

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metalyse 8.000 U Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Metalyse 8.000 U

1 Durchstechflasche enthält 8.000 U (40 mg) Tenecteplase.

1 Fertigspritze enthält 8 ml Wasser für Injektionszwecke.

Die gebrauchsfertige Lösung enthält 1.000 U (5 mg) Tenecteplase pro ml.

Die Wirkstärke von Tenecteplase wird in Einheiten (U) angegeben, unter Bezugnahme auf einen Referenzstandard, der Tenecteplase-spezifisch ist und mit den für andere Fibrinolytika verwendeten Einheiten nicht vergleichbar ist.

Tenecteplase ist ein fibrinspezifischer Plasminogen-Aktivator, welcher in Kulturen von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Das Pulver ist weiß bis weißlich. Die rekonstituierte Lösung ist klar und farblos bis leicht gelblich.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Metalyse ist bei Erwachsenen zur thrombolytischen Therapie bei Verdacht auf akuten Herzinfarkt mit andauernder ST-Streckenhebung oder frischem Linksschenkelblock innerhalb 6 Stunden nach Symptombeginn eines akuten Herzinfarkts angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Metalyse sollte von einem mit der Thrombolyse erfahrenen Arzt verordnet und die Therapie muss entsprechend überwacht werden.

Die Anwendung von Metalyse sollte schnellstmöglich nach Symptombeginn erfolgen.

Metalyse muss körpergewichtsbezogen verabreicht werden, mit einer maximalen Dosis von 10.000 U (50 mg Tenecteplase). Das Injektionsvolumen zur Verabreichung der richtigen Dosis kann mittels des folgenden Schemas ermittelt werden:

Körpergewichtsbereich des Patienten (kg)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)	Entsprechendes Volumen der gebrauchsfertigen Lösung (ml)
< 60	6.000	30	6
≥ 60 bis < 70	7.000	35	7
≥ 70 bis < 80	8.000	40	8
≥ 80 bis < 90	9.000	45	9
≥ 90	10.000	50	10
Siehe Abschnitt 6.6: Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung			

Ältere Personen (≥ 75 Jahre)

Aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos sollte Metalyse bei älteren Personen (≥ 75 Jahre) vorsichtig dosiert werden (siehe Informationen zu Blutungen in Abschnitt 4.4 und zur STREAM-Studie in Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Metalyse bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die erforderliche Dosis sollte als intravenöser Einfach-Bolus innerhalb ca. 10 Sekunden verabreicht werden.

Ein liegender intravenöser Zugang ist vor Gabe von Metalyse mit 0,9 % Kochsalzlösung zu spülen. Metalyse ist mit Glukoselösung inkompatibel.

Andere Arzneimittel sollten der Injektionslösung nicht zugemischt werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Begleittherapie

Eine antithrombotische Begleittherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulanzen sollte nach Maßgabe der aktuellen relevanten und gültigen Richtlinien für die Behandlung des ST-Hebungsinfarktes erfolgen.

Zur Koronarintervention siehe Abschnitt 4.4.

In klinischen Studien mit Metalyse wurden nichtfraktioniertes Heparin und Enoxaparin als antithrombotische Begleittherapie verwendet.

Sobald als möglich nach Symptombeginn sollte eine Therapie mit Acetylsalicylsäure begonnen und lebenslang beibehalten werden, es sei denn, sie ist kontraindiziert.

4.3 Gegenanzeigen

Metalyse darf nicht bei Patienten angewendet werden, die in der Anamnese anaphylaktische (d. h. lebensbedrohliche) Reaktionen gegen einen der Inhaltsstoffe (z. B. Tenecteplase oder einen der Bestandteile) oder Gentamicin (Spurenrückstand aus dem Herstellungsprozess) gezeigt haben. Wird die Behandlung mit Metalyse dennoch als notwendig erachtet, sollte für den Notfall die Ausstattung zur sofortigen Reanimation bereit stehen.

Da eine thrombolytische Therapie das Blutungsrisiko erhöht, darf Metalyse außerdem in folgenden Situationen nicht angewendet werden:

- Schwerwiegende Blutung (akut oder innerhalb der vergangenen 6 Monate)
- Patienten, die eine wirksame orale Antikoagulantientherapie erhalten, z. B. Warfarinnatrium (INR > 1,3) (siehe Abschnitt 4.4, Unterabschnitt „Blutungen“)
- Jede Erkrankung des zentralen Nervensystems (z. B. Neoplasma, Aneurysma, intrakranielle oder intraspinale Operation) in der Anamnese
- Bekannte hämorrhagische Diathese
- Schwere, nicht kontrollierbare Hypertonie
- Große Operation, Biopsie eines parenchymatösen Organs oder schweres Trauma in den letzten zwei Monaten (einschließlich jeglicher mit dem akuten Herzinfarkt zusammenhängender Traumen)
- Kürzlich erlittene Kopf- oder Schädelverletzungen
- Längerandauernde Wiederbelebensmaßnahmen (> 2 Minuten) in den letzten zwei Wochen
- Akute Perikarditis und/oder subakute bakterielle Endokarditis
- Akute Pankreatitis
- Schwere Leberfunktionsstörung einschließlich Leberversagen, Zirrhose, Pfortaderhochdruck (Ösophagusvarizen) und aktiver Hepatitis
- Aktive peptische Ulzera
- Arterielles Aneurysma und bekannte arteriovenöse Missbildungen
- Neoplasma mit erhöhtem Blutungsrisiko
- Hämorrhagischer Schlaganfall oder Schlaganfall unklarer Genese in der Anamnese
- Bekannter ischämischer Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke in den vergangenen 6 Monaten
- Demenz

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Koronarintervention

Falls eine primäre perkutane Koronarintervention (PCI) entsprechend gegenwärtig geltender Behandlungsleitlinien durchgeführt werden soll, sollte Tenecteplase nicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1 ASSENT-4-Studie).

Patienten, bei denen nicht innerhalb einer Stunde, wie von Leitlinien empfohlen wird, eine primäre perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt werden kann, und die Tenecteplase als primäre Behandlung zur koronaren Rekanalisation erhalten, sollten unverzüglich in eine für eine Koronarintervention geeignete Einrichtung verlegt werden, damit innerhalb von 6-24 Stunden oder, falls medizinisch angezeigt, früher, eine Angiographie und eine rechtzeitige, damit verbundene Koronarintervention durchgeführt werden können (siehe Abschnitt 5.1 STREAM-Studie).

Blutungen

Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung unter Tenecteplase sind Blutungen. Die Begleittherapie mit Heparin kann hierbei mitverantwortlich sein. Da die Therapie mit Tenecteplase zu einer Auflösung von Fibrin führt, kann es zu Blutungen aus frischen Punktionsstellen kommen. Während der thrombolytischen Therapie müssen deshalb mögliche Blutungsquellen sorgfältig beobachtet werden (dies schließt Zugänge für Katheter, arterielle und venöse Punktionsstellen, Abbindestellen und

Einstichstellen ein). Die Anwendung starrer Katheter, intramuskuläre Injektionen und nicht unbedingt erforderliche Maßnahmen am Patienten sollten während der Therapie mit Tenecteplase unterbleiben.

Am häufigsten werden Blutungen an der Injektionsstelle, gelegentlich Blutungen im Urogenitaltrakt und Zahnfleischbluten beobachtet.

Bei schweren Blutungen, besonders bei zerebralen Blutungen, muss eine Begleittherapie mit Heparin sofort beendet werden. Sofern Heparin innerhalb von 4 Stunden vor Beginn der Blutung gegeben wurde, muss die Gabe von Protamin erwogen werden. Falls in seltenen Fällen die Blutung damit nicht zum Stillstand gebracht wird, kann die Gabe von Blutprodukten gerechtfertigt sein. Die Transfusion von Gerinnungsfaktoren, Frischplasma (fresh frozen plasma) und Thrombozytenkonzentraten muss erwogen werden und eine klinische und labormedizinische Beurteilung muss nach jeder Gabe erfolgen. Dabei ist ein Fibrinogenspiegel von 1 g/Liter anzustreben. Als weitere Alternative kann die Gabe von Antifibrinolytika erwogen werden. Die Anwendung von Tenecteplase muss in folgenden Fällen wegen des möglicherweise erhöhten Risikos sorgfältig hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses abgewogen werden:

- Systolischer Blutdruck > 160 mm Hg
- Zerebrovaskuläre Erkrankung
- Kurz zurückliegende gastrointestinale oder urogenitale Blutung (in den vergangenen 10 Tagen)
- Hochwahrscheinlicher Linksherzthrombus; z. B. Mitralklappenstenose mit Vorhofflimmern
- Jegliche bekannte intramuskuläre Injektion (in den vergangenen beiden Tagen)
- Höheres Alter (über 75 Jahre)
- Niedriges Körpergewicht < 60 kg
- Mit oralen Antikoagulanzen behandelte Patienten: Eine Anwendung von Metalyse kann in Erwägung gezogen werden, wenn Dosierung und Zeitpunkt der letzten Einnahme von Antikoagulanzen keine Restwirkung erwarten lassen und wenn (ein) geeignete(r) Test(s) zur Bestimmung der gerinnungshemmenden Aktivität des (der) betreffenden Arzneimittel(s) ergibt (ergeben), dass keine klinisch relevante Aktivität auf das Gerinnungssystem vorliegt (z. B. INR ≤ 1,3 für Vitamin K-Antagonisten oder entsprechende Tests für andere orale Antikoagulanzen unterhalb des jeweiligen oberen Grenzwertes).

Arrhythmien

Durch die Thrombolyse kann es zu Reperusionsarrhythmien kommen. Therapiemaßnahmen zur Beherrschung von Bradykardien und/oder ventrikulären Tachyarrhythmien (Schrittmacher, Defibrillator) sollten bei einer Gabe von Tenecteplase verfügbar sein.

GP IIb/IIIa Antagonisten

Die gleichzeitige Anwendung von GP IIb/IIIa Antagonisten erhöht das Blutungsrisiko.

Überempfindlichkeit/wiederholte Anwendung

Eine anhaltende Bildung von Antikörpern gegen Tenecteplase wurde nach einmaliger Behandlung nicht beobachtet. Es liegen jedoch keine systematischen Erfahrungen zu einer wiederholten Anwendung vor. Es ist besondere Vorsicht geboten, wenn Tenecteplase bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit (anderen als anaphylaktischen Reaktionen) gegen den Wirkstoff, einen der Bestandteile oder Gentamicin (Spurenrückstand aus dem Herstellungsprozess) angewendet wird. Sollte eine anaphylaktoide Reaktion auftreten, ist die Injektion sofort abzubrechen und eine entsprechende Therapie einzuleiten. Eine wiederholte Gabe von Tenecteplase sollte keinesfalls vor einer Bestimmung der Gerinnungsfaktoren wie Fibrinogen, Plasminogen und α_2 -Antiplasmin erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Metalyse wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern (unter 18 Jahren) aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zu Wechselwirkungen von Tenecteplase mit anderen Arzneimitteln, die üblicherweise bei Patienten mit akutem Herzinfarkt eingesetzt werden, wurden nicht durchgeführt. Die Auswertung der Daten von über 12.000 Patienten, die in den Phasen I, II und III behandelt wurden, ergaben jedoch keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die üblicherweise Patienten mit akutem Herzinfarkt verabreicht werden und gleichzeitig mit Tenecteplase gegeben wurden.

Arzneimittel, welche die Blutgerinnung beeinflussen oder die Thrombozytenfunktion verändern (z. B. Ticlopidin, Clopidogrel, niedermolekulares Heparin), können die Blutungsgefahr vor, während oder nach einer Behandlung mit Tenecteplase erhöhen.

Die gleichzeitige Anwendung von GP IIb/IIIa Antagonisten erhöht das Blutungsrisiko.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Metalyse bei Schwangeren vor. In mit Tenecteplase durchgeführten nicht-klinischen Studien wurden bei Muttertieren Blutungen und als Sekundärfolge Todesfälle aufgrund des bekannten pharmakologischen Wirkmechanismus des Wirkstoffes beobachtet. In einigen Fällen kam es zu Fehlgeburten und zur Resorption der Feten (diese Wirkungen wurden nur bei Mehrfachgabe beobachtet). Tenecteplase wird nicht als teratogen angesehen (siehe Abschnitt 5.3).

Bei einem Herzinfarkt während der Schwangerschaft muss der Nutzen der Therapie gegenüber den potenziellen Risiken abgewogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tenecteplase in die Muttermilch übergeht. Muttermilch sollte innerhalb der ersten 24 Stunden nach der thrombolytischen Therapie verworfen werden.

Fertilität

Für Tenecteplase (Metalyse) liegen weder klinische Daten noch nicht-klinische Studien zur Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Blutungen sind eine sehr häufig beobachtete Nebenwirkung unter Tenecteplase. Überwiegend handelt es sich um oberflächliche Blutungen an der Injektionsstelle. Blutergüsse sind häufig, bedürfen im Allgemeinen jedoch keiner spezifischen Therapie. Bei Patienten, die einen Schlaganfall (einschließlich intrakranialer Blutungen) oder schwere Blutungen erlitten, wurden Todesfälle und bleibende Behinderungen berichtet.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die nachfolgenden Nebenwirkungen werden nach Häufigkeit und nach System-Organ-Klassen geordnet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 zeigt die Häufigkeit der Nebenwirkungen

Systemorganklassen	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten:	anaphylaktoide Reaktion (einschließlich Hautausschlag, Urtikaria, Bronchospasmus, Larynxödem)
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich:	intrakraniale Blutungen (z. B. zerebrale Blutungen, zerebrale Hämatome, hämorrhagischer Schlaganfall, sekundär hämorrhagischer Schlaganfall, intrakraniale Hämatome, subarachnoidale Blutung) einschließlich Begleitsymptome wie Schläfrigkeit, Aphasie, Hemiparese und Krampfanfälle
Augenerkrankungen	
Gelegentlich:	Augenblutungen
Herzerkrankungen	
Gelegentlich:	Reperusions-Arrhythmien (z. B. Asystolie, akzelerierte idioventrikuläre Arrhythmie, Arrhythmien, Extrasystolen, Vorhofflimmern, AV-Block ersten Grades bis zum kompletten AV-Block, Bradykardie, Tachykardie, ventrikuläre Arrhythmie, Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardie) treten in engem zeitlichen Zusammenhang mit einer Tenecteplase-Behandlung auf. Reperusions-Arrhythmien können zu Herzstillstand führen, lebensbedrohlich sein und die Anwendung konventioneller antiarrhythmischer Therapien erforderlich machen.
Selten:	perikardiale Blutung
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig:	Blutungen
Selten:	Embolien (thrombotische Embolisierung)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	
Häufig:	Nasenbluten
Selten:	pulmonale Blutungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	
Häufig:	gastrointestinale Blutungen (z. B. Magenblutungen, Magenulkus-Blutungen, rektale Blutungen, Hämatemesis, Meläna, Blutungen im Mund)
Gelegentlich:	retroperitoneale Blutungen (z. B. retroperitoneale Hämatome)
Nicht bekannt:	Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Ekchymosen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	urogenitale Blutungen (z. B. Hämaturie, Blutungen der Harnwege)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Blutungen an der Injektionsstelle, Blutungen an der Punktionsstelle
Untersuchungen	
Selten:	Blutdrucksenkung
Nicht bekannt:	erhöhte Körpertemperatur

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Nicht bekannt:	Fettembolie, die zu entsprechenden Folgen in den betroffenen Organen führen kann

Wie bei anderen Thrombolytika wurden folgende Ereignisse als Folge des Herzinfarkts und/oder der thrombolytischen Therapie berichtet:

- sehr häufig (> 1/10): niedriger Blutdruck, Herzfrequenz- und Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris
- häufig (> 1/100, < 1/10): erneute Ischämie, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, kardiogener Schock, Perikarditis, Lungenödem
- gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100): Herzstillstand, Mitralklappeninsuffizienz, Perikarderguss, venöse Thrombosen, Herztamponade, Myokardruptur
- selten (> 1/10.000, < 1/1.000): Lungenembolie

Diese kardiovaskulären Ereignisse können lebensbedrohlich sein und zum Tod führen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung könnte eine erhöhte Blutungsgefahr bestehen. Bei schweren, langanhaltenden Blutungen kann eine Substitutionstherapie (Plasma, Plättchen) erwogen werden. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.4.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotika, ATC-Code: B01A D11

Wirkmechanismus

Tenecteplase ist ein rekombinanter fibrinspezifischer Plasminogen-Aktivator, der durch Modifizierung von natürlichem t-PA an drei Stellen des Moleküls entsteht. Er bindet an das Fibrin eines Thrombus (Blutgerinnsel) und überführt selektiv an den Thrombus gebundenes Plasminogen in Plasmin, welches das Fibringerüst des Thrombus abbaut. Tenecteplase weist eine höhere Fibrinspezifität als natürliches t-PA auf und wird weniger durch den endogenen Inhibitor (PAI-1) inaktiviert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach Gabe von Tenecteplase wurde ein dosisabhängiger Verbrauch von α 2-Antiplasmin (dem plasmatischen Inhibitor des Plasmins) mit gleichzeitiger Zunahme einer systemischen Plasminbildung beobachtet. Diese Beobachtung stimmt mit einer erwarteten Plasminogenaktivierung überein. In Vergleichsstudien wurde bei Patienten, die mit der Maximaldosis von Tenecteplase (10.000 U, entsprechend 50 mg) behandelt wurden, ein Abfall des Fibrinogens um weniger als 15 % und des Plasminogens um weniger als 25 % beobachtet. Demgegenüber kam es unter Alteplase zu einem Abfall der Fibrinogen- und Plasminogenspiegel um ca. 50 %. Eine klinisch relevante Antikörperbildung wurde bis 30 Tage nicht beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Daten zur Wiedereröffnungsrate der Koronararterien in angiographisch kontrollierten Phase I und II Studien zeigen, dass Tenecteplase als intravenöser Einfach-Bolus dosisabhängig Thromben in der Infarktarterie von Patienten mit akutem Herzinfarkt wirksam auflöst.

ASSENT-2

Eine große Sterblichkeitsstudie (ASSENT-2) mit etwa 17.000 Patienten zeigte, dass Tenecteplase zu Alteplase hinsichtlich der Sterblichkeitssenkung therapeutisch äquivalent ist (6,2 % in beiden Therapiegruppen nach 30 Tagen, die Obergrenze des 95 % Konfidenzintervalls (CI) des relativen Risikoverhältnisses beträgt 1,124), und dass es unter Tenecteplase zu signifikant weniger nicht-zerebralen Blutungen kommt (26,4 % versus 28,9 %, $p = 0,0003$). Dies bedingt eine signifikant geringere Bluttransfusionsrate (4,3 % versus 5,5 %, $p = 0,0002$). Die intrakranielle Blutungsrate betrug 0,93 % für Tenecteplase bzw. 0,94 % für Alteplase.

Aus Daten zu Wiedereröffnungsraten der Koronararterien und begrenzt verfügbaren klinischen Daten geht hervor, dass Patienten mit akutem Herzinfarkt auch bei einer Symptombdauer von über 6 Stunden erfolgreich behandelt werden konnten.

ASSENT-4

Die ASSENT-4-PCI-Studie sollte an 4.000 Patienten mit ausgedehntem Myokardinfarkt die Überlegenheit der Vorbehandlung mit der vollen Dosis Tenecteplase und der gleichzeitigen einmaligen Bolusgabe von 4.000 IU unfractioniertem Heparin vor der innerhalb von 60-180 min durchzuführenden Perkutanen Koronaren Intervention (PCI) im Vergleich zur primären PCI allein zeigen. Die Studie wurde bei einer Zahl von 1.667 randomisierten Patienten vorzeitig wegen höherer Mortalität im Lyse-PCI Arm („facilitated“ PCI) im Vergleich zur primären PCI allein abgebrochen. Der primäre Endpunkt - zusammengesetzt aus Tod und/oder kardiogenem Schock und/ oder Herzinsuffizienz innerhalb 90 Tagen - wurde signifikant häufiger in der mit Tenecteplase vorbehandelten „facilitated“ PCI-Gruppe beobachtet: 18,6 % (151/810) gegenüber 13,4 % (110/819) in der Gruppe mit primärer PCI allein, $p = 0,0045$. Dieser signifikante Unterschied im primären Endpunkt nach 90 Tagen zeigte sich bereits während der Hospitalzeit und nach 30 Tagen.

Numerisch zeigten die Einzelkomponenten des primären Endpunktes bereits einen Trend zugunsten der primären PCI allein: Tod: 6,7 % im Vergleich zu 4,9 % ($p = 0,14$); kardiogener Schock: 6,3 % im Vergleich zu 4,8 % ($p = 0,19$); Myokardinsuffizienz: 12,0 % im Vergleich zu 9,2 % ($p = 0,06$). Die sekundären Endpunkte Reinfarkt und neuerliche Revaskulation des Gefäßes waren in der mit Tenecteplase vorbehandelten Gruppe signifikant erhöht: Reinfarkt: 6,1 % versus 3,7 % ($p = 0,0279$); neuerliche Revaskulation des Gefäßes: 6,6 % versus 3,4 % ($p = 0,0041$). Die folgenden Nebenwirkungen traten in der mit Tenecteplase vorbehandelten PCI-Gruppe häufiger auf: Intrakranielle Blutung: 1 % versus 0 % ($p = 0,0037$); Schlaganfall: 1,8 % versus 0 % ($p < 0,0001$); stärkere Blutungen: 5,6 % versus 4,4 % ($p = 0,3118$); leichte Blutungen: 25,3 % versus 19,0 % ($p = 0,0021$), Bluttransfusionen: 6,2 % versus 4,2 % ($p = 0,0873$); plötzlicher Gefäßverschluss: 1,9 % versus 0,1 % ($p = 0,0001$).

STREAM-Studie

Die STREAM-Studie diente zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer pharmako-invasiven Strategie im Vergleich zu einer Strategie mit einer primären Standard-PCI bei Patienten mit akutem Herzinfarkt mit ST-Hebung, bei denen der Symptombeginn nicht länger als 3 Stunden zurücklag und bei denen innerhalb einer Stunde nach dem ersten Arztkontakt keine primäre PCI durchgeführt werden konnte. Die pharmako-invasive Strategie bestand aus der frühzeitigen fibrinolytischen Behandlung mit Tenecteplase-Bolus und einer zusätzlichen Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulanzen, gefolgt von einer Angiographie innerhalb von 6-24 Stunden oder einer Rescue-Koronarintervention.

Die Studienpopulation bestand aus 1892 Patienten, die mit Hilfe eines Sprachdialogsystems randomisiert wurden. Der primäre Endpunkt – zusammengesetzt aus Tod oder kardiogenem Schock oder Herzinsuffizienz oder Reinfarkt innerhalb von 30 Tagen – wurde bei 12,4 % (116/939) der

Patienten mit der pharmako-invasiven Strategie beobachtet, dagegen bei 14,3 % (135/943) der Patienten mit der primären PCI (relatives Risiko 0,86 (0,68-1,09).

Für die einzelnen Komponenten des zusammengesetzten primären Endpunkts wurden mit der pharmako-invasiven Strategie bzw. mit der primären PCI folgende Häufigkeiten beobachtet:

	Pharmako-invasiv (n=944)	Primäre PCI (n=948)	p
Zusammengesetzt aus Tod, Schock, Herzinsuffizienz, Reinfarkt	116/939 (12,4 %)	135/943 (14,3 %)	0,21
Mortalität aller Ursachen	43/939 (4,6 %)	42/946 (4,4 %)	0,88
Kardiogener Schock	41/939 (4,4 %)	56/944 (5,9 %)	0,13
Herzinsuffizienz	57/939 (6,1 %)	72/943 (7,6 %)	0,18
Reinfarkt	23/938 (2,5 %)	21/944 (2,2 %)	0,74
Kardiale Mortalität	31/939 (3,3 %)	32/946 (3,4 %)	0,92

Die beobachtete Inzidenz stärkerer und leichter nicht-zerebraler Blutungen war in beiden Gruppen vergleichbar:

	Pharmako-invasiv (n=944)	Primäre PCI (n=948)	p
Stärkere nicht-zerebrale Blutungen	61/939 (6,5 %)	45/944 (4,8 %)	0,11
Leichte nicht-zerebrale Blutungen	205/939 (21,8 %)	191/944 (20,2 %)	0,40

Gesamtinzidenz von Schlaganfällen und intrakraniellen Blutungen:

	Pharmako-invasiv (n=944)	Primäre PCI (n=948)	p
Schlaganfälle insgesamt (alle Typen)	15/939 (1,6 %)	5/946 (0,5 %)	0,03*
Intrakranielle Blutung	9/939 (0,96 %)	2/946 (0,21 %)	0,04**
Intrakranielle Blutungen nach der Protokoll-Änderung auf die halbe Dosis bei Patienten \geq 75 Jahren	4/747 (0,5 %)	2/758 (0,3 %)	0,45

* die Inzidenzen in beiden Gruppen entsprechen den bei Patienten mit STEMI zu erwartenden Inzidenzen, wenn sie mit Fibrinolytika oder einer primären PCI behandelt werden (wie sie in früheren Studien beobachtet wurden).

** die Inzidenz in der mit der pharmako-invasiven Strategie behandelten Gruppe entspricht der für eine Fibrinolyse mit Tenecteplase erwarteten Inzidenz (wie sie in früheren Studien beobachtet wurde).

Nach der Halbierung der Tenecteplase-Dosis bei Patienten \geq 75 Jahren traten keine weiteren intrakraniellen Blutungen auf (0 von 97 Patienten) (95 %-Konfidenzintervall 0,0-3,7) versus 8,1 % (3 von 37 Patienten) (95 %-Konfidenzintervall 1,7-21,9) vor der Dosisreduktion. Die Grenzen des Konfidenzintervalls der vor und nach der Dosisreduktion beobachteten Inzidenzen überschneiden sich.

Bei Patienten \geq 75 Jahren wurde mit der pharmako-invasiven Strategie bzw. der primären PCI folgende Inzidenz für den zusammengesetzten primären Wirksamkeitsendpunkt beobachtet: vor der Dosisreduktion 11/37 (29,7 %) (95 %-Konfidenzintervall 15,9-47,0) versus 10/32 (31,3 %) (95 %-Konfidenzintervall 16,1-50,0), nach der Dosisreduktion 25/97 (25,8 %) (95 %-Konfidenzintervall 17,4-35,7) versus 25/88 (28,4 %) (95 %-Konfidenzintervall 19,3-39,0). In beiden Gruppen überschneiden sich die Grenzen des Konfidenzintervalls der vor und nach der Dosisreduktion beobachteten Inzidenzen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Tenecteplase ist ein intravenös verabreichtes rekombinantes Protein, das Plasminogen aktiviert. Nach Verabreichung von 30 mg Tenecteplase als intravenöser Bolus an Patienten mit akutem Herzinfarkt betrug die initiale geschätzte Plasmakonzentration von Tenecteplase $6,45 \pm 3,60 \mu\text{g/ml}$ (Mittelwert \pm SD). Die Verteilungsphase macht $31 \% \pm 22 \%$ bis $69 \% \pm 15 \%$ (Mittelwert \pm SD) der Gesamt-AUC nach Verabreichung von Dosen im Bereich von 5 bis 50 mg aus.

Daten zur Verteilung im Gewebe sind in Studien an Ratten mit radioaktiv markierter Tenecteplase gemessen worden. Tenecteplase ist dabei hauptsächlich in der Leber gefunden worden. Ob und inwieweit Tenecteplase beim Menschen an Plasmaproteine gebunden wird, ist nicht bekannt. Die mittlere Verweildauer (MRT) im Körper beträgt etwa 1 h und das mittlere (\pm SD) Verteilungsvolumen im Steady State (V_{ss}) reicht von $6,3 \pm 2 \text{ L}$ bis $15 \pm 7 \text{ L}$.

Biotransformation

Aus dem Kreislauf wird Tenecteplase durch Bindung an spezifische Leberrezeptoren und nachfolgende Spaltung in kleine Peptide eliminiert. Im Vergleich zu natürlichem t-PA ist die Bindung an die Leberrezeptoren weniger stark ausgeprägt, was zu einer verlängerten Halbwertszeit führt.

Elimination

Nach einem intravenösen Einfach-Bolus von Tenecteplase bei Patienten mit akutem Herzinfarkt ergibt sich für Tenecteplase Antigen eine biphasische Elimination aus dem Plasma. Im therapeutischen Bereich findet sich keine Dosisabhängigkeit für die Elimination von Tenecteplase. Die initiale, dominante Halbwertszeit beträgt $24 \pm 5,5 \text{ min}$ (Mittelwert \pm SD), entsprechend einer fünffachen Verlängerung im Vergleich zu natürlichem t-PA. Die terminale Halbwertszeit beträgt $129 \pm 87 \text{ min}$ und die Plasmaclearance $119 \pm 49 \text{ ml/min}$.

Mit steigendem Körpergewicht nimmt die Plasmaclearance von Tenecteplase etwas zu, höheres Alter führt zu einer etwas niedrigeren Clearance. Frauen weisen im Allgemeinen eine niedrigere Clearance als Männer auf, was sich durch das allgemein niedrigere Körpergewicht erklären lässt.

Linearität/Nicht-Linearität

Die auf der AUC basierende Analyse der Dosislinearität ergab, dass Tenecteplase im untersuchten Dosisbereich, d. h. von 5 bis 50 mg, eine nichtlineare Pharmakokinetik aufweist.

Nieren- und Leberinsuffizienz

Da die Elimination von Tenecteplase über die Leber erfolgt, ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakokinetik durch eine Niereninsuffizienz beeinflusst wird. Dies wird auch durch tierexperimentelle Daten gestützt. Die Auswirkungen einer Nieren- oder Leberinsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Tenecteplase beim Menschen wurde jedoch nicht spezifisch untersucht. Daher können keine Empfehlungen für die Anpassung der Tenecteplase-Dosis bei Patienten mit Leber- oder mit schwerer Niereninsuffizienz gegeben werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Eine intravenöse Einmalgabe führte bei Ratten, Kaninchen und Hunden lediglich zu einer dosisabhängigen und reversiblen Beeinflussung der Gerinnungsparameter mit lokaler Blutung an der Injektionsstelle, was als Folge der pharmakodynamischen Wirkung von Tenecteplase anzusehen ist. Studien mit Mehrfachgabe zur Untersuchung der Toxizität an Ratten und Hunden bestätigen die obigen Beobachtungen. Aufgrund der Bildung von Antikörpern gegen das humane Protein Tenecteplase, die zu anaphylaktischen Reaktionen führten, begrenzte sich die Studiendauer jedoch auf

zwei Wochen. Pharmakologische Daten zur Sicherheit bei Affen (*Cynomolgus*) zeigten Blutdruckabfall und nachfolgende Veränderungen im EKG, allerdings bei Dosierungen, welche die in der Klinik verwendeten deutlich überstiegen.

Im Hinblick auf die Indikation und die Einmalgabe beim Menschen wurde die Reproduktionstoxizität als Embryotoxizitätsstudie an Kaninchen als sensitiver Tierspezies beschränkt. Tenecteplase führte zum Absterben aller Föten im mittleren Embryonalstadium. Wurde Tenecteplase im mittleren oder späten Embryonalstadium gegeben, traten bei den Muttertieren am Tag nach der ersten Dosis vaginale Blutungen auf. Nach 1-2 Tagen kam es als Sekundärfolge zu Todesfällen. Daten über die fötale Periode liegen nicht vor.

Diese Klasse der rekombinanten Proteine wird weder als mutagen noch als karzinogen eingestuft und daher wurde auf Untersuchungen zur Genotoxizität und Karzinogenität verzichtet.

Weder nach intravenöser, noch nach intraarterieller oder nach paravenöser Gabe der endgültigen Formulierung von Tenecteplase kam es zu lokalen Reizungen der Blutgefäße.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

L-Arginin
Phosphorsäure
Polysorbat 20

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Metalyse ist mit Glukoselösungen nicht kompatibel.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit bei handelsüblicher Verpackung

2 Jahre

Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung

Chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden bei 2-8 °C und für 8 Stunden bei 30 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort nach ihrer Herstellung verwendet werden. Andernfalls liegen Aufbewahrungsdauer und Lagerbedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten üblicherweise 24 Stunden bei 2-8 °C nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. Das Behältnis im Umkarton aufbewahren.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20-ml-Durchstechflasche aus Glas (Typ I) mit beschichtetem (B2-42) grauem Gummistopfen und Schutzkappe, gefüllt mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

10-ml-Kunststoffspritze, gefüllt mit 8 ml Wasser für Injektionszwecke, zur Herstellung des gebrauchsfertigen Arzneimittels.

Steriler Transfer-Adapter.

Sterile Injektionsnadel zum einmaligen Gebrauch.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Herstellung der Metalyse-Lösung erfolgt durch Zugabe der gesamten Menge Wasser für Injektionszwecke aus der Fertigspritze in die Injektionsflasche mit dem Pulver.

1. Versichern Sie sich, dass die Injektionsflasche mit der dem Körpergewicht des Patienten entsprechenden Wirkstärke gewählt wurde.

Körpergewicht des Patienten (kg)	Entsprechendes Volumen der gebrauchsfertigen Lösung (ml)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)
< 60	6	6.000	30
≥ 60 bis < 70	7	7.000	35
≥ 70 bis < 80	8	8.000	40
≥ 80 bis < 90	9	9.000	45
≥ 90	10	10.000	50

2. Prüfen Sie die Unversehrtheit der Schutzkappe der Injektionsflasche.
3. Entfernen Sie die Schutzkappe von der Injektionsflasche.
4. Entfernen Sie die Schutzkappe von der Fertigspritze. Schrauben Sie gleich danach die Spritze auf den beigegefügten Adapter, setzen Sie den Adapter auf die Injektionsflasche, und durchbohren Sie dabei mit dem Dorn den Stopfen in der Mitte.
5. Injizieren Sie langsam (zur Vermeidung von Schaumbildung) das Wasser für Injektionszwecke in die Injektionsflasche, indem Sie den Spritzenstempel niederdrücken.
6. Lösen Sie das Pulver durch vorsichtiges Schwenken.
7. Die rekonstituierte Lösung ist farblos bis schwach gelblich und klar. Nur klare, partikelfreie Lösungen verwenden.
8. Drehen Sie die Injektionsflasche samt Spritze unmittelbar vor Gabe der Lösung um, so dass sich nun die Spritze unten befindet.
9. Ziehen Sie das erforderliche Volumen Metalyse-Lösung in die Spritze auf, entsprechend dem Körpergewicht des Patienten.
10. Lösen Sie die Spritze von der Injektionsflasche.
11. Metalyse wird intravenös innerhalb etwa 10 Sekunden verabreicht. Die Lösung nicht über eine Infusionsleitung geben, die Glukose enthält.
12. Nicht verbrauchte Lösung sollte verworfen werden.

Alternativ kann die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung auch mit Hilfe der beigegefügt Nadel vorgenommen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/169/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Februar 2001
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Februar 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metalyse 10.000 U Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Metalyse 10.000 U

1 Durchstechflasche enthält 10.000 U (50 mg) Tenecteplase.

1 Fertigspritze enthält 10 ml Wasser für Injektionszwecke.

Die gebrauchsfertige Lösung enthält 1.000 U (5 mg) Tenecteplase pro ml.

Die Wirkstärke von Tenecteplase wird in Einheiten (U) angegeben, unter Bezugnahme auf einen Referenzstandard, der Tenecteplase-spezifisch ist und mit den für andere Fibrinolytika verwendeten Einheiten nicht vergleichbar ist.

Tenecteplase ist ein fibrinspezifischer Plasminogen-Aktivator, welcher in Kulturen von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Das Pulver ist weiß bis weißlich. Die rekonstituierte Lösung ist klar und farblos bis leicht gelblich.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Metalyse ist bei Erwachsenen zur thrombolytischen Therapie bei Verdacht auf akuten Herzinfarkt mit andauernder ST-Streckenhebung oder frischem Linksschenkelblock innerhalb 6 Stunden nach Symptombeginn eines akuten Herzinfarkts angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Metalyse sollte von einem mit der Thrombolyse erfahrenen Arzt verordnet und die Therapie muss entsprechend überwacht werden.

Die Anwendung von Metalyse sollte schnellstmöglich nach Symptombeginn erfolgen.

Metalyse muss körpergewichtsbezogen verabreicht werden, mit einer maximalen Dosis von 10.000 U (50 mg Tenecteplase). Das Injektionsvolumen zur Verabreichung der richtigen Dosis kann mittels des folgenden Schemas ermittelt werden:

Körpergewichtsbereich des Patienten (kg)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)	Entsprechendes Volumen der gebrauchsfertigen Lösung (ml)
< 60	6.000	30	6
≥ 60 bis < 70	7.000	35	7
≥ 70 bis < 80	8.000	40	8
≥ 80 bis < 90	9.000	45	9
≥ 90	10.000	50	10
Siehe Abschnitt 6.6: Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung			

Ältere Personen (≥ 75 Jahre)

Aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos sollte Metalyse bei älteren Personen (≥ 75 Jahre) vorsichtig dosiert werden (siehe Informationen zu Blutungen in Abschnitt 4.4 und zur STREAM-Studie in Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Metalyse bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die erforderliche Dosis sollte als intravenöser Einfach-Bolus innerhalb ca. 10 Sekunden verabreicht werden.

Ein liegender intravenöser Zugang ist vor Gabe von Metalyse mit 0,9 % Kochsalzlösung zu spülen. Metalyse ist mit Glukoselösung inkompatibel.

Andere Arzneimittel sollten der Injektionslösung nicht zugemischt werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Begleittherapie

Eine antithrombotische Begleittherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulanzen sollte nach Maßgabe der aktuellen relevanten und gültigen Richtlinien für die Behandlung des ST-Hebungsinfarktes erfolgen.
Zur Koronarintervention siehe Abschnitt 4.4.

In klinischen Studien mit Metalyse wurden nichtfraktioniertes Heparin und Enoxaparin als antithrombotische Begleittherapie verwendet.

Sobald als möglich nach Symptombeginn sollte eine Therapie mit Acetylsalicylsäure begonnen und lebenslang beibehalten werden, es sei denn, sie ist kontraindiziert.

4.3 Gegenanzeigen

Metalyse darf nicht bei Patienten angewendet werden, die in der Anamnese anaphylaktische (d. h. lebensbedrohliche) Reaktionen gegen einen der Inhaltsstoffe (z. B. Tenecteplase oder einen der Bestandteile) oder Gentamicin (Spurenrückstand aus dem Herstellungsprozess) gezeigt haben. Wird die Behandlung mit Metalyse dennoch als notwendig erachtet, sollte für den Notfall die Ausstattung zur sofortigen Reanimation bereit stehen.

Da eine thrombolytische Therapie das Blutungsrisiko erhöht, darf Metalyse außerdem in folgenden Situationen nicht angewendet werden:

- Schwerwiegende Blutung (akut oder innerhalb der vergangenen 6 Monate)
- Patienten, die eine wirksame orale Antikoagulantientherapie erhalten, z. B. Warfarinnatrium (INR > 1,3) (siehe Abschnitt 4.4, Unterabschnitt „Blutungen“)
- Jede Erkrankung des zentralen Nervensystems (z. B. Neoplasma, Aneurysma, intrakranielle oder intraspinale Operation) in der Anamnese
- Bekannte hämorrhagische Diathese
- Schwere, nicht kontrollierbare Hypertonie
- Große Operation, Biopsie eines parenchymatösen Organs oder schweres Trauma in den letzten zwei Monaten (einschließlich jeglicher mit dem akuten Herzinfarkt zusammenhängender Traumen)
- Kürzlich erlittene Kopf- oder Schädelverletzungen
- Längerandauernde Wiederbelebensmaßnahmen (> 2 Minuten) in den letzten zwei Wochen
- Akute Perikarditis und/oder subakute bakterielle Endokarditis
- Akute Pankreatitis
- Schwere Leberfunktionsstörung einschließlich Leberversagen, Zirrhose, Pfortaderhochdruck (Ösophagusvarizen) und aktiver Hepatitis
- Aktive peptische Ulzera
- Arterielles Aneurysma und bekannte arteriovenöse Missbildungen
- Neoplasma mit erhöhtem Blutungsrisiko
- Hämorrhagischer Schlaganfall oder Schlaganfall unklarer Genese in der Anamnese
- Bekanntes ischämischer Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke in den vergangenen 6 Monaten
- Demenz

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Koronarintervention

Falls eine primäre perkutane Koronarintervention (PCI) entsprechend gegenwärtig geltender Behandlungsleitlinien durchgeführt werden soll, sollte Tenecteplase nicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1 ASSENT-4-Studie).

Patienten, bei denen nicht innerhalb einer Stunde, wie von Leitlinien empfohlen wird, eine primäre perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt werden kann, und die Tenecteplase als primäre Behandlung zur koronaren Rekanalisation erhalten, sollten unverzüglich in eine für eine Koronarintervention geeignete Einrichtung verlegt werden, damit innerhalb von 6-24 Stunden oder, falls medizinisch angezeigt, früher, eine Angiographie und eine rechtzeitige, damit verbundene Koronarintervention durchgeführt werden können (siehe Abschnitt 5.1 STREAM-Studie).

Blutungen

Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung unter Tenecteplase sind Blutungen. Die Begleittherapie mit Heparin kann hierbei mitverantwortlich sein. Da die Therapie mit Tenecteplase zu einer Auflösung von Fibrin führt, kann es zu Blutungen aus frischen Punktionsstellen kommen. Während der thrombolytischen Therapie müssen deshalb mögliche Blutungsquellen sorgfältig beobachtet werden (dies schließt Zugänge für Katheter, arterielle und venöse Punktionsstellen, Abbindestellen und

Einstichstellen ein). Die Anwendung starrer Katheter, intramuskuläre Injektionen und nicht unbedingt erforderliche Maßnahmen am Patienten sollten während der Therapie mit Tenecteplase unterbleiben.

Am häufigsten werden Blutungen an der Injektionsstelle, gelegentlich Blutungen im Urogenitaltrakt und Zahnfleischbluten beobachtet.

Bei schweren Blutungen, besonders bei zerebralen Blutungen, muss eine Begleittherapie mit Heparin sofort beendet werden. Sofern Heparin innerhalb von 4 Stunden vor Beginn der Blutung gegeben wurde, muss die Gabe von Protamin erwogen werden. Falls in seltenen Fällen die Blutung damit nicht zum Stillstand gebracht wird, kann die Gabe von Blutprodukten gerechtfertigt sein. Die Transfusion von Gerinnungsfaktoren, Frischplasma (fresh frozen plasma) und Thrombozytenkonzentraten muss erwogen werden und eine klinische und labormedizinische Beurteilung muss nach jeder Gabe erfolgen. Dabei ist ein Fibrinogenspiegel von 1 g/Liter anzustreben. Als weitere Alternative kann die Gabe von Antifibrinolytika erwogen werden. Die Anwendung von Tenecteplase muss in folgenden Fällen wegen des möglicherweise erhöhten Risikos sorgfältig hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses abgewogen werden:

- Systolischer Blutdruck > 160 mm Hg
- Zerebrovaskuläre Erkrankung
- Kurz zurückliegende gastrointestinale oder urogenitale Blutung (in den vergangenen 10 Tagen)
- Hochwahrscheinlicher Linksherzthrombus; z. B. Mitralklappenstenose mit Vorhofflimmern
- Jegliche bekannte intramuskuläre Injektion (in den vergangenen beiden Tagen)
- Höheres Alter (über 75 Jahre)
- Niedriges Körpergewicht < 60 kg
- Mit oralen Antikoagulanzen behandelte Patienten: Eine Anwendung von Metalyse kann in Erwägung gezogen werden, wenn Dosierung und Zeitpunkt der letzten Einnahme von Antikoagulanzen keine Restwirkung erwarten lassen und wenn (ein) geeignete(r) Test(s) zur Bestimmung der gerinnungshemmenden Aktivität des (der) betreffenden Arzneimittel(s) ergibt (ergeben), dass keine klinisch relevante Aktivität auf das Gerinnungssystem vorliegt (z. B. INR \leq 1,3 für Vitamin K-Antagonisten oder entsprechende Tests für andere orale Antikoagulanzen unterhalb des jeweiligen oberen Grenzwertes).

Arrhythmien

Durch die Thrombolyse kann es zu Reperusionsarrhythmien kommen. Therapiemaßnahmen zur Beherrschung von Bradykardien und/oder ventrikulären Tachyarrhythmien (Schrittmacher, Defibrillator) sollten bei einer Gabe von Tenecteplase verfügbar sein.

GP IIb/IIIa Antagonisten

Die gleichzeitige Anwendung von GP IIb/IIIa Antagonisten erhöht das Blutungsrisiko.

Überempfindlichkeit/wiederholte Anwendung

Eine anhaltende Bildung von Antikörpern gegen Tenecteplase wurde nach einmaliger Behandlung nicht beobachtet. Es liegen jedoch keine systematischen Erfahrungen zu einer wiederholten Anwendung vor. Es ist besondere Vorsicht geboten, wenn Tenecteplase bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit (anderen als anaphylaktischen Reaktionen) gegen den Wirkstoff, einen der Bestandteile oder Gentamicin (Spurenrückstand aus dem Herstellungsprozess) angewendet wird. Sollte eine anaphylaktoide Reaktion auftreten, ist die Injektion sofort abzubrechen und eine entsprechende Therapie einzuleiten. Eine wiederholte Gabe von Tenecteplase sollte keinesfalls vor einer Bestimmung der Gerinnungsfaktoren wie Fibrinogen, Plasminogen und α_2 -Antiplasmin erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Metalyse wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern (unter 18 Jahren) aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zu Wechselwirkungen von Tenecteplase mit anderen Arzneimitteln, die üblicherweise bei Patienten mit akutem Herzinfarkt eingesetzt werden, wurden nicht durchgeführt. Die Auswertung der Daten von über 12.000 Patienten, die in den Phasen I, II und III behandelt wurden, ergaben jedoch keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die üblicherweise Patienten mit akutem Herzinfarkt verabreicht werden und gleichzeitig mit Tenecteplase gegeben wurden.

Arzneimittel, welche die Blutgerinnung beeinflussen oder die Thrombozytenfunktion verändern (z. B. Ticlopidin, Clopidogrel, niedermolekulares Heparin), können die Blutungsgefahr vor, während oder nach einer Behandlung mit Tenecteplase erhöhen.

Die gleichzeitige Anwendung von GP IIb/IIIa Antagonisten erhöht das Blutungsrisiko.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Metalyse bei Schwangeren vor. In mit Tenecteplase durchgeführten nicht-klinischen Studien wurden bei Muttertieren Blutungen und als Sekundärfolge Todesfälle aufgrund des bekannten pharmakologischen Wirkmechanismus des Wirkstoffes beobachtet. In einigen Fällen kam es zu Fehlgeburten und zur Resorption der Feten (diese Wirkungen wurden nur bei Mehrfachgabe beobachtet). Tenecteplase wird nicht als teratogen angesehen (siehe Abschnitt 5.3).

Bei einem Herzinfarkt während der Schwangerschaft muss der Nutzen der Therapie gegenüber den potenziellen Risiken abgewogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tenecteplase in die Muttermilch übergeht. Muttermilch sollte innerhalb der ersten 24 Stunden nach der thrombolytischen Therapie verworfen werden.

Fertilität

Für Tenecteplase (Metalyse) liegen weder klinische Daten noch nicht-klinische Studien zur Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Blutungen sind eine sehr häufig beobachtete Nebenwirkung unter Tenecteplase. Überwiegend handelt es sich um oberflächliche Blutungen an der Injektionsstelle. Blutergüsse sind häufig, bedürfen im Allgemeinen jedoch keiner spezifischen Therapie. Bei Patienten, die einen Schlaganfall (einschließlich intrakranialer Blutungen) oder schwere Blutungen erlitten, wurden Todesfälle und bleibende Behinderungen berichtet.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die nachfolgenden Nebenwirkungen werden nach Häufigkeit und nach System-Organ-Klassen geordnet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 zeigt die Häufigkeit der Nebenwirkungen

Systemorganklassen	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten:	anaphylaktoide Reaktion (einschließlich Hautausschlag, Urtikaria, Bronchospasmus, Larynxödem)
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich:	intrakraniale Blutungen (z. B. zerebrale Blutungen, zerebrale Hämatome, hämorrhagischer Schlaganfall, sekundär hämorrhagischer Schlaganfall, intrakraniale Hämatome, subarachnoidale Blutung) einschließlich Begleitsymptome wie Schläfrigkeit, Aphasie, Hemiparese und Krampfanfälle
Augenerkrankungen	
Gelegentlich:	Augenblutungen
Herzerkrankungen	
Gelegentlich:	Reperusions-Arrhythmien (z. B. Asystolie, akzelerierte idioventrikuläre Arrhythmie, Arrhythmien, Extrasystolen, Vorhofflimmern, AV-Block ersten Grades bis zum kompletten AV-Block, Bradykardie, Tachykardie, ventrikuläre Arrhythmie, Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardie) treten in engem zeitlichen Zusammenhang mit einer Tenecteplase-Behandlung auf. Reperusions-Arrhythmien können zu Herzstillstand führen, lebensbedrohlich sein und die Anwendung konventioneller antiarrhythmischer Therapien erforderlich machen.
Selten:	perikardiale Blutung
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig:	Blutungen
Selten:	Embolien (thrombotische Embolisierung)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	
Häufig:	Nasenbluten
Selten:	pulmonale Blutungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	
Häufig:	gastrointestinale Blutungen (z. B. Magenblutungen, Magenulkus-Blutungen, rektale Blutungen, Hämatemesis, Meläna, Blutungen im Mund)
Gelegentlich:	retroperitoneale Blutungen (z. B. retroperitoneale Hämatome)
Nicht bekannt:	Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Ekchymosen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	urogenitale Blutungen (z. B. Hämaturie, Blutungen der Harnwege)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Blutungen an der Injektionsstelle, Blutungen an der Punktionsstelle
Untersuchungen	
Selten:	Blutdrucksenkung
Nicht bekannt:	erhöhte Körpertemperatur

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Nicht bekannt:	Fettembolie, die zu entsprechenden Folgen in den betroffenen Organen führen kann

Wie bei anderen Thrombolytika wurden folgende Ereignisse als Folge des Herzinfarkts und/oder der thrombolytischen Therapie berichtet:

- sehr häufig (> 1/10): niedriger Blutdruck, Herzfrequenz- und Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris
- häufig (> 1/100, < 1/10): erneute Ischämie, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, kardiogener Schock, Perikarditis, Lungenödem
- gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100): Herzstillstand, Mitralklappeninsuffizienz, Perikarderguss, venöse Thrombosen, Herztamponade, Myokardruptur
- selten (> 1/10.000, < 1/1.000): Lungenembolie

Diese kardiovaskulären Ereignisse können lebensbedrohlich sein und zum Tod führen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung könnte eine erhöhte Blutungsgefahr bestehen. Bei schweren, langanhaltenden Blutungen kann eine Substitutionstherapie (Plasma, Plättchen) erwogen werden. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.4.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotika, ATC-Code: B01A D11

Wirkmechanismus

Tenecteplase ist ein rekombinanter fibrinspezifischer Plasminogen-Aktivator, der durch Modifizierung von natürlichem t-PA an drei Stellen des Moleküls entsteht. Er bindet an das Fibrin eines Thrombus (Blutgerinnsel) und überführt selektiv an den Thrombus gebundenes Plasminogen in Plasmin, welches das Fibringerüst des Thrombus abbaut. Tenecteplase weist eine höhere Fibrinspezifität als natürliches t-PA auf und wird weniger durch den endogenen Inhibitor (PAI-1) inaktiviert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach Gabe von Tenecteplase wurde ein dosisabhängiger Verbrauch von α 2-Antiplasmin (dem plasmatischen Inhibitor des Plasmins) mit gleichzeitiger Zunahme einer systemischen Plasminbildung beobachtet. Diese Beobachtung stimmt mit einer erwarteten Plasminogenaktivierung überein. In Vergleichsstudien wurde bei Patienten, die mit der Maximaldosis von Tenecteplase (10.000 U, entsprechend 50 mg) behandelt wurden, ein Abfall des Fibrinogens um weniger als 15 % und des Plasminogens um weniger als 25 % beobachtet. Demgegenüber kam es unter Alteplase zu einem Abfall der Fibrinogen- und Plasminogenspiegel um ca. 50 %. Eine klinisch relevante Antikörperbildung wurde bis 30 Tage nicht beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Daten zur Wiedereröffnungsrate der Koronararterien in angiographisch kontrollierten Phase I und II Studien zeigen, dass Tenecteplase als intravenöser Einfach-Bolus dosisabhängig Thromben in der Infarktarterie von Patienten mit akutem Herzinfarkt wirksam auflöst.

ASSENT-2

Eine große Sterblichkeitsstudie (ASSENT-2) mit etwa 17.000 Patienten zeigte, dass Tenecteplase zu Alteplase hinsichtlich der Sterblichkeitssenkung therapeutisch äquivalent ist (6,2 % in beiden Therapiegruppen nach 30 Tagen, die Obergrenze des 95 % Konfidenzintervalls (CI) des relativen Risikoverhältnisses beträgt 1,124), und dass es unter Tenecteplase zu signifikant weniger nicht-zerebralen Blutungen kommt (26,4 % versus 28,9 %, $p = 0,0003$). Dies bedingt eine signifikant geringere Bluttransfusionsrate (4,3 % versus 5,5 %, $p = 0,0002$). Die intrakranielle Blutungsrate betrug 0,93 % für Tenecteplase bzw. 0,94 % für Alteplase.

Aus Daten zu Wiedereröffnungsraten der Koronararterien und begrenzt verfügbaren klinischen Daten geht hervor, dass Patienten mit akutem Herzinfarkt auch bei einer Symptombdauer von über 6 Stunden erfolgreich behandelt werden konnten.

ASSENT-4

Die ASSENT-4-PCI-Studie sollte an 4.000 Patienten mit ausgedehntem Myokardinfarkt die Überlegenheit der Vorbehandlung mit der vollen Dosis Tenecteplase und der gleichzeitigen einmaligen Bolusgabe von 4.000 IU unfractioniertem Heparin vor der innerhalb von 60-180 min durchzuführenden Perkutanen Koronaren Intervention (PCI) im Vergleich zur primären PCI allein zeigen. Die Studie wurde bei einer Zahl von 1.667 randomisierten Patienten vorzeitig wegen höherer Mortalität im Lyse-PCI Arm („facilitated“ PCI) im Vergleich zur primären PCI allein abgebrochen. Der primäre Endpunkt - zusammengesetzt aus Tod und/oder kardiogenem Schock und/oder Herzinsuffizienz innerhalb 90 Tagen - wurde signifikant häufiger in der mit Tenecteplase vorbehandelten „facilitated“ PCI-Gruppe beobachtet: 18,6 % (151/810) gegenüber 13,4 % (110/819) in der Gruppe mit primärer PCI allein, $p = 0,0045$. Dieser signifikante Unterschied im primären Endpunkt nach 90 Tagen zeigte sich bereits während der Hospitalzeit und nach 30 Tagen.

Numerisch zeigten die Einzelkomponenten des primären Endpunktes bereits einen Trend zugunsten der primären PCI allein: Tod: 6,7 % im Vergleich zu 4,9 % ($p = 0,14$); kardiogener Schock: 6,3 % im Vergleich zu 4,8 % ($p = 0,19$); Myokardinsuffizienz: 12,0 % im Vergleich zu 9,2 % ($p = 0,06$). Die sekundären Endpunkte Reinfarkt und neuerliche Revaskulation des Gefäßes waren in der mit Tenecteplase vorbehandelten Gruppe signifikant erhöht: Reinfarkt: 6,1 % versus 3,7 % ($p = 0,0279$); neuerliche Revaskulation des Gefäßes: 6,6 % versus 3,4 % ($p = 0,0041$). Die folgenden Nebenwirkungen traten in der mit Tenecteplase vorbehandelten PCI-Gruppe häufiger auf: Intrakranielle Blutung: 1 % versus 0 % ($p = 0,0037$); Schlaganfall: 1,8 % versus 0 % ($p < 0,0001$); stärkere Blutungen: 5,6 % versus 4,4 % ($p = 0,3118$); leichte Blutungen: 25,3 % versus 19,0 % ($p = 0,0021$), Bluttransfusionen: 6,2 % versus 4,2 % ($p = 0,0873$); plötzlicher Gefäßverschluss: 1,9 % versus 0,1 % ($p = 0,0001$).

STREAM-Studie

Die STREAM-Studie diente zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer pharmako-invasiven Strategie im Vergleich zu einer Strategie mit einer primären Standard-PCI bei Patienten mit akutem Herzinfarkt mit ST-Hebung, bei denen der Symptombeginn nicht länger als 3 Stunden zurücklag und bei denen innerhalb einer Stunde nach dem ersten Arztkontakt keine primäre PCI durchgeführt werden konnte. Die pharmako-invasive Strategie bestand aus der frühzeitigen fibrinolytischen Behandlung mit Tenecteplase-Bolus und einer zusätzlichen Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulanzen, gefolgt von einer Angiographie innerhalb von 6-24 Stunden oder einer Rescue-Koronarintervention.

Die Studienpopulation bestand aus 1892 Patienten, die mit Hilfe eines Sprachdialogsystems randomisiert wurden. Der primäre Endpunkt – zusammengesetzt aus Tod oder kardiogenem Schock oder Herzinsuffizienz oder Reinfarkt innerhalb von 30 Tagen – wurde bei 12,4 % (116/939) der

Patienten mit der pharmako-invasiven Strategie beobachtet, dagegen bei 14,3 % (135/943) der Patienten mit der primären PCI (relatives Risiko 0,86 (0,68-1,09).

Für die einzelnen Komponenten des zusammengesetzten primären Endpunkts wurden mit der pharmako-invasiven Strategie bzw. mit der primären PCI folgende Häufigkeiten beobachtet:

	Pharmako-invasiv (n=944)	Primäre PCI (n=948)	p
Zusammengesetzt aus Tod, Schock, Herzinsuffizienz, Reinfarkt	116/939 (12,4 %)	135/943 (14,3 %)	0,21
Mortalität aller Ursachen	43/939 (4,6 %)	42/946 (4,4 %)	0,88
Kardiogener Schock	41/939 (4,4 %)	56/944 (5,9 %)	0,13
Herzinsuffizienz	57/939 (6,1 %)	72/943 (7,6 %)	0,18
Reinfarkt	23/938 (2,5 %)	21/944 (2,2 %)	0,74
Kardiale Mortalität	31/939 (3,3 %)	32/946 (3,4 %)	0,92

Die beobachtete Inzidenz stärkerer und leichter nicht-zerebraler Blutungen war in beiden Gruppen vergleichbar:

	Pharmako-invasiv (n=944)	Primäre PCI (n=948)	p
Stärkere nicht-zerebrale Blutungen	61/939 (6,5 %)	45/944 (4,8 %)	0,11
Leichte nicht-zerebrale Blutungen	205/939 (21,8 %)	191/944 (20,2 %)	0,40

Gesamtinzidenz von Schlaganfällen und intrakraniellen Blutungen:

	Pharmako-invasiv (n=944)	Primäre PCI (n=948)	p
Schlaganfälle insgesamt (alle Typen)	15/939 (1,6 %)	5/946 (0,5 %)	0,03*
Intrakranielle Blutung	9/939 (0,96 %)	2/946 (0,21 %)	0,04**
Intrakranielle Blutungen nach der Protokoll-Änderung auf die halbe Dosis bei Patienten \geq 75 Jahren	4/747 (0,5 %)	2/758 (0,3 %)	0,45

* die Inzidenzen in beiden Gruppen entsprechen den bei Patienten mit STEMI zu erwartenden Inzidenzen, wenn sie mit Fibrinolytika oder einer primären PCI behandelt werden (wie sie in früheren Studien beobachtet wurden).

** die Inzidenz in der mit der pharmako-invasiven Strategie behandelten Gruppe entspricht der für eine Fibrinolyse mit Tenecteplase erwarteten Inzidenz (wie sie in früheren Studien beobachtet wurde).

Nach der Halbierung der Tenecteplase-Dosis bei Patienten \geq 75 Jahren traten keine weiteren intrakraniellen Blutungen auf (0 von 97 Patienten) (95 %-Konfidenzintervall 0,0-3,7) versus 8,1 % (3 von 37 Patienten) (95 %-Konfidenzintervall 1,7-21,9) vor der Dosisreduktion. Die Grenzen des Konfidenzintervalls der vor und nach der Dosisreduktion beobachteten Inzidenzen überschneiden sich.

Bei Patienten \geq 75 Jahren wurde mit der pharmako-invasiven Strategie bzw. der primären PCI folgende Inzidenz für den zusammengesetzten primären Wirksamkeitsendpunkt beobachtet: vor der Dosisreduktion 11/37 (29,7 %) (95 %-Konfidenzintervall 15,9-47,0) versus 10/32 (31,3 %) (95 %-Konfidenzintervall 16,1-50,0), nach der Dosisreduktion 25/97 (25,8 %) (95 %-Konfidenzintervall 17,4-35,7) versus 25/88 (28,4 %) (95 %-Konfidenzintervall 19,3-39,0). In beiden Gruppen überschneiden sich die Grenzen des Konfidenzintervalls der vor und nach der Dosisreduktion beobachteten Inzidenzen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Tenecteplase ist ein intravenös verabreichtes rekombinantes Protein, das Plasminogen aktiviert. Nach Verabreichung von 30 mg Tenecteplase als intravenöser Bolus an Patienten mit akutem Herzinfarkt betrug die initiale geschätzte Plasmakonzentration von Tenecteplase $6,45 \pm 3,60 \mu\text{g/ml}$ (Mittelwert \pm SD). Die Verteilungsphase macht $31 \% \pm 22 \%$ bis $69 \% \pm 15 \%$ (Mittelwert \pm SD) der Gesamt-AUC nach Verabreichung von Dosen im Bereich von 5 bis 50 mg aus.

Daten zur Verteilung im Gewebe sind in Studien an Ratten mit radioaktiv markierter Tenecteplase gemessen worden. Tenecteplase ist dabei hauptsächlich in der Leber gefunden worden. Ob und inwieweit Tenecteplase beim Menschen an Plasmaproteine gebunden wird, ist nicht bekannt. Die mittlere Verweildauer (MRT) im Körper beträgt etwa 1 h und das mittlere (\pm SD) Verteilungsvolumen im Steady State (V_{ss}) reicht von $6,3 \pm 2 \text{ L}$ bis $15 \pm 7 \text{ L}$.

Biotransformation

Aus dem Kreislauf wird Tenecteplase durch Bindung an spezifische Leberrezeptoren und nachfolgende Spaltung in kleine Peptide eliminiert. Im Vergleich zu natürlichem t-PA ist die Bindung an die Leberrezeptoren weniger stark ausgeprägt, was zu einer verlängerten Halbwertszeit führt.

Elimination

Nach einem intravenösen Einfach-Bolus von Tenecteplase bei Patienten mit akutem Herzinfarkt ergibt sich für Tenecteplase Antigen eine biphasische Elimination aus dem Plasma. Im therapeutischen Bereich findet sich keine Dosisabhängigkeit für die Elimination von Tenecteplase. Die initiale, dominante Halbwertszeit beträgt $24 \pm 5,5 \text{ min}$ (Mittelwert \pm SD), entsprechend einer fünffachen Verlängerung im Vergleich zu natürlichem t-PA. Die terminale Halbwertszeit beträgt $129 \pm 87 \text{ min}$ und die Plasmaclearance $119 \pm 49 \text{ ml/min}$.

Mit steigendem Körpergewicht nimmt die Plasmaclearance von Tenecteplase etwas zu, höheres Alter führt zu einer etwas niedrigeren Clearance. Frauen weisen im Allgemeinen eine niedrigere Clearance als Männer auf, was sich durch das allgemein niedrigere Körpergewicht erklären lässt.

Linearität/Nicht-Linearität

Die auf der AUC basierende Analyse der Dosislinearität ergab, dass Tenecteplase im untersuchten Dosisbereich, d. h. von 5 bis 50 mg, eine nichtlineare Pharmakokinetik aufweist.

Nieren- und Leberinsuffizienz

Da die Elimination von Tenecteplase über die Leber erfolgt, ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakokinetik durch eine Niereninsuffizienz beeinflusst wird. Dies wird auch durch tierexperimentelle Daten gestützt. Die Auswirkungen einer Nieren- oder Leberinsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Tenecteplase beim Menschen wurde jedoch nicht spezifisch untersucht. Daher können keine Empfehlungen für die Anpassung der Tenecteplase-Dosis bei Patienten mit Leber- oder mit schwerer Niereninsuffizienz gegeben werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Eine intravenöse Einmalgabe führte bei Ratten, Kaninchen und Hunden lediglich zu einer dosisabhängigen und reversiblen Beeinflussung der Gerinnungsparameter mit lokaler Blutung an der Injektionsstelle, was als Folge der pharmakodynamischen Wirkung von Tenecteplase anzusehen ist. Studien mit Mehrfachgabe zur Untersuchung der Toxizität an Ratten und Hunden bestätigen die obigen Beobachtungen. Aufgrund der Bildung von Antikörpern gegen das humane Protein Tenecteplase, die zu anaphylaktischen Reaktionen führten, begrenzte sich die Studiendauer jedoch auf

zwei Wochen. Pharmakologische Daten zur Sicherheit bei Affen (*Cynomolgus*) zeigten Blutdruckabfall und nachfolgende Veränderungen im EKG, allerdings bei Dosierungen, welche die in der Klinik verwendeten deutlich überstiegen.

Im Hinblick auf die Indikation und die Einmalgabe beim Menschen wurde die Reproduktionstoxizität als Embryotoxizitätsstudie an Kaninchen als sensitiver Tierspezies beschränkt. Tenecteplase führte zum Absterben aller Föten im mittleren Embryonalstadium. Wurde Tenecteplase im mittleren oder späten Embryonalstadium gegeben, traten bei den Muttertieren am Tag nach der ersten Dosis vaginale Blutungen auf. Nach 1-2 Tagen kam es als Sekundärfolge zu Todesfällen. Daten über die fötale Periode liegen nicht vor.

Diese Klasse der rekombinanten Proteine wird weder als mutagen noch als karzinogen eingestuft und daher wurde auf Untersuchungen zur Genotoxizität und Karzinogenität verzichtet.

Weder nach intravenöser, noch nach intraarterieller oder nach paravenöser Gabe der endgültigen Formulierung von Tenecteplase kam es zu lokalen Reizungen der Blutgefäße.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

L-Arginin
Phosphorsäure
Polysorbat 20

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Metalyse ist mit Glukoselösungen nicht kompatibel.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit bei handelsüblicher Verpackung

2 Jahre

Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung

Chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden bei 2-8 °C und für 8 Stunden bei 30 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort nach ihrer Herstellung verwendet werden. Andernfalls liegen Aufbewahrungsdauer und Lagerbedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten üblicherweise 24 Stunden bei 2-8 °C nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. Das Behältnis im Umkarton aufbewahren.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20-ml-Durchstechflasche aus Glas (Typ I) mit beschichtetem (B2-42) grauem Gummistopfen und Schutzkappe, gefüllt mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

10-ml-Kunststoffspritze, gefüllt mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke, zur Herstellung des gebrauchsfertigen Arzneimittels.

Steriler Transfer-Adapter.

Sterile Injektionsnadel zum einmaligen Gebrauch.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Herstellung der Metalyse-Lösung erfolgt durch Zugabe der gesamten Menge Wasser für Injektionszwecke aus der Fertigspritze in die Injektionsflasche mit dem Pulver.

1. Versichern Sie sich, dass die Injektionsflasche mit der dem Körpergewicht des Patienten entsprechenden Wirkstärke gewählt wurde.

Körpergewicht des Patienten (kg)	Entsprechendes Volumen der gebrauchsfertigen Lösung (ml)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)
< 60	6	6.000	30
≥ 60 bis < 70	7	7.000	35
≥ 70 bis < 80	8	8.000	40
≥ 80 bis < 90	9	9.000	45
≥ 90	10	10.000	50

2. Prüfen Sie die Unversehrtheit der Schutzkappe der Injektionsflasche.
3. Entfernen Sie die Schutzkappe von der Injektionsflasche.
4. Entfernen Sie die Schutzkappe von der Fertigspritze. Schrauben Sie gleich danach die Spritze auf den beigegefügten Adapter, setzen Sie den Adapter auf die Injektionsflasche, und durchbohren Sie dabei mit dem Dorn den Stopfen in der Mitte.
5. Injizieren Sie langsam (zur Vermeidung von Schaumbildung) das Wasser für Injektionszwecke in die Injektionsflasche, indem Sie den Spritzenstempel niederdrücken.
6. Lösen Sie das Pulver durch vorsichtiges Schwenken.
7. Die rekonstituierte Lösung ist farblos bis schwach gelblich und klar. Nur klare, partikelfreie Lösungen verwenden.
8. Drehen Sie die Injektionsflasche samt Spritze unmittelbar vor Gabe der Lösung um, so dass sich nun die Spritze unten befindet.
9. Ziehen Sie das erforderliche Volumen Metalyse-Lösung in die Spritze auf, entsprechend dem Körpergewicht des Patienten.
10. Lösen Sie die Spritze von der Injektionsflasche.
11. Metalyse wird intravenös innerhalb etwa 10 Sekunden verabreicht. Die Lösung nicht über eine Infusionsleitung geben, die Glukose enthält.
12. Nicht verbrauchte Lösung sollte verworfen werden.

Alternativ kann die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung auch mit Hilfe der beigegefügt Nadel vorgenommen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/169/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Februar 2001
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Februar 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Straße 65, 88397 Biberach/Riss
Deutschland

Die Herstellungserlaubnis, oder eine entsprechende Genehmigung, wurde am 1. Januar 1998 durch das Regierungspräsidium Tübingen, Deutschland, erteilt.

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Straße 65, 88397 Biberach/Riss
Deutschland

Die Herstellungserlaubnis wurde am 1. Januar 1998 durch das Regierungspräsidium Tübingen, Deutschland, erteilt.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

Nicht zutreffend.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS
FERTIGSPRITZE AUS CYCLOOLEFIN-COPOLYMER/ÄUSSERE UMHÜLLUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metalyse 8.000 U
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Tenecteplase

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche enthält 8.000 U Tenecteplase
Nach Rekonstitution mit 8 ml Wasser für Injektionszwecke enthält jeder ml 1.000 U Tenecteplase

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Arginin, Phosphorsäure, Polysorbat 20
Spurenrückstand aus dem Herstellungsprozess: Gentamicin

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Fertigspritze mit Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution mit 8 ml Lösungsmittel.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Bitte Anwendungshinweise sorgfältig beachten. Nichtbeachtung kann dazu führen, dass eine höhere Dosis Metalyse als erforderlich verabreicht wird.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.
Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/169/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

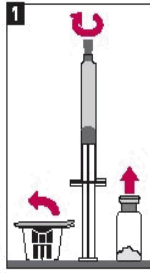
Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

TEXTE ZU DEN PIKTOGRAMMEN, DIE AUF DER INNENSEITE DES DECKELS VOM UMKARTON ERSCHEINEN SOLLEN

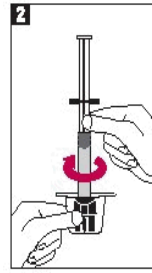
Anwendungshinweise

Öffnen Sie das Behältnis des Adapters.

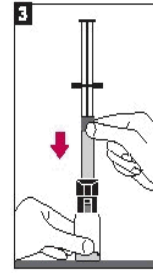


1 Entfernen Sie die Schutzkappe von der Spritze.

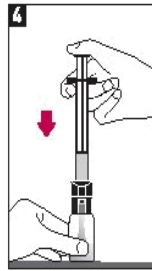
Entfernen Sie die Schutzkappe von der Injektionsflasche.



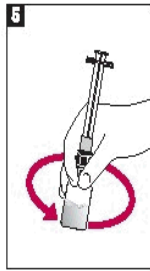
2 Schrauben Sie die Fertigspritze fest auf den Adapter.



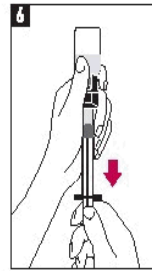
3 Setzen Sie den Adapter auf die Injektionsflasche, und durchbohren Sie dabei mit dem Dorn den Stopfen in der Mitte.



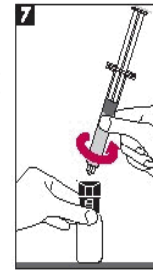
4 Injizieren Sie langsam (zur Vermeidung von Schaumbildung) das Lösungsmittel durch Niederdrücken des Spritzenstempels.



5 Zum Auflösen des Pulvers vorsichtig schwenken.



6 Drehen Sie das System um, und entnehmen Sie die erforderliche Dosis gemäß Dosierungsanleitung.



7 Fertigspritze abschrauben und abnehmen. Die Lösung kann nun als intravenöser Bolus injiziert werden.

05/2003

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

BESCHRIFTUNG DER DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSLösUNG/BEHÄLTNIS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metalyse 8.000 U
Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Tenecteplase

2. WIRKSTOFF(E)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution mit 8 ml Lösungsmittel.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

BESCHRIFTUNG DER FERTIGSPRITZE MIT LÖSUNGSMITTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für Metalyse 8.000 U
Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Gebrauchsfertige Lösung für Patienten mit einem Körpergewicht (kg) von:

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

8 ml Wasser für Injektionszwecke

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS
FERTIGSPRITZE AUS CYCLOOLEFIN-COPOLYMER/ÄUSSERE UMHÜLLUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metalyse 10.000 U
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Tenecteplase

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche enthält 10.000 U Tenecteplase

Nach Rekonstitution mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke enthält jeder ml 1.000 U Tenecteplase

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Arginin, Phosphorsäure, Polysorbat 20
Spurenrückstand aus dem Herstellungsprozess: Gentamicin

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Fertigspritze mit Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution mit 10 ml Lösungsmittel.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Bitte Anwendungshinweise sorgfältig beachten. Nichtbeachtung kann dazu führen, dass eine höhere Dosis Metalyse als erforderlich verabreicht wird.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.
Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/169/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

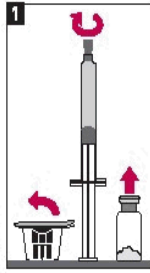
Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

TEXTE ZU DEN PIKTOGRAMMEN, DIE AUF DER INNENSEITE DES DECKELS VOM UMKARTON ERSCHEINEN SOLLEN

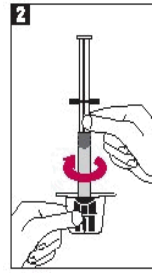
Anwendungshinweise

Öffnen Sie das Behältnis des Adapters.

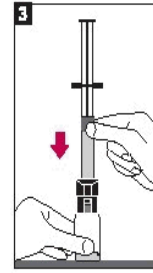


1 Entfernen Sie die Schutzkappe von der Spritze.

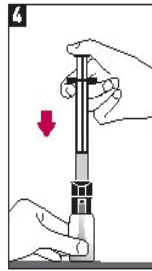
Entfernen Sie die Schutzkappe von der Injektionsflasche.



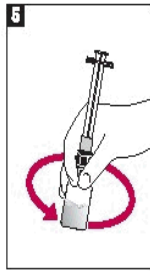
2 Schrauben Sie die Fertigspritze fest auf den Adapter.



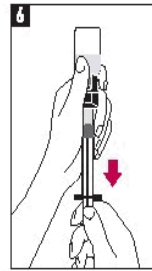
3 Setzen Sie den Adapter auf die Injektionsflasche, und durchbohren Sie dabei mit dem Dorn den Stopfen in der Mitte.



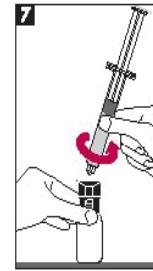
4 Injizieren Sie langsam (zur Vermeidung von Schaumbildung) das Lösungsmittel durch Niederdrücken des Spritzenstempels.



5 Zum Auflösen des Pulvers vorsichtig schwenken.



6 Drehen Sie das System um, und entnehmen Sie die erforderliche Dosis gemäß Dosierungsanleitung.



7 Fertigspritze abschrauben und abnehmen. Die Lösung kann nun als intravenöser Bolus injiziert werden.

05/2003

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

BESCHRIFTUNG DER DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONS-LÖSUNG/BEHÄLTNIS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metalyse 10.000 U
Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Tenecteplase

2. WIRKSTOFF(E)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution mit 10 ml Lösungsmittel.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

BESCHRIFTUNG DER FERTIGSPRITZE MIT LÖSUNGSMITTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für Metalyse 10.000 U
Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Gebrauchsfertige Lösung für Patienten mit einem Körpergewicht (kg) von:

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

10 ml Wasser für Injektionszwecke

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Metalyse 8.000 U Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Tenecteplase

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor das Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Metalyse und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Metalyse beachten?
3. Wie ist Metalyse anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Metalyse aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Metalyse und wofür wird es angewendet?

Metalyse ist ein Pulver mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Dies bedeutet, dass jede Packung folgendes enthält:

- 1 Durchstechflasche mit 8.000 U Metalyse Pulver und 1 Fertigspritze mit 8 ml Wasser für Injektionszwecke

Vor der Anwendung wird das Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) dem Pulver zugegeben, um die Injektionslösung herzustellen.

Metalyse gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Thrombolytika bezeichnet werden. Diese Arzneimittel sind in der Lage, Blutgerinnsel aufzulösen. Tenecteplase ist ein rekombinanter fibrinspezifischer Plasminogen-Aktivator.

Metalyse wird zur Behandlung von Herzinfarkten (innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn) angewendet und dient zur Auflösung von Blutgerinnseln, die sich in den Blutgefäßen des Herzens gebildet haben. Dies hilft den durch einen Infarkt am Herzen entstehenden Schaden abzuwenden und so nachweislich Leben zu retten.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Metalyse beachten?

Ihr Arzt wird Ihnen Metalyse nicht verordnen und verabreichen,

- wenn Sie bereits früher eine plötzliche lebensbedrohliche allergische Reaktion (schwere Überempfindlichkeit) gegen den wirksamen Bestandteil Tenecteplase, Gentamicin (Spurenrückstand aus dem Herstellungsprozess) oder einen der sonstigen Bestandteile von Metalyse hatten. Wird die Behandlung mit Metalyse dennoch als notwendig erachtet, sollte für den Notfall die Ausstattung zur sofortigen Wiederbelebung bereit stehen;
- wenn Sie an einer Krankheit leiden, oder diese kürzlich hatten, die das Blutungsrisiko erhöht, einschließlich:
 - ❖ Blutgerinnungsstörung oder Blutungsneigung
 - ❖ Schlaganfall (zerebrovaskuläres Ereignis)

- ❖ sehr hoher, nicht kontrollierter Blutdruck
 - ❖ Kopfverletzung
 - ❖ schwere Lebererkrankung
 - ❖ Magengeschwür (peptisches Geschwür)
 - ❖ Krampfadern in der Speiseröhre (Ösophagusvarizen)
 - ❖ krankhafte Veränderungen der Blutgefäße (z. B. Aneurysma)
 - ❖ bestimmte Tumoren
 - ❖ Entzündung des Herzbeutels (Perikarditis); Entzündung oder Infektion der Herzklappen (Endocarditis)
 - ❖ Demenz
- wenn Sie Tabletten/Kapseln einnehmen, welche zur Blutverdünnung bestimmt sind, wie z.B. Warfarin oder Kumarin (Antikoagulanzen);
 - wenn Sie an einer Bauchspeicheldrüsenentzündung (Pankreatitis) leiden
 - wenn Sie sich vor kurzem einer größeren Operation, einschließlich einer Gehirn- oder Wirbelsäulenoperation unterziehen mussten;
 - wenn Sie innerhalb der letzten 2 Wochen für länger als 2 Minuten wiederbelebt wurden (Herzdruckmassage).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Ihr Arzt wird bei der Anwendung von Metalyse besonders vorsichtig sein:

- wenn Sie zuvor allergische Reaktionen – und zwar andere als plötzliche lebensbedrohliche allergische Reaktionen (schwere Überempfindlichkeiten) – gegen den Wirkstoff Tenecteplase, Gentamicin (Spurenrückstand aus dem Herstellungsprozess) oder einen der sonstigen Bestandteile von Metalyse hatten (siehe Abschnitt 6: Inhalt der Packung und weitere Informationen);
- wenn Sie einen hohen Blutdruck haben;
- wenn Sie an Durchblutungsstörungen des Gehirns leiden (zerebrovaskuläre Erkrankung);
- wenn Sie innerhalb der letzten 10 Tage eine Blutung im Magen-Darm-Bereich oder im Bereich der Harnwege hatten (dies könnte zu Blut im Stuhl oder Urin führen);
- wenn Sie an einer krankhaften Veränderung der Herzklappen (z. B. Mitralklappenstenose) mit unregelmäßigem Herzschlag (z. B. Vorhofflimmern) leiden;
- wenn Sie innerhalb der vergangenen beiden Tage eine intramuskuläre Injektion erhalten haben;
- wenn Sie älter als 75 Jahre sind;
- wenn Sie weniger als 60 kg wiegen;
- wenn Sie schon früher einmal Metalyse erhalten haben.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Metalyse bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Anwendung von Metalyse zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

3. Wie ist Metalyse anzuwenden?

Ihr Arzt berechnet die Dosis von Metalyse entsprechend Ihrem Körpergewicht anhand des folgenden Schemas:

Körpergewicht (kg)	unter 60	60 bis 70	70 bis 80	80 bis 90	über 90
Metalyse (U)	6.000	7.000	8.000	9.000	10.000

Ihr Arzt wird Ihnen zusätzlich zu Metalyse sobald als möglich nach Beginn der Brustschmerzen Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln geben.

Metalyse wird als Einmal-Injektion in eine Vene durch einen in der Anwendung mit dieser Art Arzneimittel erfahrenen Arzt verabreicht.

Ihr Arzt wird Ihnen Metalyse so rasch als möglich nach Beginn der Brustschmerzen als einmalige Injektion verabreichen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Folgende Nebenwirkungen wurden bei Personen, denen Metalyse verabreicht wurde, festgestellt:

Sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Blutungen

Häufig (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Blutungen an der Injektions- oder Punktionsstelle
- Nasenbluten
- Blutungen im Bereich der Harnwege (Sie können eventuell Blut im Urin feststellen)
- Blutergüsse
- gastrointestinale Blutungen (z. B. Blutungen des Magens oder Darms)

Gelegentlich (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- unregelmäßiger Herzschlag (Reperfusion-Arrhythmien), die manchmal zum Herzstillstand führen können. Herzstillstand kann lebensbedrohlich sein.
- Blutungen in den Bauchraum (retroperitoneale Blutungen)
- Blutungen in das Gehirn (zerebrale Blutungen); als Folge zerebraler oder anderer schwerer Blutungen können Todesfälle oder bleibende Behinderungen auftreten
- Blutungen (Hämorrhagien) im Auge

Selten (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- Blutungen in der Lunge (pulmonale Blutungen)
- Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktoide Reaktionen), z. B. Hautausschlag, Nesselsucht (Urtikaria), Schwierigkeiten beim Atmen (Bronchospasmen)
- Blutungen in die Umgebung des Herzens (Hämoperikard)
- Blutgerinnsel in der Lunge (Lungenembolie) und in den Gefäßen anderer Organe (thrombotische Embolisierung)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Fetterembolie (Gerinnsel, die aus Fett bestehen)
- Übelkeit
- Erbrechen
- erhöhte Körpertemperatur (Fieber)
- Bluttransfusionen als Folge der Blutungen

Wie bei anderen Thrombolytika wurden folgende Ereignisse als Folge des Herzinfarkts und/oder der thrombolytischen Therapie berichtet:

Sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- unregelmäßiger Herzschlag
- Brustschmerzen (Angina pectoris)

Häufig (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- erneute Brustschmerzen /Angina pectoris (erneute Ischämie)
- Herzinfarkt
- Herzinsuffizienz
- Schock aufgrund von Herzinsuffizienz
- Herzbeutelentzündung
- Flüssigkeit in der Lunge (Lungenödem)

Gelegentlich (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Herzstillstand
- Probleme mit Herzklappen oder Herzinnenhaut (Mitralklappeninsuffizienz, Perikarderguss)
- Blutgerinnsel in den Venen (venöse Thrombosen)
- Flüssigkeitsansammlung zwischen Herzbeutel und Herz (Herztamponade)
- Ruptur des Herzmuskels (Myokardruptur)

Selten (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Blutgerinnsel in der Lunge (Lungenembolie)

Diese kardiovaskulären Ereignisse können lebensbedrohlich sein und zum Tod führen.

Im Falle von Blutungen in das Gehirn wurden Ereignisse berichtet, die das Nervensystem betreffen, wie z. B. Schläfrigkeit (Somnolenz), Sprachstörungen, Lähmungen von Teilen des Körpers (Hemiparese) und Krampfanfälle.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie glauben, derartige Nebenwirkungen zu haben.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Metalyse aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Nicht über 30 °C lagern.

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nachdem Metalyse aufgelöst wurde, kann die Lösung für 24 Stunden bei 2-8 °C und für 8 Stunden bei 30 °C gelagert werden. Ihr Arzt wird jedoch aus mikrobiologischen Gründen die zubereitete Lösung für Injektionszwecke normalerweise sofort anwenden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett/dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Metalyse enthält

- Der Wirkstoff ist Tenecteplase. Eine Durchstechflasche enthält 8.000 Einheiten Tenecteplase. Eine Fertigspritze enthält 8 ml Wasser für Injektionszwecke.
- Die sonstigen Bestandteile sind L-Arginin, Phosphorsäure und Polysorbat 20.
- Das Lösungsmittel für Metalyse ist Wasser für Injektionszwecke.
- Gentamicin kann in Spuren als Rückstand aus dem Herstellungsprozess enthalten sein.

Wie Metalyse aussieht und Inhalt der Packung

Die Faltschachtel enthält eine Durchstechflasche mit gefriergetrocknetem Pulver, eine Fertigspritze mit Lösungsmittel, einen Transfer-Adapter und eine Nadel.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

Hersteller

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Straße 65
D-88397 Biberach/Riss
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

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

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf : +45 39158888

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co
Tel.: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co
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 Ellas A.E.
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

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im{Monat JJJJ}.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Metalyse 10.000 U Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Tenecteplase

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor das Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Metalyse und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Metalyse beachten?
3. Wie ist Metalyse anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Metalyse aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Metalyse und wofür wird es angewendet?

Metalyse ist ein Pulver mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Dies bedeutet, dass jede Packung folgendes enthält:

- 1 Durchstechflasche mit 10.000 U Metalyse Pulver und 1 Fertigspritze mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke

Vor der Anwendung wird das Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) dem Pulver zugegeben, um die Injektionslösung herzustellen.

Metalyse gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Thrombolytika bezeichnet werden. Diese Arzneimittel sind in der Lage, Blutgerinnsel aufzulösen. Tenecteplase ist ein rekombinanter fibrinspezifischer Plasminogen-Aktivator.

Metalyse wird zur Behandlung von Herzinfarkten (innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn) angewendet und dient zur Auflösung von Blutgerinnseln, die sich in den Blutgefäßen des Herzens gebildet haben. Dies hilft den durch einen Infarkt am Herzen entstehenden Schaden abzuwenden und so nachweislich Leben zu retten.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Metalyse beachten?

Ihr Arzt wird Ihnen Metalyse nicht verordnen und verabreichen,

- wenn Sie bereits früher eine plötzliche lebensbedrohliche allergische Reaktion (schwere Überempfindlichkeit) gegen den wirksamen Bestandteil Tenecteplase, Gentamicin (Spurenrückstand aus dem Herstellungsprozess) oder einen der sonstigen Bestandteile von Metalyse hatten. Wird die Behandlung mit Metalyse dennoch als notwendig erachtet, sollte für den Notfall die Ausstattung zur sofortigen Wiederbelebung bereit stehen;
- wenn Sie an einer Krankheit leiden, oder diese kürzlich hatten, die das Blutungsrisiko erhöht, einschließlich:
 - ❖ Blutgerinnungsstörung oder Blutungsneigung
 - ❖ Schlaganfall (zerebrovaskuläres Ereignis)

- ❖ sehr hoher, nicht kontrollierter Blutdruck
 - ❖ Kopfverletzung
 - ❖ schwere Lebererkrankung
 - ❖ Magengeschwür (peptisches Geschwür)
 - ❖ Krampfadern in der Speiseröhre (Ösophagusvarizen)
 - ❖ krankhafte Veränderungen der Blutgefäße (z. B. Aneurysma)
 - ❖ bestimmte Tumoren
 - ❖ Entzündung des Herzbeutels (Perikarditis); Entzündung oder Infektion der Herzklappen (Endocarditis)
 - ❖ Demenz
- wenn Sie Tabletten/Kapseln einnehmen, welche zur Blutverdünnung bestimmt sind, wie z. B. Warfarin oder Kumarin (Antikoagulanzen);
 - wenn Sie an einer Bauchspeicheldrüsenentzündung (Pankreatitis) leiden
 - wenn Sie sich vor kurzem einer größeren Operation, einschließlich einer Gehirn- oder Wirbelsäulenoperation unterziehen mussten;
 - wenn Sie innerhalb der letzten 2 Wochen für länger als 2 Minuten wiederbelebt wurden (Herzdruckmassage).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Ihr Arzt wird bei der Anwendung von Metalyse besonders vorsichtig sein:

- wenn Sie zuvor allergische Reaktionen – und zwar andere als plötzliche lebensbedrohliche allergische Reaktionen (schwere Überempfindlichkeiten) – gegen den Wirkstoff Tenecteplase, Gentamicin (Spurenrückstand aus dem Herstellungsprozess) oder einen der sonstigen Bestandteile von Metalyse hatten (siehe Abschnitt 6: Inhalt der Packung und weitere Informationen);
- wenn Sie einen hohen Blutdruck haben;
- wenn Sie an Durchblutungsstörungen des Gehirns leiden (zerebrovaskuläre Erkrankung);
- wenn Sie innerhalb der letzten 10 Tage eine Blutung im Magen-Darm-Bereich oder im Bereich der Harnwege hatten (dies könnte zu Blut im Stuhl oder Urin führen);
- wenn Sie an einer krankhaften Veränderung der Herzklappen (z. B. Mitralklappenstenose) mit unregelmäßigem Herzschlag (z. B. Vorhofflimmern) leiden;
- wenn Sie innerhalb der vergangenen beiden Tage eine intramuskuläre Injektion erhalten haben;
- wenn Sie älter als 75 Jahre sind;
- wenn Sie weniger als 60 kg wiegen;
- wenn Sie schon früher einmal Metalyse erhalten haben.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Metalyse bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Anwendung von Metalyse zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

3. Wie ist Metalyse anzuwenden?

Ihr Arzt berechnet die Dosis von Metalyse entsprechend Ihrem Körpergewicht anhand des folgenden Schemas:

Körpergewicht (kg)	unter 60	60 bis 70	70 bis 80	80 bis 90	über 90
Metalyse (U)	6.000	7.000	8.000	9.000	10.000

Ihr Arzt wird Ihnen zusätzlich zu Metalyse sobald als möglich nach Beginn der Brustschmerzen Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln geben.

Metalyse wird als Einmal-Injektion in eine Vene durch einen in der Anwendung mit dieser Art Arzneimittel erfahrenen Arzt verabreicht.

Ihr Arzt wird Ihnen Metalyse so rasch als möglich nach Beginn der Brustschmerzen als einmalige Injektion verabreichen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Folgende Nebenwirkungen wurden bei Personen, denen Metalyse verabreicht wurde, festgestellt:

Sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Blutungen

Häufig (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Blutungen an der Injektions- oder Punktionsstelle
- Nasenbluten
- Blutungen im Bereich der Harnwege (Sie können eventuell Blut im Urin feststellen)
- Blutergüsse
- gastrointestinale Blutungen (z. B. Blutungen des Magens oder Darms)

Gelegentlich (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- unregelmäßiger Herzschlag (Reperfusion-Arrhythmien), die manchmal zum Herzstillstand führen können. Herzstillstand kann lebensbedrohlich sein.
- Blutungen in den Bauchraum (retroperitoneale Blutungen)
- Blutungen in das Gehirn (zerebrale Blutungen); als Folge zerebraler oder anderer schwerer Blutungen können Todesfälle oder bleibende Behinderungen auftreten
- Blutungen (Hämorrhagien) im Auge

Selten (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- Blutungen in der Lunge (pulmonale Blutungen)
- Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktoide Reaktionen), z. B. Hautausschlag, Nesselsucht (Urtikaria), Schwierigkeiten beim Atmen (Bronchospasmen)
- Blutungen in die Umgebung des Herzens (Hämoperikard)
- Blutgerinnsel in der Lunge (Lungenembolie) und in den Gefäßen anderer Organe (thrombotische Embolisierung)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Fetterembolie (Gerinnsel, die aus Fett bestehen)
- Übelkeit
- Erbrechen
- erhöhte Körpertemperatur (Fieber)
- Bluttransfusionen als Folge der Blutungen

Wie bei anderen Thrombolytika wurden folgende Ereignisse als Folge des Herzinfarkts und/oder der thrombolytischen Therapie berichtet:

Sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- unregelmäßiger Herzschlag
- Brustschmerzen (Angina pectoris)

Häufig (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- erneute Brustschmerzen /Angina pectoris (erneute Ischämie)
- Herzinfarkt
- Herzinsuffizienz
- Schock aufgrund von Herzinsuffizienz
- Herzbeutelentzündung
- Flüssigkeit in der Lunge (Lungenödem)

Gelegentlich (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Herzstillstand
- Probleme mit Herzklappen oder Herzinnenhaut (Mitralklappeninsuffizienz, Perikarderguss)
- Blutgerinnsel in den Venen (venöse Thrombosen)
- Flüssigkeitsansammlung zwischen Herzbeutel und Herz (Herztamponade)
- Ruptur des Herzmuskels (Myokardruptur)

Selten (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Blutgerinnsel in der Lunge (Lungenembolie)

Diese kardiovaskulären Ereignisse können lebensbedrohlich sein und zum Tod führen.

Im Falle von Blutungen in das Gehirn wurden Ereignisse berichtet, die das Nervensystem betreffen, wie z. B. Schläfrigkeit (Somnolenz), Sprachstörungen, Lähmungen von Teilen des Körpers (Hemiparese) und Krampfanfälle.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie glauben, derartige Nebenwirkungen zu haben.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Metalyse aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Nicht über 30 °C lagern.

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nachdem Metalyse aufgelöst wurde, kann die Lösung für 24 Stunden bei 2-8 °C und für 8 Stunden bei 30 °C gelagert werden. Ihr Arzt wird jedoch aus mikrobiologischen Gründen die zubereitete Lösung für Injektionszwecke normalerweise sofort anwenden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett/dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Metalyse enthält

- Der Wirkstoff ist Tenecteplase. Eine Durchstechflasche enthält 10.000 Einheiten Tenecteplase. Eine Fertigspritze enthält 10 ml Wasser für Injektionszwecke.
- Die sonstigen Bestandteile sind L-Arginin, Phosphorsäure und Polysorbat 20.
- Das Lösungsmittel für Metalyse ist Wasser für Injektionszwecke.
- Gentamicin kann in Spuren als Rückstand aus dem Herstellungsprozess enthalten sein.

Wie Metalyse aussieht und Inhalt der Packung

Die Faltschachtel enthält eine Durchstechflasche mit gefriergetrocknetem Pulver, eine Fertigspritze mit Lösungsmittel, einen Transfer-Adapter und eine Nadel.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

Hersteller

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Straße 65
D-88397 Biberach/Riss
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

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

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf : +45 39158888

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co
Tel.: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.