) ennen annoksen pienentämistä. Havaittujen tapahtumien luottamusvälit ennen ja jälkeen annoksen pienentämistä menevät osittain päällekkäin.

Tehon ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman ilmaantuvuus  $\geq 75$ -vuotiailla potilailla farmakoinvasiivisessa ryhmässä ja primaarisen PCI:n ryhmässä oli seuraavanlainen: ennen annoksen pienentämistä 11/37 (29,7 %) (95 %:n lv: 15,9–47,0) vs. 10/32 (31,3 %) (95 %:n lv: 16,1–50,0), annoksen pienentämisen jälkeen: 25/97 (25,8 %) (95 %:n lv: 17,4–35,7) vs. 25/88 (24,8 %) (95 %:n lv: 19,3–39,0). Molemmissa ryhmissä havaittujen tapausten luottamusvälit ennen ja jälkeen annoksen pienentämistä menevät osittain päällekkäin.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen ja jakautuminen

Tenekteplaasi on laskimoon annettava rekombinanttiproteiini, joka aktivoi plasminogeenin. Kun

30 mg tenekteplaasia annettiin boluksena laskimoon potilaille, joilla oli akuutti sydäninfarkti, tenekteplaasin alun perin arvioitu pitoisuus plasmassa oli  $6,45 \pm 3,60$  mikrog/ml (keskiarvo  $\pm$  keskihajonta). Jakautumisvaihe kattaa  $31 \% \pm 22 \% - 69 \% \pm 15 \%$  (keskiarvo  $\pm$  keskihajonta) kokonais-AUC-arvosta 5–50 mg annosten jälkeen.

Tiedot kudoksiin jakautumisesta on saatu tutkimuksista, joissa radioaktiivisesti merkittyä tenekteplaasia annettiin rotille. Tenekteplaasi kulkeutui pääasiallisesti maksaan. Ei ole tiedossa, sitoutuuko tenekteplaasi ja missä määrin plasmaproteiineihin ihmisellä. Laskennallinen keskiviipymä elimistössä on noin 1 h ja vakaan tilan jakautumistilavuuden keskiarvo ( $\pm$  keskihajonta)  $6,3 \pm 2$  l –  $15 \pm 7$  l.

### Biotransformaatio

Tenekteplaasi poistuu verenkierrosta sitoutumalla maksan spesifisiin reseptoreihin ja metaboloitumalla sitten pieniksi peptideiksi. Sitoutuminen maksan reseptoreihin on kuitenkin vähäisempää kuin luonnollisen tPA:n, ja puoliintumisaika on siksi pidempi.

### Eliminaatio

Sydäninfarktipotilaille kerralla bolusinjektiona annettu tenekteplaasi eliminoituu plasmasta kaksivaiheisesti. Tenekteplaasin puhdistuma ei ole annoksesta riippuvaa terapeuttisella annosalueella. Initiaalisen, dominoivan vaiheen puoliintumisaika on  $24 \pm 5,5$  (k.a.  $\pm$  SD) minuuttia, mikä on 5 kertaa pidempi kuin luonnollisella tPA:lla. Terminaalinen puoliintumisaika on  $129 \pm 87$  minuuttia ja plasmapuhdistuma on  $119 \pm 49$  ml/min.

Tenekteplaasipuhdistuma lisääntyi kohtalaisesti painon lisääntyessä ja ikääntyminen vähensi puhdistumaa hieman. Naisilla on yleensä pienempi puhdistuma kuin miehillä, mikä voidaan selittää sillä, että naiset ovat yleensä kevyempiä.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

AUC-arvoon perustuva annoksen lineaarisuusanalyysi viittaa siihen, että tenekteplaasin farmakokinetiikka on ei-lineaarinen tutkituilla annoksilla (5–50 mg).

### Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Tenekteplaasi eliminoituu maksan kautta, joten ei ole todennäköistä, että munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa sen farmakokinetiikkaan. Myös eläimiä koskevat tiedot tukevat tätä. Munuaisten ja maksan vajaatoiminnan vaikutusta tenekteplaasin farmakokinetiikkaan ihmisellä ei ole kuitenkaan tutkittu spesifisesti. Tämän vuoksi tenekteplaasiannoksen muuttamiseen ei ole ohjeita potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta tai vaikea munuaisten vajaatoiminta.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Laskimoon annettu kerta-annos rotalle, kaniinille ja koiralle aiheutti ainoastaan annoksesta riippuvia ja palautuvia muutoksia hyytymisparametreissa johtaen paikalliseen pistoskohdan vuotoon, jota pidettiin seurauksena tenekteplaasin farmakodynaamisesta vaikutuksesta. Rotalle ja koiralle tehdyt toistuvan annoksen toksisuustutkimukset vahvistivat yllä mainitut havainnot, tutkimuksen kesto rajoitettiin kuitenkin kahdeksi viikoksi johtuen vasta-ainemuodostuksesta ihmisproteiinitenekteplaasille, minkä seurauksena esiintyi anafylaksiaa.

Makakiapinoille tehdyissä turvallisuustutkimuksissa todettiin verenpaineen alenemista ja EKG-muutoksia, mutta ne esiintyivät kliinistä altistusta huomattavasti suuremmilla altistuksilla.

Kun otettiin huomioon käyttöaihe ja ihmiselle kerta-annoksena tapahtuva antotapa, lisääntymistutkimukset rajoitettiin kaniin, herkkään eläinlajiin. Tenekteplaasi aiheutti kokonaisten poikueiden kuolemia alkiovaiheen keskivaiheessa. Kun tenekteplaasia annettiin alkiovaiheen keski- tai

loppuvaiheessa, emoilla havaittiin verenvuotoa emättimestä ensimmäisen annoksen jälkeisenä päivänä. Sekundaarinen kuolleisuus havaittiin 1–2 päivää myöhemmin. Sikiövaiheesta ei ole tietoja saatavilla.

Mutageenisuutta ja karsinogeenisuutta ei ole odotettavissa tässä rekombinanttien proteiinien ryhmässä, eivätkä genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimukset ole tarpeellisia.

Verisuonen paikallisärsytystä ei todettu, kun tenekteplasia annettiin laskimoon, valtimoon tai suonen viereen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Injektiokuiva-aine

Arginiini  
Väkevä fosforihappo  
Polysorbaatti 20  
Hyvin pieni jäämä valmistusprosessista: gentamisiini

#### Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Metalyse on yhteensopimaton glukoosi-infuusionesteiden kanssa.

### **6.3 Kestoaika**

#### Kestoaika myyntipakkauksessa

3 vuotta

#### Käyttökuntoon saatettu liuos

Käyttökuntoon saatetun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu enimmillään 24 tunnin ajalta 2–8 °C:ssa ja 8 tunnin ajalta 30 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta käyttökuntoon saatettu liuos pitää käyttää heti. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, ja aika ei yleensä ole yli 24 tuntia 2–8 °C:ssa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C. Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.  
Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteeseen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

#### Metalyse 8 000 U (40 mg) injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

20 ml:n injektiopullo (tyyppi I lasi), joka sisältää injektiokuiva-ainetta. Päälystetty (B2-42) harmaa kumitulppa ja repäisysuojus. Yksi injektiopullo sisältää 40 mg tenekteplasia.  
10 ml:n esitäytetty muoviruisku, jossa on 8 ml liuotinta.

Steriili injektiopullon adapteri.

### Metalyse 10 000 U (50 mg) injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

20 ml:n injektiopullo (tyyppi I lasi), joka sisältää injektiokuiva-ainetta. Päälystetty (B2-42) harmaa kumitulppa ja repäisysuojus. Yksi injektiopullo sisältää 50 mg tenekteplaasia.

10 ml:n esitäytetty muoviruisku, jossa on 10 ml liuotinta.

Steriili injektiopullon adapteri.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet**

Metalyse saatetaan käyttökuntoon lisäämällä esitäytetyn ruiskun sisältämä määrä liuotinta injektiokuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon.

1. Varmista, että injektiopullon koko on oikea potilaan painoon nähden.

Potilaan paino-ryhmä (kg)	Valmiin liuoksen määrä (ml)	Tenekteplaasi (U)	Tenekteplaasi (mg)
< 60	6	6 000	30
≥ 60 - < 70	7	7 000	35
≥ 70 - < 80	8	8 000	40
≥ 80 - < 90	9	9 000	45
≥ 90	10	10 000	50

2. Tarkista, että injektiopullon korkki on ehjä.
3. Poista repäisysuojus injektiopullostasi.
4. Avaa injektiopullon adapterin kansi. Poista liuotinta sisältävän esitäytetyn ruiskun kärjen tulppa. Kierrä välittömästi sen jälkeen esitäytetty ruisku tiukasti injektiopullon adapteriin ja lävistä injektiopullon kumitulppa keskeltä injektiopullon adapterin neulan avulla.
5. Lisää liuotin injektiopulloon painamalla ruiskun mäntää alas hitaasti vaahtoamisen välttämiseksi.
6. Pidä ruisku liitettynä injektiopullon adapteriin ja sekoita pyörittämällä varovasti.
7. Käyttökuntoon saatettu injektio-liuos on väritön tai vaaleankeltainen ja kirkas liuos. Vain partikkelitonta kirkasta liuosta saa käyttää.
8. Käännä injektiopullo ja siinä edelleen kiinni oleva ruisku ylösalaisin välittömästi ennen valmisteen antamista niin, että ruisku on injektiopullon alapuolella.
9. Vedä ruiskuun käyttökuntoon saatettua Metalyse-liuosta asianmukainen määrä, joka perustuu potilaan painoon.
10. Kierrä ruisku irti injektiopullon adapterista.
11. Jo avattua laskimoyhteyttä käytetään Metalyse-antoon vain, jos kyseessä on natriumkloridi-infuusio 9 mg/ml (0,9 %). Injektionesteeseen ei saa lisätä muita lääkkeitä.
12. Metalyse annetaan laskimoon noin 10 sekunnissa. Sitä ei saa antaa saman infuusioletkun kautta kuin glukoosi-infusionestettä, koska Metalyse on yhteensopimaton glukoosiliuoksen kanssa.
13. Lääkkeen asianmukaisen annon varmistamiseksi infuusioletku on huuhdeltava Metalyse-injektion jälkeen.
14. Käyttämättä jäänyt käyttökuntoon saatettu liuos on hävitettävä.

Käyttökuntoon saattaminen voidaan vaihtoehtoisesti tehdä neulalla pakkauksessa mukana olevan injektiopullon adapterin sijasta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Metalyse 8 000 U (40 mg) injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

EU/1/00/169/005

Metalyse 10 000 U (50 mg) injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

EU/1/00/169/006

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. helmikuuta 2001  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. helmikuuta 2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu/>

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metalyse 5 000 U (25 mg) injektiokuiva-aine, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Metalyse 5 000 U (25 mg) injektiokuiva-aine, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 5 000 yksikköä (25 mg) tenekteplaasia.

1 ml käyttövalmista liuosta sisältää 1 000 U (5 mg) tenekteplaasia.

Tenekteplaasin voimakkuus ilmaistaan yksikköinä (U) käyttäen viitestandardia, joka on spesifinen tenekteplaasille eikä ole verrattavissa yksiköihin, joita käytetään muiden trombolyyttien yhteydessä.

Tenekteplaasi on fibriinispesifinen plasminogeenin aktivaattori, joka tuotetaan kiinanhamsterin munasarjasolulinjassa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.

Injektiokuiva-aine on valkoinen tai kellertävä.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Metalyse on tarkoitettu aikuisille akuutin iskeemisen aivohalvauksen (AIS) trombolyyysiin. Hoito aloitetaan, jos oireiden alkamisesta on kulunut alle neljä ja puoli tuntia ja kallonsisäinen verenvuoto on suljettu pois.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Metalyse-hoitoa saavat määrätä ainoastaan neurovaskulaariseen hoitoon ja trombolyyysihoitoon perehtyneet lääkärit, joilla on käytettävissään hoidon seurantaan tarvittavat tilat ja välineet, ks. kohta 4.4.

Metalyse-hoito pitää aloittaa niin aikaisin kuin mahdollista ja viimeistään 4,5 tunnin sisällä oireiden alkamisesta, ja sen jälkeen kun kallonsisäinen verenvuoto on suljettu pois asianmukaisilla kuvantamistutkimuksilla, ks. kohta 4.4. Hoidon vaikutus on riippuvainen ajasta, joten aikaisemmin aloitettu hoito suurentaa suotuisan hoitotuloksen todennäköisyyttä.

Tenekteplaasivalmisteen asianmukainen annosmuoto on valittava huolellisesti ja käyttöaiheen mukaisesti. Tenekteplaasin 25 mg:n annosmuoto on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan akuutin iskeemisen aivohalvauksen hoitoon.

Metalyse annetaan potilaan painon perusteella, ja suurin sallittu kerta-annos akuutin iskeemisen aivohalvauksen käyttöaiheessa on 5 000 U (25 mg tenekteplaasia).

Tenekteplaasihoidon hyöty-riskisuhde on arvioitava huolellisesti potilailla, joiden paino on 50 kg tai

alle, koska saatavilla on vain vähän tietoa.

Oikean kokonaisannoksen antamiseksi tarvittava määrä voidaan laskea seuraavasta kaaviosta:

Potilaan painoryhmä (kg)	Tenekteplaasi (U)	Tenekteplaasi (mg)	Valmiin liuoksen määrä (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

Tarkemmat tiedot ks. kohta 6.6: Erietyiset varotoimet hävittämislle ja muut käsittelyohjeet

#### *Iäkkäät (> 80 vuotta)*

Metalyse-valmistetta on annettava varoen iäkkäille (> 80 vuotta) suurentuneen verenvuotoriskin takia (ks. tietoa verenvuodosta kohdasta 4.4).

#### *Pediatriset potilaat*

Metalyse-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Muu hoito

Tämän hoito-ohjelman turvallisuutta ja tehoa hepariinin tai verihiutaleiden aggregaatiota estävien lääkkeiden, kuten asetyylisalisyylihapon, kanssa ensimmäisten 24 tunnin aikana Metalyse-hoidon antamisen jälkeen ei ole tutkittu riittävästi. Siksi laskimoon annettavan hepariinin tai verihiutaleiden aggregaatiota estävien lääkkeiden, kuten asetyylisalisyylihapon, antoa on vältettävä ensimmäisten 24 tunnin ajan Metalyse-hoidon antamisen jälkeen suurentuneen verenvuotoriskin takia.

Jos hepariinin anto johonkin muuhun käyttöaiheeseen on välttämätöntä, ihon alle annettavaa annosta 10 000 IU/vrk ei saa ylittää.

#### Antotapa

Käyttökuntoon saatettu liuos tulee antaa laskimoon, ja se on tarkoitettu käytettäväksi heti. Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkas ja väritön tai hiukan kellertävä.

Tarvittava annos tulee antaa kerralla laskimoboluksena noin 5–10 sekunnissa.

Tenekteplaasin 40 mg:n ja 50 mg:n injektipulloja ei ole tarkoitettu käytettäväksi akuutin iskeemisen aivohalvauksen hoidossa. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai gentamisiinille (hyvin pieni jäämä valmistusprosessista).

Lisäksi Metalyse on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa, koska trombolyyssihoitoon liittyy lisääntynyt vuotoriski:

- merkittävä vuotohäiriö joko samanaikaisesti tai viimeisen 6 kuukauden aikana
- tehokas antikoagulaatiohoito (esim. INR > 1,3) (ks. kohta 4.4, alakohta ”Verenvuoto”)
- tiedossa oleva tai epäilty aiempi kallon sisäinen verenvuoto
- lukinkalvon alaiseen verenvuotoon viittaavat oireet, vaikka TT-kuvauksen tulokset olisivat normaalit
- vaikea aivohalvaus kliinisesti arvioituna (esim. NIHSS > 25) ja/tai asianmukaisen



- kuvantamistutkimuksen perusteella
- akuutti iskeeminen aivohalvaus, johon ei ole liittynyt invalidisoivaa neurologista puutosta, tai oireiden nopea lieventyminen ennen injektioita
- aiempi keskushermostovaurio (esim. kasvain, aneurysma, aivo- tai selkäydinleikkaus)
- tiedossa oleva verenvuototaipumus
- vaikea hoitamaton valtimoiden hypertensio
- suuri leikkaus, parenkyymielimen biopsia tai merkittävä trauma viimeisten 2 kuukauden aikana
- tuore pään tai kallon vamma
- pitkäaikainen kardiopulmonaalinen elvytys (> 2 minuuttia) viimeisen 2 viikon aikana
- akuutti perikardiitti ja/tai subakuutti bakteeriendokardiitti
- akuutti haimatulehdus
- vaikea maksan toimintahäiriö kuten maksan vajaatoiminta, maksakirroosi, kohonnut porttilaskimopaine (ruokatorven suonikohjut) ja aktiivinen hepatiitti
- aktiivinen peptinen haava
- valtimoaneurysma ja tiedossa oleva valtimo-/laskimoepämuodostuma
- neoplasma, johon liittyy suurentunut vuotoriski
- iskeemisen kohtauksen oireet, jotka ovat alkaneet yli 4,5 tuntia ennen injektioita, tai oireiden alkamisajankohta ei ole tiedossa mutta ne ovat saattaneet alkaa yli 4,5 tuntia aikaisemmin
- kouristuskohtaus aivohalvauksen alkaessa
- hepariinin anto viimeisten 48 tunnin aikana, ja laboratorion normaalin viitealueen ylärajaa suurempi tromboplastiiniaika
- aiempi aivohalvaus ja samanaikainen diabetes
- aiempi aivohalvaus viimeisten 3 kuukauden aikana
- trombosyyttiarvo alle 100 000/mm<sup>3</sup>
- systolinen verenpaine > 185 mmHg tai diastolinen verenpaine > 110 mmHg, tai verenpaineen laskeminen raja-arvoihin vaatii aggressiivista hoitoa (laskimoon annettavaa lääkitystä)
- verenglukoosi < 50 mg/dl tai > 400 mg/dl (< 2,8 mM tai > 22,2 mM).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Trombolyysihoito vaatii riittävää seurantaa. Metalyse-valmistetta tulee käyttää vain sellaisten koulutettujen lääkärin valvonnassa ja seurannassa, joilla on kokemusta neurovaskulaarisesta hoidosta ja trombolyysihoidosta sekä riittävät välineet ja tilat sen seuraamiseen. Diagnostiset etätoimenpiteet voidaan katsoa asianmukaisiksi käyttöaihetta vahvistettaessa, ks. kohdat 4.1 ja 4.2.

##### Verenvuoto

Verenvuoto on tenekteplaasihoidon aikana yleisimmin esiintynyt komplikaatio. Muiden veren hyytymiseen tai verihyyntäjätoimintaan vaikuttavien lääkeaineiden (esim. hepariinin) samanaikainen käyttö saattaa myötävaikuttaa verenvuotoon, ks. kohdat 4.2 ja 4.3. Kun fibriiniä liuotetaan tenekteplaasihoidon aikana, vuotoa saattaa esiintyä tuoreessa pistoskohdassa. Tästä syystä trombolyytisen hoidon yhteydessä on huolellisesti tarkkailtava kaikkia mahdollisia verenvuotokohtia (esim. katettrin sisäänpanokohdat, valtimoiden ja laskimoiden pistoskohdat, suoniviilto- ja neulan pistoskohdat). Joustamattomien katetrien ja samoin lihaksensisäisten injektioiden käyttämistä ja potilaan tarpeetonta käsittelyä pitää välttää tenekteplaasihoidon aikana.



Aivohalvauspotilailla suotuisan hoitotuloksen todennäköisyyttä pienentävät pidempi aika oireiden alkamisen ja trombolyytishoidon välillä, korkea ikä, aivohalvauksen vaikeusaste ja korkea verengluukoosi hoitoon saavuttaessa. Nämä myös suurentavat vaikean toimintahaitan ja kuoleman tai oireisen kallon sisäisen verenvuodon todennäköisyyttä hoidosta riippumatta.

#### Aivojen turvotus

Iskemia-alueen reperfuusio saattaa aiheuttaa infarktialueella aivojen turvotusta.

#### Yliherkkyys/Toistuva annostelu

Vaikuttava aine tenekteplaasi, gentamisiini (jäämä valmistusprosessista) tai mikä tahansa apuaineista voi aiheuttaa Metalyse-valmisteen antoon liittyviä immuunivälitteisiä yliherkkyysreaktioita, ks. kohdat 4.3 ja 6.1.

Tenekteplaasimolekyylille ei ole todettu pysyvää vasta-ainemuodostusta hoidon jälkeen. Tenekteplaasin toistuvasta annostelusta ei kuitenkaan ole systemaattista kokemusta. Myös muun kuin immunologisen mekanismin kautta välittyvien yliherkkyysreaktioiden riski on olemassa.

Angioedeema on yleisin Metalyse-hoidon yhteydessä ilmoitettu yliherkkyysreaktio. Akuutin iskeemisen aivohalvauksen käyttöaihe ja/tai ACE:n estäjien samanaikainen käyttö voivat suurentaa tätä riskiä. Metalyse-hoitoa saavia potilaita on seurattava angioedeeman varalta hoidon aikana ja jopa 24 tunnin ajan valmisteen annon jälkeen.

Jos potilaalle kehittyä vaikea yliherkkyysreaktio (esim. angioedeema), asianmukainen hoito on aloitettava viipymättä. Hoitoon voi sisältyä potilaan intubaatio.

#### Pediatriset potilaat

Tietoja Metalyse-valmisteen turvallisuudesta ja tehosta alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla ei ole saatavilla. Näin ollen Metalyse-käyttöä alle 18 vuoden ikäisten lasten hoitoon ei suositella.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia Metalyse-valmisteen ja akuutissa iskeemisessä aivohalvauksessa yleisesti käytettävien lääkevalmisteiden välillä ei ole tehty.

#### Hyytymistekijöihin tai trombosyyttien toimintaan vaikuttavat lääkkeet

Hyytymistekijöihin tai trombosyyttien toimintaan vaikuttavat lääkevalmisteet voivat lisätä vuotoriskiä ennen tenekteplaasihoitoa, sen aikana tai sen jälkeen, ja niiden käyttöä on vältettävä ensimmäisten 24 tunnin ajan akuutin iskeemisen aivohalvauksen hoidon jälkeen, ks. kohta 4.3.

#### ACE:n estäjät

Samanaikainen ACE:n estäjähoito voi suurentaa yliherkkyysreaktioiden riskiä, ks. kohta 4.4.

Julkaistuissa akateemisissa, satunnaistetuissa tutkimuksissa, joihin osallistui yli 2 000 tenekteplaasihoitoa saanutta potilasta, ei todettu mitään kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia muiden sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joita käytetään yleisesti akuutin iskeemisen aivohalvauksen saaneille potilaille.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

On vain vähän tietoja Metalysen käytöstä raskaana oleville naisille.

Tenekteplaasia koskevien ei-kliinisten tietojen mukaan emoilla on havaittu vaikuttavan aineen tunnetusta farmakologisesta vaikutuksesta johtuvaa verenvuotoa ja sekundaarista kuolleisuutta ja muutamassa tapauksessa keskenmeno ja sikiön resorptio (vaikutuksia on havaittu vain toistuvien annosten yhteydessä). Tenekteplaasin ei katsota olevan teratogeeninen (ks. kohta 5.3).

Hoidosta koituvaa hyötyä on verrattava raskauden aikaisiin mahdollisiin riskeihin.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö tenekteplaasi ihmisen rintamaitoon.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Metalyse-valmistetta imettäville äideille, ja on päätettävä, pitäisikö imetys lopettaa ensimmäisten 24 tunnin ajaksi Metalysen antamisen jälkeen.

### Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia kliinisiä tietoja ja ei-kliinisiä tutkimuksia ei ole saatavilla tenekteplaasin (Metalysen) osalta.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Verenvuoto on yleisin tenekteplaasin käyttöön liittyvä haittavaikutus. Verenvuoto voi olla tyypiltään pinnallista pistoskohdassa tai sisäistä millä tahansa kehon alueella tai missä tahansa kehon ontelossa. Kuolemantapauksia ja pysyvää vammautumista on raportoitu potilailla, joilla on esiintynyt verenvuotoa.

### Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Alla luetellut haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden ja elinjärjestelmien mukaisesti. Yleisyys on määriteltä käyttäen seuraavaa tapaa: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Lukuun ottamatta akuutin sydäninfarktin käyttöaiheessa haittavaikutuksena esiintyvää reperfuusioarytmiaa ja akuutin iskeemisen aivohalvauksen käyttöaiheessa haittavaikutuksena esiintyvän kallonsisäisen verenvuodon yleisyyttä ei ole lääketieteellistä syytä olettaa, että Metalyse-valmisteen turvallisuusprofiili akuutin iskeemisen aivohalvauksen käyttöaiheessa olisi erilainen kuin akuutin sydäninfarktin käyttöaiheessa.

Taulukossa 1 esitetään haittavaikutusten yleisyys

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Harvinainen	Anafylaktoidinen reaktio (ihottuma, nokkosihottuma, keuhkoputkien supistuminen ja nieluturvotus mukaan lukien)
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleinen	Kallonsisäinen verenvuoto (kuten aivoverenvuoto, verenpurkauma aivoissa, aivohalvaus johon liittyy verenvuoto, verenvuotoinen aivohalvaus, kallonsisäinen verenpurkauma, subaraknoidaalinen verenvuoto) siihen liittyvät oireet kuten uneliaisuus, afasia, hemipareesi ja kouristukset mukaan lukien
<b>Silmät</b>	
Melko harvinainen	Silmäverenvuoto
<b>Sydän</b>	
Harvinainen	Sydänpuussin verenvuoto
<b>Verisuonisto</b>	
Hyvin yleinen	Verenvuoto
Harvinainen	Embolisaatio (tromboottinen embolisaatio)
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Yleinen	Nenäverenvuoto
Harvinainen	Keuhkoverenvuoto
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Yleinen	Mahasuolikanavan verenvuoto (kuten mahaverenvuoto, mahahaavaverenvuoto, verenvuoto peräsuolesta, verioksennus, veriripuli, suuverenvuoto)
Melko harvinainen	Vatsakalvontakainen verenvuoto (kuten vatsakalvontakainen verenpurkauma)
Tuntematon	Pahoinvointi, oksentelu
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Yleinen	Mustelmat
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Yleinen	Virtsä- ja sukupuolielimien verenvuoto (kuten hematuria, virtsatien verenvuoto)
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Yleinen	Injektiokohdan verenvuoto, pistoskohdan verenvuoto
<b>Tutkimukset</b>	
Harvinainen	Verenpaineen lasku
Tuntematon	Ruumiinlämmön nousu
<b>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</b>	
Tuntematon	Rasvaembolisaatio, joka voi johtaa vastaaviin seurauksiin kohde-elimissä
<b>Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet</b>	
Tuntematon	Verensiirto

**Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Yliannostukseen saattaa liittyä lisääntynyt vuotoriski.

### Hoito

Vaikean, pitkittyneen vuodon ollessa kyseessä tulee harkita korvaushoitoa (plasma, verihiutaleet), ks. myös kohta 4.4.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkkeaineet, entsyymit, ATC-koodi: B01A D11

#### Vaikutusmekanismi

Tenekteplaasi on rekombinantti fibriinispesifinen plasminogeeniaktivaattori, joka saadaan luonnollisesta kudoksen plasminogeeniaktivaattorista (tPA) muuntamalla proteiinin rakennetta kolmessa kohdassa. Se sitoutuu verihyytymän fibriiniosaan ja muuttaa plasminogeenin plasmiiniksi, joka hajottaa hyytymän fibriinirakenteen. Tenekteplaasi on luonnollista tPA:ta fibriinispesifisempi ja sillä on suurempi resistenssi endogeenisen estäjän (PAI-1) inaktivoivaa vaikutusta kohtaan.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Tenekteplaasin annon jälkeen on havaittu annoksesta riippuvaista  $\alpha$ 2-anti-plasmiinin (verenkierrossa esiintyvän plasmiinin estäjän) kulutusta ja sen seurauksena systeemisen plasmiinitason nousua. Tämä havainto on sopusoinnussa sen vaikutuksen kanssa, johon plasminogeenin aktivaatiolla pyritään. Suurimmalla tenekteplaasi-annoksella (10 000 U, joka vastaa 50 mg:aa) hoidetuilla potilailla todettiin fibrinogeenin vähentyminen alle 15 % ja plasminogeenin alle 25 %. Fibrinogeenin ja plasminogeenin väheneminen alteplaasilla oli noin 50 %. Kliinisesti merkittävää vasta-ainemuodostusta ei todettu 30 päivän kohdalla.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### AcT-tutkimus

Alteplaasia ja tenekteplaasia vertaileva tutkimus (AcT) oli tutkimusasetelmaltaan pragmaattinen, rekisteripohjainen, prospektiivinen, satunnaistettu, kontrolloitu, avoin tutkimus, jossa päätetapahtuman arviointi oli sokkoutettu ja jossa laskimoon annettavaa tenekteplaasia verrattiin laskimoon annettavaan alteplaasiin. Tavoitteena oli saada näyttöä tenekteplaasin yhdenveroisuudesta alteplaasiin nähden akuutin iskeemisen aivohalvauksen saaneilla potilailla, joiden hoito aloitettiin 4,5 tunnin kuluessa oireiden alkamisesta, ja jotka soveltuivat nykysuositusten mukaisesti muilta osin laskimonsisäiseen trombolyyssihoitoon. Tutkimuksen ensisijainen tulostapahtuma saavutettiin, sillä tenekteplaasiannoksen 0,25 mg/kg (enintään 25 mg) yhdenveroisuus verrattuna alteplaasiannokseen 0,9 mg/kg (enintään 90 mg) osoitettiin: 296 (36,9 %) tenekteplaasiryhmän 802 potilaasta ja 266 (34,8 %) alteplaasiryhmän 765 potilaasta saavutti mRS-pistearvon 0–1 päivien 90–120 kohdalla (mukauttamaton riskien ero 2,1 % [95 %:n lv: 2,6–6,9]. mITT- ja mPP-populaatioiden tulokset olivat samankaltaisia.

Tärkeimpiä turvallisuustuloksia olivat oireinen aivojen sisäinen verenvuoto, orolingvaalinen angioedeema ja verensiirtoa vaativa kallonulkoinen verenvuoto, kaikki esiintyen 24 tunnin sisällä trombolyyssihoidosta, sekä mistä tahansa syystä johtuva kuolema 90 vuorokauden sisällä.

24 tunnin sisällä ilmaantuneiden oireisten aivojen sisäisten verenvuotojen yleisyydessä ei ollut merkityksellisiä eroja. Kuvantamistutkimuksella määritettyjen kallonsisäisten verenvuotojen (arvioitiin oirestatuksen ja potilaan saaman hoidon suhteen sokkoutettuna) yleisyydessä ei ollut ryhmien välisiä eroja, ja kuvantamistutkimuksella määritettyjen tyypin 2 parenkymaalisten hematomien (eli hematooma, joka kattaa  $\geq 30$  % infarktialueesta ja johon liittyy selkeä massavaikutus) yleisyys oli samaa luokkaa tutkimuksessa todettujen oireisten aivojen sisäisten verenvuotojen yleisyyden kanssa. 90 vuorokauden kuolleisuudessa ei ollut merkityksellisiä eroja, kun hoidosta oli kulunut 90 vuorokautta. Orolingvaalinen angioedeema ja verensiirtoa vaatineet perifeeriset verenvuodot olivat harvinaisia ja suurin piirtein yhtä yleisiä molemmissa ryhmissä (ks. taulukko 2).

Taulukko 2. Tärkeimpien turvallisuustulosten ilmaantuvuus tenekteplaasi- ja alteplaasiryhmissä.

	Tenekteplaasiryhmä	Alteplaasiryhmä	Riskien ero (95 %:n lv)
24 tunnin sisällä ilmaantunut oireinen aivojen sisäinen verenvuoto	27/800 (3,4 %)	24/763 (3,2 %)	0,2 (-1,5–2,0)
Kuvantamistutkimuksella vahvistettu kallonsisäinen verenvuoto	154/800 (19,3 %)	157/763 (20,6 %)	-1,3 (-5,3–2,6)
Verensiirtoa vaativa kallonulkoisen verenvuoto	6/800 (0,8 %)	6/763 (0,8 %)	0,0 (-0,9–0,8)
Kuolema 90 vuorokauden sisällä satunnaistamisesta (n = 1 554)	122/796 (15,3 %)	117/758 (15,4 %)	-0,1 (-3,7–3,5)
Orolingvaalinen angioedeema	9/800 (1,1 %)	9/763 (1,2 %)	-0,1 (-1,1–1,0)
Tyypin 2 parenkymaalinen hematooma (hematooma, joka kattaa $\geq 30$ % infarktialueesta ja johon liittyy selkeä massavaikutus)	21/800 (2,6 %)	18/763 (2,4 %)	0,3 (-1,3–1,8)

#### EXTEND-IA TNK -tutkimus

EXTEND-IA TNK -tutkimus suunniteltiin arvioimaan, onko tenekteplaasi yhdenveroinen alteplaasin kanssa reperfuusion saavuttamisessa ensimmäisessä angiografiassa, kun sitä annetaan 4,5 tunnin sisällä iskeemisen aivohalvauksen alkamisesta potilaille, joille on tarkoitus antaa endovaskulaarista hoitoa.

Potilaat, joilla oli iskeeminen aivohalvaus kallonsisäisen sisemmän kaulavaltimon, kallonpohjavaltimon tai keskimmäisen aivovaltimon tukoksen vuoksi, ja joille voitiin tehdä trombektomia, satunnaistettiin saamaan tenekteplaasia 0,25 mg/kg tai alteplaasia 0,9 mg/kg 4,5 tunnin sisällä oireiden alkamisesta. Kummassakin hoitoryhmässä oli 101 potilasta. Ensisijainen tulostapahtuma oli yli 50 %:n reperfuusio kyseisellä iskemia-alueella tai ei poistettavissa olevaa verihyytymää ensimmäisen angiografia-arvioinnin ajankohtana. Tenekteplaasin yhdenveroisuus ja sen jälkeen paremmuus testattiin.

Ensisijainen tulostapahtuma saavutettiin 22 %:lla tenekteplaasia saaneista potilaista ja 10 %:lla alteplaasia saaneista potilaista (ilmaantuvuuksien ero 12 %; 95 %:n lv 2, 21; ilmaantuvuuksien suhde 2,2; 95 %:n lv 1,1, 4,4).

Toissijaisiin tulostapahtumiin sisältyi mRS-pistearvo 90 vuorokauden kohdalla. mRS-pistearvon 0–1 saavuttaneiden potilaiden osuus 90 vuorokauden kohdalla oli tenekteplaasiryhmässä 51 % ja alteplaasiryhmässä 43 % (mukautettu ilmaantuvuuksien suhde 1,2; 95 %:n lv 0,9–1,6).

Oireinen aivoverenvuoto kehittyi 1 %:lle potilaista kummassakin ryhmässä. Tenekteplaasiryhmässä ilmeni 10 (10 %) kuolemaa ja alteplaasiryhmässä 18 (18 %) kuolemaa, mikä ei ollut merkitsevää

ennalta määritetyssä logistisessa regressioanalyysissä. Useimmat kuolemat liittyivät merkittävän aivohalvauksen etenemiseen (tenekteplaasiryhmässä 9 ja alteplaasiryhmässä 14). Tenekteplaasi 0,25 mg/kg -hoidon turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin alteplaasi 0,9 mg/kg -hoidon.

Useissa ei-interventionaalisissa tutkimuksissa tenekteplaasia (0,25 mg/kg) verrattiin alteplaasiin (0,9 mg/kg) akuutissa iskeemisessä aivohalvauksessa, johon liittyi tai ei liittynyt suuren verisuonen tukos (LVO), 4,5 tunnin sisällä oireiden alkamisesta. Näistä havainnointitutkimuksista raportoitiin mukautetut (tai alttiuspisteiden perusteella kaltaistetut) arviot, ja niihin otettiin yhteensä > 2 900 potilasta, joilla oli akuutti iskeeminen aivohalvaus (tutkimuksista, joissa yli 100 potilasta sai tenekteplaasihoitoa). Tutkimuksissa tenekteplaasin turvallisuus- ja tehokkuusprofiilin raportoitiin johdonmukaisesti olevan samankaltainen alteplaasiin verrattuna.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen ja jakautuminen

Tenekteplaasi on laskimoon annettava rekombinanttiproteiini, joka aktivoi plasminogeenin. Kun 30 mg tenekteplaasia annettiin boluksena laskimoon potilaille, joilla oli akuutti sydäninfarkti, tenekteplaasin alun perin arvioitu pitoisuus plasmassa oli  $6,45 \pm 3,60$  mikrog/ml (keskiarvo  $\pm$  keskihajonta). Jakautumisvaihe kattaa  $31 \% \pm 22 \% - 69 \% \pm 15 \%$  (keskiarvo  $\pm$  keskihajonta) kokonais-AUC-arvosta 5–50 mg annosten jälkeen.

Tiedot kudoksiin jakautumisesta on saatu tutkimuksista, joissa radioaktiivisesti merkittyä tenekteplaasia annettiin rotille. Tenekteplaasi kulkeutui pääasiallisesti maksaan. Ei ole tiedossa, sitoutuuko tenekteplaasi ja missä määrin plasmaproteiineihin ihmisellä. Laskennallinen keskiviipymä elimistössä on noin 1 h ja vakaan tilan jakautumistilavuuden keskiarvo ( $\pm$  keskihajonta)  $6,3 \pm 2$  l –  $15 \pm 7$  l.

### Biotransformaatio

Tenekteplaasi poistuu verenkierrosta sitoutumalla maksan spesifisiin reseptoreihin ja metaboloitumalla sitten pieniksi peptideiksi. Sitoutuminen maksan reseptoreihin on kuitenkin vähäisempää kuin luonnollisen tPA:n, ja puoliintumisaika on siksi pidempi.

### Eliminaatio

Sydäninfarktipotilaille kerralla bolusinjektiona annettu tenekteplaasi eliminoituu plasmasta kaksivaiheisesti. Tenekteplaasin puhdistuma ei ole annoksesta riippuvaa terapeuttisella annosalueella. Alkuvaiheen, dominoivan vaiheen puoliintumisaika on  $24 \pm 5,5$  (k.a.  $\pm$  SD) minuuttia, mikä on 5 kertaa pidempi kuin luonnollisella tPA:lla. Terminaalinen puoliintumisaika on  $129 \pm 87$  minuuttia ja plasmapuhdistuma on  $119 \pm 49$  ml/min.

Tenekteplaasipuhdistuma lisääntyi kohtalaisesti painon lisääntyessä ja ikääntyminen vähensi puhdistumaa hieman. Naisilla on yleensä pienempi puhdistuma kuin miehillä, mikä voidaan selittää sillä, että naiset ovat yleensä kevyempiä.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

AUC-arvoon perustuva annoksen lineaarisuusanalyysi viittaa siihen, että tenekteplaasin farmakokinetiikka on ei-lineaarinen tutkituilla annoksilla (5–50 mg).

### Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Tenekteplaasi eliminoituu maksan kautta, joten ei ole todennäköistä, että munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa sen farmakokinetiikkaan. Myös eläimiä koskevat tiedot tukevat tätä. Munuaisten ja maksan vajaatoiminnan vaikutusta tenekteplaasin farmakokinetiikkaan ihmisellä ei ole kuitenkaan tutkittu spesifisesti. Tämän vuoksi tenekteplaasiannoksen muuttamiseen ei ole ohjeita potilaille, joilla on



maksan vajaatoiminta tai vaikea munuaisten vajaatoiminta.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Laskimoon annettu kerta-annos rotalle, kaniinille ja koiralle aiheutti ainoastaan annoksesta riippuvia ja palautuvia muutoksia hyyttymisparametreissa johtaen paikalliseen pistoskohdan vuotoon, jota pidettiin seurauksena tenekteplaasin farmakodynaamisesta vaikutuksesta. Rotalle ja koiralle tehdyt toistuvan annoksen toksisuustutkimukset vahvistivat yllä mainitut havainnot, tutkimuksen kesto rajoitettiin kuitenkin kahdeksi viikoksi johtuen vasta-ainemuodostuksesta ihmisproteiinitenekteplaasille, minkä seurauksena esiintyi anafylaksiaa.

Makakiapinoille tehdyissä turvallisuustutkimuksissa todettiin verenpaineen alenemista ja EKG-muutoksia, mutta ne esiintyivät kliinistä altistusta huomattavasti suuremmilla altistuksilla.

Kun otettiin huomioon käyttöaihe ja ihmiselle kerta-annoksena tapahtuva antotapa, lisääntymistutkimukset rajoitettiin kaniin, herkkään eläinlajiin. Tenekteplaasi aiheutti kokonaisten poikueiden kuolemia alkiovaiheen keskivaiheessa. Kun tenekteplaasia annettiin alkiovaiheen keski- tai loppuvaiheessa, emoilla havaittiin verenvuotoa emättimestä ensimmäisen annoksen jälkeisenä päivänä. Sekundaarinen kuolleisuus havaittiin 1–2 päivää myöhemmin. Sikiövaiheesta ei ole tietoja saatavilla.

Mutageenisuutta ja karsinogeenisuutta ei ole odotettavissa tässä rekombinanttien proteiinien ryhmässä, eivätkä genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimukset ole tarpeellisia.

Verisuonen paikallisärsytystä ei todettu, kun tenekteplaasia annettiin laskimoon, valtimeen tai suonen viereen.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Arginiini  
Väkevä fosforihappo  
Polysorbaatti 20  
Hyvin pieni jäämä valmistusprosessista: gentamisiini

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Metalyse on yhteensopimaton glukoosi-infuusionesteiden kanssa.

### 6.3 Kesto aika

#### Kesto aika myyntipakkauksessa

3 vuotta

#### Käyttökuntoon saatettu liuos

Käyttökuntoon saatetun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu enimmillään 24 tunnin ajalta 2–8 °C:ssa ja 8 tunnin ajalta 30 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta käyttökuntoon saatettu liuos pitää käyttää heti. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, ja aika ei yleensä ole yli 24 tuntia 2–8 °C:ssa.

## 6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.  
Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Metalyse 5 000 U (25 mg) injektiokuiva-aine, liuosta varten

10 ml:n kirkas injektiopullo, joka sisältää injektiokuiva-ainetta. Päällystetty (B2-44) harmaa kumitulppa ja puristuskorkki. Yksi injektiopullo sisältää 25 mg tenekteplaasia.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Metalyse saatetaan käyttökuntoon lisäämällä 5 ml steriiliä injektioneiteisiin käytettävää vettä injektiokuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon neulalla ja ruiskulla (ei mukana pakkauksessa).

1. Poista puristuskorkki injektiopullost.
2. Vedä ruiskuun 5 ml steriiliä injektioneiteisiin käytettävää vettä ja lävistä injektiopullon kumitulppa keskeltä neulalla.
3. Lisää kaikki steriili injektioneiteisiin käytettävä vesi injektiopulloon painamalla ruiskun mäntää alas hitaasti vaahtoamisen välttämiseksi.
4. Pidä ruisku liitettyinä injektiopulloon ja sekoita pyörittämällä varovasti.
5. Käyttökuntoon saatettu injektiooliuos on väritön tai vaaleankeltainen ja kirkas liuos. Vain partikkelitonta kirkasta liuosta saa käyttää.
6. Käännä injektiopullo ja siinä edelleen kiinni oleva ruisku ylösalaisin välittömästi ennen valmisteen antamista niin, että ruisku on injektiopullon alapuolella.
7. Vedä ruiskuun käyttökuntoon saatettua Metalyse-liuosta asianmukainen määrä, joka perustuu potilaan painoon.

Potilaan painoryhmä (kg)	Valmiin liuoksen määrä (ml)	Tenekteplaasi (U)	Tenekteplaasi (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. Jo avattua laskimoyhteyttä käytetään Metalyse antoon vain, jos kyseessä on natriumkloridi-infuusio 9 mg/ml (0,9 %). Injektioneiteeseen ei saa lisätä muita lääkkeitä.
9. Metalyse annetaan laskimoon noin 5–10 sekunnissa. Sitä ei saa antaa saman infuusioletkun kautta kuin glukoosi-infuusionestettä, koska Metalyse on yhteensopimaton glukoosiliuoksen kanssa.
10. Lääkkeen asianmukaisen annon varmistamiseksi infuusioletku on huuhdeltava Metalyse-injektion jälkeen.
11. Käyttämättä jäänyt käyttökuntoon saatettu liuos on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/00/169/007

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. helmikuuta 2001  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. helmikuuta 2006

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu/>

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

**A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

**D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei sovelleta.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

### **KOTELO**

#### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Metalyse 8 000 U (40 mg)  
injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
tenekteplaasi

#### **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 8 000 yksikköä (40 mg) tenekteplaasia.  
Yksi esitäytetty ruisku sisältää 8 ml liuotinta.  
1 ml käyttökuntoon saatettua liuosta sisältää 1 000 U (5 mg) tenekteplaasia.

#### **3. LUETTELO APUAINEISTA**

Kuiva-aine: arginiini, väkevä fosforihappo, polysorbaatti 20.  
Hyvin pieni jäämä valmistusprosessista: gentamisiini.  
Liuotin: injektioneisteisiin käytettävä vesi.

#### **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

##### **Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten**

1 injektiopullo injektiokuiva-ainetta, liuosta varten.  
1 esitäytetty ruisku liuotinta.  
1 steriili injektiopullon adapteri.

#### **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon sen jälkeen, kun kuiva-aine on liuotettu 8 ml:aan liuotinta.

#### **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Noudata käyttöohjetta tarkasti. Ellei näin tehdä, tuloksena voi olla aiottua suuremman Metalyse-annoksen antaminen.



## 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

## 9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

## 10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

## 11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

## 12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/169/005

## 13. ERÄNUMERO

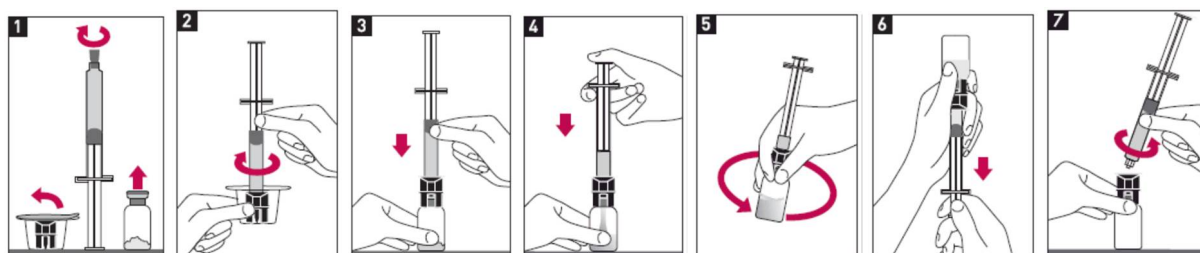
Lot

## 14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

## 15. KÄYTTÖOHJEET

Kotelon sisäkannen piktogrammissa on oltava seuraavat merkinnät

### Käyttöohje



**1** Avaa injektiopullon adapterin kansi. Poista esitäytetyn ruiskun kärjen tulppa. Poista repäisysuojus injektiopullosta.

**2** Kierrä esitäytetty ruisku tiukasti kiinni injektiopullon adapteriin.

**3** Lävistä injektiopullon kumitulppa keskeltä injektiopullon adapterin neulan avulla.

- 4 Lisää injektioneesteisiin käytettävää vettä injektiopulloon painamalla ruiskun mäntää alas hitaasti vaahtoamisen välttämiseksi.
- 5 Pidä ruisku liitettynä injektiopulloon ja liuota pyörittämällä varovasti.
- 6 Käännä injektiopullo/ruisku ylösalaisin ja ota annostusohjeiden mukainen määrä liuosta injektioruiskuun.
- 7 Kierrä ruisku irti injektiopullon adapterista. Liuos on nyt valmis bolusinjektioon.

#### 16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

#### 17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

#### 18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Metalyse 8 000 U (40 mg)  
injektiokuiva-aine, liuosta varten  
tenekteplaasi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 8 000 yksikköä (40 mg) tenekteplaasia.  
1 ml käyttökuntoon saatettua liuosta sisältää 1 000 U (5 mg) tenekteplaasia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Arginiini, väkevä fosforihappo, polysorbaatti 20  
Hyvin pieni jäämä valmistusprosessista: gentamisiini

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektiokuiva-aine, liuosta varten

1 injektiopullo injektiokuiva-ainetta, liuosta varten

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

i.v. sen jälkeen, kun kuiva-aine on liuotettu 8 ml:aan liuotinta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.  
Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/00/169/005

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

Ei oleellinen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

Ei oleellinen.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
LIUOTINRUISKUN MERKINNÄT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Liuotin Metalyse 8 000 U:ta (40 mg) varten, laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

8 ml injektionesteisiin käytettävää vettä

**6. MUUTA**

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen, potilaille, joiden paino (kg):

## **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

### **KOTELO**

#### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Metalyse 10 000 U (50 mg)  
injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
tenekteplaasi

#### **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 10 000 yksikköä (50 mg) tenekteplaasia.  
Yksi esitäytetty ruisku sisältää 10 ml liuotinta.  
1 ml käyttökuntoon saatettua liuosta sisältää 1 000 U (5 mg) tenekteplaasia.

#### **3. LUETTELO APUAINEISTA**

Kuiva-aine: arginiini, väkevä fosforihappo, polysorbaatti 20.  
Hyvin pieni jäämä valmistusprosessista: gentamisiini.  
Liuotin: injektioneiteisiin käytettävä vesi.

#### **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

**Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten**

1 injektiopullo injektiokuiva-ainetta, liuosta varten.  
1 esitäytetty ruisku liuotinta.  
1 steriili injektiopullon adapteri.

#### **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon sen jälkeen, kun kuiva-aine on liuotettu 10 ml:aan liuotinta.

#### **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Noudata käyttöohjetta tarkasti. Ellei näin tehdä, tuloksena voi olla aiottua suuremman Metalyse-annoksen antaminen.

## 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

## 9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

## 10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

## 11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

## 12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/169/006

## 13. ERÄNUMERO

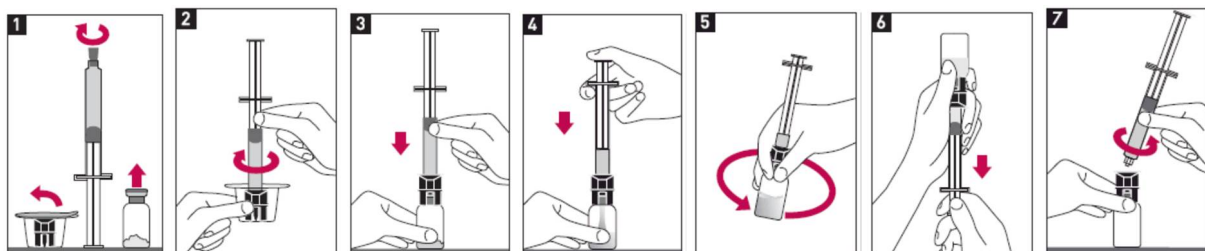
Lot

## 14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

## 15. KÄYTTÖOHJEET

Kotelon sisäkannen piktogrammissa on oltava seuraavat merkinnät

### Käyttöohje



**1** Avaa injektiopullon adapterin kansi. Poista esitäytetyn ruiskun kärjen tulppa. Poista repäisysuojus injektiopullosta.

**2** Kierrä esitäytetty ruisku tiukasti kiinni injektiopullon adapteriin.

**3** Lävistä injektiopullon kumitulppa keskeltä injektiopullon adapterin neulan avulla.

- 4 Lisää injektioneiteisiin käytettävää vettä injektiopulloon painamalla ruiskun mäntää alas hitaasti vaahtoamisen välttämiseksi.
- 5 Pidä ruisku liitettynä injektiopulloon ja liuota pyörittämällä varovasti.
- 6 Käännä injektiopullo/ruisku ylösalaisin ja ota annostusohjeiden mukainen määrä liuosta injektioruis-kuun.
- 7 Kierrä ruisku irti injektiopullon adapterista. Liuos on nyt valmis bolusinjektioon.

## 16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

## 17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

## 18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC  
SN  
NN



**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Metalyse 10 000 U (50 mg)  
injektiokuiva-aine, liuosta varten  
tenekteplaasi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 10 000 yksikköä (50 mg) tenekteplaasia.  
1 ml käyttökuntoon saatettua liuosta sisältää 1 000 U (5 mg) tenekteplaasia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Arginiini, väkevä fosforihappo, polysorbaatti 20  
Hyvin pieni jäämä valmistusprosessista: gentamisiini

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 injektiopullo injektiokuiva-ainetta, liuosta varten

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

i.v. sen jälkeen, kun kuiva-aine on liuotettu 10 ml:aan liuotinta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.  
Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/00/169/006

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

Ei oleellinen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

Ei oleellinen.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
LIUOTINRUISKUN MERKINNÄT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Liuotin Metalyse 10 000 U:ta (50 mg) varten, laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

10 ml injektionesteisiin käytettävää vettä

**6. MUUTA**

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen, potilaille, joiden paino (kg):

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### KOTELO

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metalyse 5 000 U (25 mg)  
injektiokuiva-aine, liuosta varten  
tenekteplaasi

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 5 000 yksikköä (25 mg) tenekteplaasia ja arginiinia, väkevää fosforihappoa ja polysorbaatti 20:tä.  
1 ml käyttökuntoon saatettua liuosta sisältää 1 000 U (5 mg) tenekteplaasia.

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Hyvin pieni jäämä valmistusprosessista: gentamisiini

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten

1 injektiopullo injektiokuiva-ainetta, liuosta varten

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
i.v. sen jälkeen, kun kuiva-aine on liuotettu 5 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä.

#### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Noudata käyttöohjetta tarkasti. Ellei näin tehdä, tuloksena voi olla aiottua suuremman Metalyse-annoksen antaminen.

#### 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/00/169/007

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Metalyse 5 000 U (25 mg)  
inj. kuiva-aine  
tenecteplas.

**2. ANTOTAPA**

i.v. sen jälkeen, kun liuotettu 5 ml:aan inj. nesteisiin käytettävää vettä

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

1 injektiopullo injektiokuiva-ainetta, liuosta varten

**6. MUUTA**

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

**Metalyse 8 000 yksikköä (40 mg), injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten**  
**Metalyse 10 000 yksikköä (50 mg), injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten**  
tenekteplaasi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Metalyse on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Metalyse-valmistetta
3. Miten Metalyse annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Metalyse-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Metalyse on ja mihin sitä käytetään**

Metalyse on injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Metalyse kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan trombolyyttisiksi aineiksi. Nämä aineet auttavat liuottamaan verihyytymiä. Tenekteplaasi on rekombinantti fibrinispesifinen plasminogeenin aktivaattori.

Metalyseä käytetään sydäninfarktin (sydänkohtauksen) hoitoon 6 tunnin sisällä oireiden ilmaantumisesta. Se auttaa liuottamaan sydämen verisuoniin muodostuneita verihyytymiä. Tämä auttaa ehkäisemään sydänkohtauksen aiheuttamia vaurioita ja tämän on osoitettu pelastavan ihmishenkiä.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Metalyse-valmistetta**

##### **Lääkärisi ei käytä Metalyse-hoitoa**

- Jos sinulla on aiemmin ollut henkeä uhkaava allerginen reaktio (vakava yliherkkyys) tenekteplaasille, tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6) tai gentamisiinille (hyvin pieni jäämä valmistusprosessista). Jos Metalyse-hoito kuitenkin katsotaan tarpeelliseksi, elvytystilojen ja -välineiden on oltava tarvittaessa välittömästi saatavilla.
- Jos sinulla on tai on äskettäin ollut verenvuotoriskiä lisäävä sairaus, kuten:
  - ❖ verenvuotohäiriö tai verenvuototaipumusta (hemorragia)
  - ❖ aivohalvaus (aivoverisuonitapahtuma)
  - ❖ hyvin korkea, hallitsematon verenpaine
  - ❖ pään vamma
  - ❖ vaikea maksasairaus
  - ❖ mahahaava (peptinen haava)
  - ❖ ruokatorven suonikohjut (esofageaaliset variksit)
  - ❖ verisuoniin liittyvä poikkeama (esim. valtimonpullistuma)



- ❖ tietyt kasvaimet
  - ❖ sydänpussin tulehdus (perikardiitti); sydänläppien tulehdus tai infektio (endokardiitti)
  - ❖ dementia.
- Jos käytät veren 'ohentamiseen' tarkoitettuja tabletteja tai kapseleita, esim. kumariini johdannaisia kuten varfariinia (veren hyytymistä estävät aineet);
  - Jos sinulla on haimatulehdus (pankreatiitti);
  - Jos sinulle on äskettäin tehty suuri leikkaus, esim. aivo- tai selkäydinleikkaus;
  - Jos olet viimeksi kuluneen 2 viikon aikana saanut sydän-keuhkoelvytystä (rintakehän paineluelvytystä), jonka kesto oli yli 2 minuuttia.

## Varoitukset ja varotoimet

### Lääkärisi noudattaa erityistä varovaisuutta Metalyse-valmisteen käytössä

- Jos sinulla on ollut joku muu allerginen reaktio kuin äkillinen henkeä uhkaava allerginen reaktio (vakava yliherkkyys) tenekteplaasille, tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6) tai gentamisiinille (hyvin pieni jäämä valmistusprosessista);
- Jos sinulla on kohonnut verenpaine;
- Jos sinulla on aivoverenkierron häiriöitä (aivoverisuonisairaus);
- Jos sinulla on viimeksi kuluneiden 10 päivän aikana ollut mahasuolikanavan verenvuotoa tai verenvuotoa virtsa- ja sukuelimissä (minkä seurauksena ulosteissa tai virtsassa saattaa esiintyä verta);
- Jos sinulla on sydämen läpän poikkeama (esim. mitraalistennoosi), johon liittyy rytmihäiriöitä (esim. eteisvärinä);
- Jos sinulle on annettu lihaksensisäinen injektio viimeisen kahden päivän aikana;
- Jos olet yli 75-vuotias;
- Jos painat alle 60 kiloa;
- Jos olet joskus aikaisemmin saanut Metalyse-valmistetta.

### Lapset ja nuoret

Metalyse-valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella.

### Muut lääkevalmisteet ja Metalyse

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

### Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

## 3. Miten Metalyse annetaan

Lääkäri laskee tarvittavan Metalyse-annoksen painosi mukaan seuraavan taulukon mukaan.

Paino (kg)	Alle 60	60–70	70–80	80–90	yli 90
Metalyse (U)	6 000	7 000	8 000	9 000	10 000

Metalyksen lisäksi lääkäri antaa sinulle veren hyytymistä estävää lääkevalmistetta niin pian kuin mahdollista rintakipusi alkamisen jälkeen.

Metalyksen antaa sinulle kertainjektiona suoneen lääkäri, joka on perehtynyt tämäntyyppisten lääkevalmisteiden käyttöön.

Lääkäri antaa Metalyksen kerta-annoksen niin pian kuin mahdollista rintakipusi alkamisen jälkeen.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Alla kuvattuja haittavaikutuksia on ilmennyt henkilöillä, joille on annettu Metalyse-valmistetta:

Hyvin yleinen (saattaa koskea useampaa kuin 1 henkilöä 10:stä):

- verenvuoto

Yleinen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 10:stä):

- injektio- tai pistoskohdan verenvuoto
- nenäverenvuoto
- verenvuoto virtsa- ja sukuelimissä (virtsasssa saattaa esiintyä verta)
- mustelmat
- mahasuolikanavan verenvuoto (esim. verenvuoto mahalaukusta tai suolesta)

Melko harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 100:sta):

- epäsäännöllinen sydämen rytmi (reperfuusiorytmihäiriö), joka joskus johtaa sydämenpysähdykseen. Sydämenpysähdys voi olla henkeä uhkaava.
- vatsan sisäinen verenvuoto (retroperitoneaalinen vuoto)
- aivoverenvuoto (serebraalinen hemorragia). Aivoverenvuoto tai muu vakava vuototapahtuma voi aiheuttaa kuoleman tai pysyvän vammautumisen.
- silmäverenvuoto

Harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 1 000:sta):

- alhainen verenpaine (hypotensio)
- verenvuoto keuhkoissa (keuhkohemorragia)
- yliherkkyys (anafylaktoidiset reaktiot), esim. ihottuma, nokkosihottuma (urtikaria), hengitysvaikeudet (keuhkoputkien supistuminen)
- verenvuoto sydäntä ympäröivään kudokseen (hemoperikardium)
- verihyytymä keuhkoissa (keuhkoembolia) ja muiden elinjärjestelmien suonissa (tromboottinen verisuonitukos)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- rasvaembolia (rasvasta muodostuva hyytymä)
- pahoinvointi
- oksentelu
- kohonnut ruumiinlämpö (kuume)
- verenvuodoista johtuvat verensiirrot

Kuten muillakin trombolyyttisillä aineilla, seuraavia tapahtumia on esiintynyt sydäninfarktin ja/tai trombolyytin annostelun jälkiseurauksena:

Hyvin yleinen (saattaa koskea useampaa kuin 1 henkilöä 10:stä):

- matala verenpaine (hypotensio)
- epäsäännöllinen sydämen rytmi
- rintakipu (angina pectoris)

Yleinen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 10:stä):

- uusi rintakipukohtaus/rasitusrintakipu (toistuva iskemia)
- sydänkohtaus
- sydämen vajaatoiminta
- sydämen vajaatoiminnan aiheuttama sokki
- sydäntä ympäröivän pussin tulehdus
- nestettä keuhkoissa (keuhkoedeema)

Melko harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 100:sta):

- sydämenpysähdys
- sydänlähän tai sydäntä ympäröivän pussin vaiva (hiippalähän vuoto, sydänpussin nestekertymä)
- verihyytymä laskimoissa (laskimon verisuonitukos)
- neste sydänpussissa (sydämen tamponaatio)
- sydänlihaksen repeytyminen

Harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 1 000:sta):

- verihyytymä keuhkoissa (keuhkoveritulppa)

Nämä sydämeen ja verisuoniin liittyvät tapahtumat voivat olla henkeä uhkaavia ja johtaa kuolemaan.

Aivoverenvuodon yhteydessä on raportoitu hermostoon liittyviä tapahtumia, esim. uneliaisuus (raukeus), puheen häiriöt, ruumiinosien halvaantuminen (hemipareesi) ja kouristukset.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Metalyse-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Säilytä alle 30 °C.

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Kun Metalyse-liuos on saatettu käyttökuntoon, sitä voidaan säilyttää 2–8 °C:ssa ja 8 tuntia 30 °C:ssa. Lääkärisi antaa käyttökuntoon saatetun injektio-liuoksen, mikrobiologisista syistä johtuen, yleensä välittömästi.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Metalyse sisältää**

- Vaikuttava aine on tenekteplaasi.
  - Yksi injektio-pullo sisältää 8 000 yksikköä (40 mg) tenekteplaasia. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 8 ml liuotinta. Kun valmiste saatetaan käyttökuntoon 8 ml:lla liuotinta, 1 ml valmistetta sisältää 1 000 U tenekteplaasia.
- tai
- Yksi injektio-pullo sisältää 10 000 yksikköä (50 mg) tenekteplaasia. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 10 ml liuotinta. Kun valmiste saatetaan käyttökuntoon 10 ml:lla liuotinta, 1 ml valmistetta sisältää 1 000 U tenekteplaasia.
- Muut aineet ovat arginiini, väkevä fosforihappo ja polysorbaatti 20.
- Liuotin on injektioneesteisiin käytettävää vettä.
- Gentamisiinia on hyvin pienenä jäämänä valmistusprosessista.

## **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Kotelo sisältää:

- yhden injektiopullon kylmäkuivattua jauhetta, joka sisältää 40 mg tenekteplaasia, yhden käyttövalmiin esitäytetyn ruiskun, joka sisältää 8 ml liuotinta ja yhden injektiopullon adapterin.
- tai
- yhden injektiopullon kylmäkuivattua jauhetta, joka sisältää 50 mg tenekteplaasia, yhden käyttövalmiin esitäytetyn ruiskun, joka sisältää 10 ml liuotinta ja yhden injektiopullon adapterin.

## **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

Boehringer Ingelheim SComm

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel: +370 5 2595942

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -  
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

**Luxembourg/Luxemburg**

Boehringer Ingelheim SComm

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel: +36 1 299 89 00

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Nederland**

Boehringer Ingelheim B.V.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti filiaal

Tel: +372 612 8000

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη  
Α.Ε.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-7870

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Tel: +48 22 699 0 699

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.

Tel: +385 1 2444 600

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Viena - Sucursala București

Tel: +40 21 302 28 00

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Podružnica Ljubljana

Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

organizačná zložka

Tel: +421 2 5810 1211

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Metalyse 5 000 yksikköä (25 mg), injektiokuiva-aine, liuosta varten tenekteplaasi**

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Metalyse on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Metalyse-valmistetta
3. Miten Metalyse annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Metalyse-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Metalyse on ja mihin sitä käytetään**

Metalyse on injektiokuiva-aine, liuosta varten.

Metalyse kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan trombolyttisiksi aineiksi. Nämä aineet auttavat liuottamaan verihyytymiä. Tenekteplaasi on rekombinantti fibrinispesifinen plasminogeenin aktivaattori.

Metalyseä käytetään aikuisille aivovaltimon verihyytymän aiheuttaman aivohalvauksen (akuutin iskeemisen aivohalvauksen) hoitoon, kun viimeisestä ajankohdasta, jolloin sinulla ei vielä ollut tämänhetkisen aivohalvauksen oireita, on kulunut alle 4,5 tuntia.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Metalyse-valmistetta**

##### **Lääkärisi ei käytä Metalyse-hoitoa**

- Jos sinulla on aiemmin ollut henkeä uhkaava allerginen reaktio (vakava yliherkkyys) tenekteplaasille, tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6) tai gentamisiinille (hyvin pieni jäämä valmistusprosessista). Jos Metalyse-hoito kuitenkin katsotaan tarpeelliseksi, elvytystilojen ja -välineiden on oltava tarvittaessa välittömästi saatavilla.
- Jos sinulla on tai on äskettäin ollut verenvuotoriskiä lisäävä sairaus, kuten:
  - ❖ verenvuotohäiriö tai verenvuototaipumusta (hemorragia)
  - ❖ hyvin korkea, hallitsematon verenpaine
  - ❖ pään vamma
  - ❖ sydänpussin tulehdus (perikardiitti); sydänläppien tulehdus tai infektio (endokardiitti)
  - ❖ vaikea maksasairaus
  - ❖ ruokatorven suonikohjut (esofageaaliset variksit)
  - ❖ mahahaava (peptinen haava)
  - ❖ verisuoniin liittyvä poikkeama (esim. valtimonpullistuma)
  - ❖ tietyt kasvaimet
  - ❖ aivoverenvuoto tai kallonsisäinen verenvuoto.

- Jos käytät veren 'ohentamiseen' tarkoitettuja tabletteja tai kapseleita (veren hyytymistä estävät aineet), paitsi jos asianmukaisella tutkimuksella on varmistettu, ettei tällaisella lääkkeellä ole kliinisesti merkityksellistä vaikutusta;
- Jos sinulla on hyvin vaikea-asteinen aivohalvaus;
- Jos aivohalvauksesi aiheuttaa vain lieviä oireita;
- Jos oireesi lieventyvät nopeasti ennen Metalyse-valmisteen antamista;
- Jos aivohalvauksesi oireet alkoivat yli 4,5 tuntia sitten tai jos et ole varma niiden alkamisajankohdasta mutta on mahdollista, että ne alkoivat yli 4,5 tuntia sitten;
- Jos sinulla oli kouristuksia aivohalvauksen alkaessa;
- Jos tromboplastiiniaikasi (verikoe, jolla tutkitaan veren hyytymistä) on poikkeava. Tämän verikokeen tulokset voivat olla poikkeavat, jos olet saanut hepariinia (veren 'ohentamiseen' tarkoitettu lääke) viimeisten 48 tunnin aikana;
- Jos sairastat diabetesta ja sinulla on aiemmin ollut aivohalvaus;
- Jos sinulla on ollut aivohalvaus viimeisten kolmen kuukauden aikana;
- Jos verihiutalearvosi (trombosyyttiarvosi) on hyvin matala;
- Jos sinulla on hyvin korkea verenpaine (yli 185/110), joka saadaan laskemaan vain pistoksena annettavilla lääkkeillä;
- Jos verensokerisi (glukoosi) on hyvin matala (alle 50 mg/dl) tai hyvin korkea (yli 400 mg/dl);
- Jos sinulle on äskettäin tehty jokin suuri leikkaus, kuten aivo- tai selkäydinleikkaus;
- Jos sinulle on äskettäin tehty biopsia (toimenpide, jossa kudoksesta otetaan koepala);
- Jos olet viimeksi kuluneen 2 viikon aikana saanut sydän-keuhkoelvytystä (rintakehän paineluelvytystä), jonka kesto oli yli 2 minuuttia;
- Jos sinulla on haimatulehdus (pankreatiitti).

## **Varoitukset ja varotoimet**

### **Lääkärisi noudattaa erityistä varovaisuutta Metalyse-valmisteen käytössä**

- Jos sinulla on ollut joku muu allerginen reaktio kuin äkillinen henkeä uhkaava allerginen reaktio (vakava yliherkkyys) tenekteplaasille, tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6) tai gentamisiinille (hyvin pieni jäämä valmistusprosessista);
- Jos sinulla on tai on äskettäin ollut muita verenvuodon riskiä suurentavia tiloja, kuten:
  - lihaksensisäinen injektio
  - pieni vamma, kuten suurten verisuonten punktio tai ulkoinen sydänhieronta
  - jos painat alle 60 kg;
- Jos olet yli 80-vuotias, hoitotulokset voivat olla huonompia Metalyse-hoidosta huolimatta. Yleisesti ottaen Metalyse-hoidon hyöty-riskisuhde yli 80-vuotiailla potilailla on kuitenkin positiivinen, eikä pelkkä ikä ole este Metalyse-hoidon antamiselle;
- Jos olet joskus aikaisemmin saanut Metalyse-valmistetta.

## **Lapset ja nuoret**

Metalyse-valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella.

## **Muut lääkevalmisteet ja Metalyse**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. On erityisen tärkeää kertoa lääkärille, jos käytät tai olet äskettäin käyttänyt seuraavia:

- mikä tahansa verenohennuslääke
- tietyt korkean verenpaineen hoitoon käytettävät lääkkeet (ACE:n estäjät).

## **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.



### 3. Miten Metalyse annetaan

Lääkäri laskee tarvittavan Metalyse-annoksen painosi mukaan seuraavan taulukon mukaan.

Paino (kg)	Alle 60	60–70	70–80	80–90	yli 90
Metalyse (U)	3 000	3 500	4 000	4 500	5 000

Metalyse antaa sinulle kertainjektiona suoneen lääkäri, joka on perehtynyt tämäntyyppisten lääkevalmisteiden käyttöön.

Lääkäri antaa Metalyse kerta-annoksen niin pian kuin mahdollista aivohalvauksen alkamisen jälkeen.

### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Alla kuvattuja haittavaikutuksia on ilmennyt henkilöillä, joille on annettu Metalyse-valmistetta:

Hyvin yleinen (saattaa koskea useampaa kuin 1 henkilöä 10:stä):

- verenvuoto
- aivoverenvuoto (serebraalinen hemorragia). Aivoverenvuoto tai muu vakava vuototapahtuma voi aiheuttaa kuoleman tai pysyvän vammautumisen.

Yleinen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 10:stä):

- injektio- tai pistoskohdan verenvuoto
- nenäverenvuoto
- verenvuoto virtsa- ja sukuelimissä (virtsasssa saattaa esiintyä verta)
- mustelmat
- mahasuolikanavan verenvuoto (esim. verenvuoto mahalaukusta tai suoletta)

Melko harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 100:sta):

- vatsan sisäinen verenvuoto (retroperitoneaalinen vuoto)
- silmäverenvuoto

Harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 1 000:sta):

- alhainen verenpaine (hypotensio)
- verenvuoto keuhkoissa (keuhkohemorragia)
- yliherkkyys (anafylaktoidiset reaktiot), esim. ihottuma, nokkosihottuma (urtikaria), hengitysvaikeudet (keuhkoputkien supistuminen)
- verenvuoto sydäntä ympäröivään kudokseen (hemoperikardium)
- verihyytymä keuhkoissa (keuhkoembolia) ja muiden elinjärjestelmien suonissa (tromboottinen verisuonitukos)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- rasvaembolia (rasvasta muodostuva hyytymä)
- pahoinvointi
- oksentelu
- kohonnut ruumiinlämpö (kuume)
- verenvuodoista johtuvat verensiirrot

Aivoverenvuodon yhteydessä on raportoitu hermostoon liittyviä tapahtumia, esim. uneliaisuus (raukeus), puheen häiriöt, ruumiinosien halvaantuminen (hemipareesi) ja kouristukset.

#### Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa

haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Metalyse-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Säilytä alle 30 °C.

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Kun Metalyse-liuos on saatettu käyttökuntoon, sitä voidaan säilyttää 2–8 °C:ssa ja 8 tuntia 30 °C:ssa. Lääkärisi antaa käyttökuntoon saatetun injektio-liuoksen, mikrobiologisista syistä johtuen, yleensä välittömästi.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Metalyse sisältää

- Vaikuttava aine on tenekteplaasi.
  - Yksi injektio-pullo sisältää 5 000 yksikköä (25 mg) tenekteplaasia. Kun valmiste saatetaan käyttökuntoon 5 ml:lla injektioneesteisiin käytettävää vettä, 1 ml valmistetta sisältää 1 000 U tenekteplaasia.
- Muut aineet ovat arginiini, väkevä fosforihappo ja polysorbaatti 20.
- Gentamisiinia on hyvin pienenä jäämänä valmistusprosessista.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Kotelo sisältää yhden injektio-pullon kylmäkuivattua jauhetta, joka sisältää 25 mg tenekteplaasia.

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

Boehringer Ingelheim SComm

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel: +370 5 2595942

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -  
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

**Luxembourg/Luxemburg**

Boehringer Ingelheim SComm

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel: +36 1 299 89 00

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Nederland**

Boehringer Ingelheim B.V.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti filiaal

Tel: +372 612 8000

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη  
Α.Ε.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-7870

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Tel: +48 22 699 0 699

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.

Tel: +385 1 2444 600

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Viena - Sucursala București

Tel: +40 21 302 28 00

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Podružnica Ljubljana

Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

organizačná zložka

Tel: +421 2 5810 1211

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.