

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metalyse 10000 U. Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Metalyse 10000 U

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

1 esitäytetty ruisku sisältää 10 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

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 kiinalaisen hamsterin munasarjasolulinjassa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Injektiokuiva-aine on valkoinen tai kellertävä. Käyttövalmis liuos on kirkas ja väritön tai hiukan kellertävä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

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 varoitimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tarvittava annos tulee antaa kerralla laskimoboluksena noin 10 sekunnissa.

Jo avattua laskimoyhteyttä käytetään Metalyse antoon vain jos kyseessä on 0,9 % natriumkloridi-infuusio. Metalyse on yhteensopimaton glukoosiliuoksen kanssa.

Injektionesteeseen ei saa lisätä muita lääkkeitä.

Pediatriset potilaat

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

Muu hoito

Antitromboottista lisähoitoa verihiihtaleiden estäjillä ja antikoagulanteilla tulisi antaa nykyisten asiaankuuluvien hoitosuosituksen mukaisesti ST-nousuinfarktipotilaille.

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Metalyse-valmistetta ei pidä antaa potilaille, jotka ovat saaneet anafylaktisen (eli henkeä uhkaavan) reaktion jollekin aineosalle (eli tenekteplaasille tai jollekin apuaineelle) 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.
- Samanaikainen suun kautta otettava antikoagulanttihoito (INR > 1,3)
- 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 laskimolaajentumat) 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

Verenvuoto

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

Metalyse-käyttöön liittyvät yleisimmät haittavaikutukset ovat pistoskohdan 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 verihiutaleiden 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 Metalyse-hoidon riski saattaa olla suurentunut ja sen suhde odotettavissa olevaan hyötyyn tulee punnita:

- Systolinen verenpaine > 160 mmHg
- 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
- Alhainen kehon paino < 60 kg

Rytmihäiriöt

Koronaaritrombolyyssi saattaa aiheuttaa rytmihäiriöitä, jotka liittyvät reperfuusioon. Bradykardian ja/tai ventrikulaarisen takyarytmian varalta on suositeltavaa pitää antiarytmistä hoitoa (tahdistin, rytminsiirtolaite) saatavilla Metalyseä annettaessa.

GPIIb/IIIa antagonistit

Samanaikainen GPIIb/IIIa-antagonistien käyttö lisää vuotoriskiä.

Yliherkkyys/Toistuva annostelu

Tenekteplaasimolekyylille ei ole todettu pysyvää vasta-ainemuodostusta hoidon jälkeen. Metalyse-toistuvasta annostelusta ei kuitenkaan ole systemaattista kokemusta. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Metalyse-valmistetta 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 tenekteplasia ei saa aloittaa uudelleen ennen hemostaattisten tekijöiden, kuten fibrinogeenin, plasminogeenin ja α_2 -antiplasmiinin arviointia.

Primaarinen perkutaaninen koronaari-interventio (PCI)

Jos suunnitellaan primaarista PCI:ta nykyisten asianmukaisten hoitosuosituksen mukaan, Metalyseä annettuna ASSENT-4 PCI -tutkimuksen mukaisella tavalla (ks. kohta 5.1) ei tulisi antaa.

Pediatriset 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 Metalyksen ja akuutissa sydäninfarktissa yleisesti käytettävien lääkevalmisteiden välillä ei ole tehty. Kuitenkaan faasi I, II ja III vaiheen tutkimuksien, joissa Metalyseella hoidettiin yli 12 000 sydäninfarktipotilasta, seurantatiedoissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia infarktipotilaiden yleisesti käyttämien lääkevalmisteiden sekä samanaikaisesti käytetyn Metalyksen kanssa.

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

Samanaikainen GPIIb/IIIa-antagonistien käyttö lisää vuotoriskiä.

4.6 Fertilitiitti, raskaus ja imetys

Raskaus

Metalyksen käytöstä raskausaikana ei ole kokemusta. Koska eläinkokeissa (ks. myös kohta 5.3) on todettu suuri riski emättimestä (luultavasti istukasta) tapahtuvalle verenvuodolle sekä suuri raskauden keskeytymisriski, hoidon hyöty on arvioitava suhteessa mahdollisiin riskeihin, jotka voivat pahentaa akuuttia henkeä uhkaavaa tilannetta.

Imetys

Tenekteplaasin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Ensimmäisten 24 tunnin aikana trombolyyttisen hoidon jälkeen erittyvä äidinmaito pitää heittää pois.

Hedelmällisyys

Tenekteplaasilla ei ole tehty prekliinisiä hedelmällisyystutkimuksia. Tenekteplaasilla tehdyissä prekliinisissä toistuvan annostelun toksisuustutkimuksissa ei ilmennyt histopatologisia löydöksiä miehen lisääntymiselimissä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Verenvuoto on erittäin 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 potilailta, jotka ovat saaneet aivohalvauksen (kallonsisäinen verenvuoto mukaanlukien) ja jonkun muun vakavan vuotohäiriön.

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 arviointiin)

Taulukossa 1 esitetään haittavaikutusten yleisyys

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	
Harvinainen	Anafylaktoidinen reaktio (ihottuma, nokkosihottuma, keuhkoputkien supistuminen ja nieluturvotus mukaan lukien)
Hermosto	
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
Silmät	
Melko harvinainen	Silmäverenvuoto
Sydän	
Melko harvinainen	Reperfuusioarytmioita (kuten asystolia, nopeutettu idioventrikulaarinen rytmihäiriö, rytmihäiriö, lisälyönnit, eteisvärinä, eteis-kammiokatkos ensimmäisen asteen katkoksesta täydelliseen katkokseen, bradykardia, takykardia, kammioritmihäiriö, kammiovärinä, kammiotakykardia) ilmenee läheisessä ajallisessa suhteessa tenekteplasihoitoon. Reperfuusioarytmiat voivat johtaa sydämenpysähdykseen ja olla hengenvaarallisia ja saattavat vaatia tavanomaisia antiarytmisia hoitoja.
Harvinainen	Sydänpuussin verenvuoto
Verisuonisto	
Hyvin yleinen	Verenvuoto
Harvinainen	Embolisaatio (tromboottinen embolisaatio)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen	Nenäverenvuoto
Harvinainen	Keuhkoverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Mahasuolikanavan verenvuoto (kuten mahaverenvuoto, mahahaavaverenvuoto, verenvuoto peräsuolesta, verioksennus, veriripuli, suuverenvuoto)
Melko harvinainen	Vatsakalvontakainen verenvuoto (kuten vatsakalvontakainen verenpurkauma)
Tuntematon	Pahoinvointi, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudος	
Yleinen	Mustelmat
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen	Virts- ja sukupuolielimien verenvuoto (kuten hematuria, virtsatien verenvuoto)

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Injektiokohdan verenvuoto, pistoskohdan verenvuoto
Tutkimukset	
Harvinainen	Verenpaineen lasku
Tuntematon	Ruumiinlämmön nousu
Vammat ja myrkytykset	
Tuntematon	Rasvaembolisaatio, joka voi johtaa vastaaviin seurauksiin kohde-elimissä

Kuten muillakin trombolyyttisillä aineilla, sydäninfarktin ja/tai trombolyysehoidon seurauksena on raportoitu seuraavia tapahtumia:

- hyvin yleinen ($\geq 1/10$): hypotensio, sydämen lyöntitiheyden ja rytmin häiriöt, rintakipu
- yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$): toistuva iskemia, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, kardiogeeninen sokki, perikardiitti, keuhkoedeema
- melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): sydänpysähdys, hiippaläpän vuoto, perikardiumin effuusio, laskimotromboosi, sydämen tamponaatio, sydänlihaksen repeämä
- harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): keuhkoembolia

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

4.9 Yliannostus

Yliannostukseen saattaa liittyä lisääntynyt vuotoriski. Vaikean, pitkittyneen vuodon ollessa kyseessä tulee harkita korvaushoitoa (plasma, verihiihtaleet), ks. myös kohta 4.4.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, ATC-koodi: B01A D11

Vaikutusmekanismi

Tenekteplaasi on fibriinispesifinen rekombinantti plasminogeeniaktivaattori, joka saadaan luonnollisesta kudoksen plasminogeeniaktivaattorista (tPA) muuntamalla proteiinin rakennetta kolmessa kohdassa. Se sitoutuu verihyytymän fibriiniosaan ja muuttaa plasminogeenin plasmiiniksi, joka hajottaa hyytymän fibriinirakenteen. Luonnollista tPA:ta spesifisempi tenekteplaasi kestää sitä paremmin endogeenisen estäjän (PAI-1) inaktivoivaa vaikutusta.

Farmakodynamiikka:

Tenekteplaasin annon jälkeen on havaittu annoksesta riippuvaista $\alpha 2$ -antiplasmiinin (verenkierrossa esiintyvän plasmiinin estäjän) kulutusta ja sen seurauksena systeemisen plasmiinitason nousua. Tämä havainto on sopusuunnassa sen vaikutuksen kanssa, johon plasminogeenin aktivaatiolla pyritään. Suurimmalla tenekteplaasi-annoksella (10 000 U, joka vastaa 50 mg) 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.

Kliiniset vaikutukset

Faasi I ja II angiografiatutkimuksissa todetun suonien avautumistiheyden perusteella voidaan päätellä, että yksi bolusinjektio tenekteplaasia liuottaa tehokkaasti sydäninfarktipotilaiden verihyytymiä infarktialueesta vastaavissa suonissa.

Laajassa, noin 17 000 potilasta käsittäneessä kuolleisuustutkimuksessa (ASSENT II) tenekteplaasi todettiin terapeuttisesti alteplaasin veroiseksi kuolleisuuden vähentämisessä (6,2 % molempien

hoitojen osalta 30 päivän kohdalla, suhteellisen riskisuhteen 95% 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 ilmantumisen jälkeen hoidetuilla akuutti sydäninfarktipotilailla hoito on onnistunut.

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 perkutaanista koronaari-interventiota (PCI) suurista sydäninfarkteista kärsivillä potilailla parempiin tuloksiin kuin pelkkä PCI. Koe lopetettiin ennen aikaisesti 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 rutiinomaista 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% $p=0,06$ vastaavasti. 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:tä: 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% $p=0,0001$.

5.2 Farmakokinetiikka

Tenekteplaasi on laskimoon annettava rekombinantti proteiini, joka aktivoi plasminogeenin. 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. Tiedot kudoksiin jakautumisesta ja eliminaatiosta on saatu tutkimuksista, joissa radioaktiivisesti merkittyä tenekteplaasia annettiin rotille. Tenekteplaasi kulkeutui pääasiallisesti maksaan. Ei ole tiedossa, sitoutuuko tenekteplaasi ja missä määrin plasmaproteiineihin ihmisellä.

Sydäninfarktipotilaille kerralla bolusinjektiona annettu tenekteplaasi eliminoituu plasmasta kaksivaiheisesti. Tenekteplaasin puhdistuma ei ole annoksesta riippuvaa terapeuttisella annosalueella. Alkuaikaisen, 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 ± 87 minuuttia ja plasmapuhdistuma on 119 ± 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.

Munuaisten ja maksan toimintahäiriön vaikutusta tenekteplaasin farmakokinetiikkaan ihmisellä ei tunneta. Ei ole olemassa erityistutkimuksia, jotka antaisivat tietoa tenekteplaasiannoksen sovittamisesta maksan tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville. Eläintutkimusten perusteella ei munuaisten toimintahäiriö kuitenkaan näyttäisi vaikuttavan farmakokinetiikkaan.

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 saatavana.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine:

L-arginiini
Fosforihappo
Polysorbaatti 20.

Liuotin:

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Metalyse on yhteensopimaton glukoosi-infuusionesteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Kestoaika myyntipakkauksessa

2 vuotta

Käyttövalmis liuos

Käyttövalmiin liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu enimmillään 24 tunnin ajalta 2-8 °C:ssa ja 8 tunnin ajalta 30 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää heti käyttöönvalmistamisen jälkeen. 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.
Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

10 ml:n muoviruisku, joka on esitäytetty 10 ml:lla injektioneiteisiin käytettävää vettä liuoksen käyttövalmiiksi saattamista varten.

Steriili siirtokanyyli.

Steriili kertakäyttöneula.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Metalyse valmistetaan käyttövalmiiksi liuokseksi lisäämällä esitäytetyn ruiskun sisältämä määrä injektioneiteisiin käytettävää vettä kuiva-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 injektiopullostaa.
4. Poista esitäytetyn ruiskun kärjen tulppa. Kierrä välittömästi sen jälkeen esitäytetty ruisku siirtokanyyliin ja lävistä injektiopullon kumitulppa keskeltä siirtokanyylin neulan avulla.
5. Lisää injektioneiteisiin käytettävää vettä injektiopulloon painamalla ruiskun mäntää alas hitaasti vaahtoamisen välttämiseksi.
6. Sekoita pyörittämällä varovasti.
7. Käyttövalmis liuos on väritön tai vaaleankeltainen ja kirkas liuos. Vain partikkelitonta kirkasta liuosta saa käyttää.
8. Käännä injektiopullo ja siinä edelleen kiinni oleva ruisku ylösalaisin, niin että ruisku on injektiopullon alapuolella.
9. Vedä ruiskuun käyttövalmista Metalyse-liuosta asianmukainen määrä, joka perustuu potilaan painoon.
10. Irrota ruisku siirtokanyylista.
11. Metalyse annetaan laskimoon noin 10 sekunnissa. Sitä ei saa antaa saman infuusioletkun kautta kuin glukoosi-infuusionestettä.
12. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Käyttövalmiiksi saattaminen voidaan vaihtoehtoisesti tehdä pakkauksessa mukana olevalla neulalla.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/169/006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 23. helmikuuta 2001

Viimeisin uudistamispäivämäärä: 23. helmikuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ