

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metalyse 8.000 eenheden (40 mg) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Metalyse 10.000 eenheden (50 mg) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Metalyse 8.000 eenheden (40 mg) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 8.000 eenheden (40 mg) tenecteplase.

Elke voorgevulde spuit bevat 8 ml oplosmiddel.

Metalyse 10.000 eenheden (50 mg) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 10.000 eenheden (50 mg) tenecteplase.

Elke voorgevulde spuit bevat 10 ml oplosmiddel.

De gereconstitueerde oplossing bevat 1.000 eenheden (5 mg) tenecteplase per ml.

De sterkte van tenecteplase wordt uitgedrukt in eenheden (E) met behulp van een referentiestandaard, die specifiek is voor tenecteplase en niet vergelijkbaar is met eenheden gebruikt voor andere trombolitica.

Tenecteplase is een fibrinespecifieke plasminogeenactivator geproduceerd in een ovariumcellijn van Chinese hamsters met behulp van recombinante DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Het poeder is wit tot gebroken wit.

Het oplosmiddel is helder en kleurloos.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Metalyse is geïndiceerd bij volwassenen voor de trombolytische behandeling van een vermoeden van myocardinfarct met persisterende ST-elevaties of een recent linkerbundeltakblok, binnen 6 uur na het optreden van de symptomen van een acuut myocardinfarct (AMI).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Metalyse dient te worden voorgeschreven door artsen met ervaring in het toepassen van een trombolytische behandeling en met de faciliteiten om het gebruik te monitoren.

De behandeling met Metalyse dient zo vroeg mogelijk na het optreden van symptomen te worden gestart.

De juiste presentatie van het product met tenecteplase dient zorgvuldig en in overeenstemming met de indicatie te worden gekozen. De presentaties van 40 mg en 50 mg zijn uitsluitend bedoeld voor gebruik bij een acuut myocardinfarct.

Metalyse dient te worden toegediend op basis van lichaamsgewicht, met een maximumdosis van 10.000 eenheden (50 mg tenecteplase). Het volume dat nodig is om de juiste dosis toe te dienen, kan worden berekend op basis van het volgende schema:

Lichaamsgewicht-categorie van patiënt (kg)	Tenecteplase (E)	Tenecteplase (mg)	Overeenkomstig volume van de gereconstitueerde oplossing (ml)
< 60	6.000	30	6
≥ 60 tot < 70	7.000	35	7
≥ 70 tot < 80	8.000	40	8
≥ 80 tot < 90	9.000	45	9
≥ 90	10.000	50	10
Voor details zie rubriek 6.6: Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies			

Ouderen (≥ 75 jaar)

Vanwege het grotere bleedingsrisico dient Metalyse met voorzichtigheid aan ouderen (≥ 75 jaar) te worden toegediend (zie de informatie over bloedingen in rubriek 4.4 en over de STREAM-studie in rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Metalyse bij kinderen (jonger dan 18 jaar) zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Adjuvante therapie

Antitrombotische adjuvante therapie met plaatjesaggregatieremmers en anticoagulantia dient toegepast te worden volgens de huidige relevante behandelingsrichtlijnen voor de behandeling van patiënten met een myocardinfarct met ST-elevatie.

Zie voor coronaire interventie rubriek 4.4.

Ongefractioneerde heparine en enoxaparine zijn gebruikt als antitrombotische adjuvante therapie in klinische studies met Metalyse.

Acetylsalicylzuur dient zo spoedig mogelijk na het optreden van de symptomen gestart te worden en dient levenslang te worden voortgezet, tenzij het gecontra-indiceerd is.

Wijze van toediening

De gereconstitueerde oplossing moet intraveneus worden toegediend en is voor onmiddellijk gebruik. De gereconstitueerde oplossing is een heldere en kleurloze tot lichtgele oplossing.

De benodigde dosis dient als een enkele intraveneuze bolus in ongeveer 10 seconden te worden toegediend.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor gentamicine (een residu uit het productieproces). Indien behandeling met Metalyse toch nodig wordt geacht, moeten, in geval van nood, voorzieningen voor reanimatie onmiddellijk beschikbaar zijn.

Bovendien is Metalyse gecontra-indiceerd in de volgende situaties omdat trombolytische therapie in verband wordt gebracht met een hoger risico op bloedingen:

- Een belangrijke bloedingsstoornis op dit moment of in de afgelopen 6 maanden
- Patiënten die een effectieve behandeling krijgen met orale anticoagulantia, bijvoorbeeld warfarinenatrium, (INR > 1,3) (zie rubriek 4.4, subrubriek 'Bloedingen')
- Elke voorgeschiedenis van beschadiging aan het centrale zenuwstelsel (d.w.z. neoplasma, aneurysma, intracraniale of spinale operatie)
- Bekende hemorragische diathese
- Ernstige, ongecontroleerde hypertensie
- Grote operatie, biopsie van een parenchymaal orgaan of significant trauma in de afgelopen 2 maanden (dit omvat eveneens elk trauma dat in verband wordt gebracht met het huidige AMI)
- Recent hoofd- of schedeltrauma
- Verlengde cardiopulmonale resuscitatie (> 2 minuten) in de afgelopen 2 weken
- Acute pericarditis en/of subacute bacteriële endocarditis
- Acute pancreatitis
- Ernstige leverfunctiestoornis, met inbegrip van leverfalen, cirrose, portale hypertensie (oesofagusvarices) en actieve hepatitis
- Actief ulcus pepticum
- Arterieel aneurysma en bekende arteriële/veneuze misvormingen
- Neoplasma met verhoogde kans op bloedingen
- Elke bekende voorgeschiedenis van een beroerte als gevolg van een bloeding of met een onbekende oorzaak
- Bekende voorgeschiedenis van een ischemische beroerte of een transiënte ischemische aanval (TIA) in de voorgaande 6 maanden
- Dementie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Coronaire interventie

Indien primaire percutane coronaire interventie (PCI) gepland staat volgens de huidige relevante behandelingsrichtlijnen, dan mag tenecteplase niet gegeven worden (zie rubriek 5.1 ASSENT-4-studie).

Patiënten die niet binnen het uur, zoals aanbevolen in richtlijnen, primaire PCI kunnen ondergaan en tenecteplase krijgen als primaire coronaire rekanalisatiebehandeling, moeten zonder vertraging worden overgebracht naar een instelling waar coronaire interventies kunnen worden uitgevoerd, voor angiografie en tijdige adjuvante coronaire interventie binnen 6-24 uur of eerder, als dit medisch noodzakelijk is (zie rubriek 5.1 STREAM-studie).

Bloedingen

De meest gebruikelijke complicatie die men gedurende behandeling met tenecteplase tegenkomt, is een bloeding. Het gelijktijdige gebruik van antistolling met heparine kan bijdragen aan de bloeding. Omdat fibrine tijdens de behandeling met tenecteplase gelyseerd wordt, kan een bloeding op de recente prikplaats optreden. Daarom vereist trombolytische therapie de nodige aandacht op alle mogelijke plaatsen waar bloedingen kunnen optreden (met inbegrip van plaatsen waar katheters worden ingebracht, arteriële en veneuze prikplaatsen, laesies en naaldprikplaatsen). Het gebruik van rigide katheters, evenals intramusculaire injecties en niet-essentiële behandeling van de patiënt dienen gedurende de behandeling met tenecteplase te worden vermeden.

Het meest frequent is hemorragie op de injectieplaats, en incidenteel zijn urogenitale en tandvleesbloedingen waargenomen.

Mochten ernstige bloedingen voorkomen, in het bijzonder cerebrale hemorragie, dan dient de gelijktijdige toediening van heparine onmiddellijk te worden gestaakt. Toediening van protamine dient te worden overwogen als heparine werd toegediend binnen 4 uur vóór de aanvang van de bloeding. Bij de enkele patiënten die niet op deze conservatieve methoden reageren, kan weloverwogen gebruik van transfusieproducten aangewezen zijn. Transfusie van cryoprecipitaat, vers ingevroren plasma en bloedplaatjes dient te worden overwogen met een klinische herevaluatie en herevaluatie met laboratoriumonderzoek na iedere toediening. Bij infusie van cryoprecipitaat is de gewenste streefwaarde voor de fibrinogeenspiegel 1 g/l. Als laatste alternatief zijn antifibrinolytica beschikbaar. In de volgende gevallen kunnen de risico's van behandeling met tenecteplase toenemen en dienen deze afgewogen te worden tegen de verwachte voordelen:

- Systolische bloeddruk > 160 mmHg, zie rubriek 4.3
- Cerebrovasculaire aandoening
- Recente gastro-intestinale of urogenitale bloeding (in de afgelopen 10 dagen)
- Hoge waarschijnlijkheid van een trombus in de linkerharthelft, bijvoorbeeld mitralisstenose met atriumfibrilleren
- Elke bekende, recente (in de afgelopen 2 dagen) intramusculaire injectie
- Gevorderde leeftijd, d.w.z. patiënten ouder dan 75 jaar
- Laag lichaamsgewicht < 60 kg
- Patiënten die orale anticoagulantia krijgen: het gebruik van Metalyse kan worden overwogen indien de toediening of de tijd sinds de laatste inname van de antistollingsmedicatie residuale werkzaamheid onwaarschijnlijk maakt en als de aangewezen test(s) op de antistollingswerking van het (de) betreffende product(en) geen klinisch relevante werking op het stollingssysteem laat/laten zien (bijvoorbeeld $INR \leq 1,3$ voor vitamine K-antagonisten of uitslag(en) van (een) andere relevante test(s) voor andere orale anticoagulantia binnen de respectieve bovengrens van normaal).

Aritmieën

Coronaire trombolysen kan leiden tot aritmieën die in verband worden gebracht met reperfusie. Reperfusiearitmieën kunnen leiden tot hartstilstand, kunnen levensbedreigend zijn en conventionele antiaritmische therapie kan nodig zijn. Er wordt aangeraden dat therapie met antiaritmica voor bradycardie en/of ventriculaire tachyarritmieën (pacemaker, defibrillator) beschikbaar is als tenecteplase wordt toegediend.

GPIIb/IIIa-antagonisten

Het gelijktijdig gebruik van GPIIb/IIIa-antagonisten verhoogt het bloedingsrisico.

Overgevoeligheid/Herhaalde toedieningen

Er is geen langdurige antilichaamvorming tegen het tenecteplasemolecuul waargenomen na behandeling. Er is echter geen systematische ervaring met het herhaald toedienen van tenecteplase. Voorzichtigheid is geboden indien tenecteplase aan personen wordt toegediend met een bekende overgevoeligheid (anders dan anafylactische reactie) voor de werkzame stof, voor een van de hulpstoffen of voor gentamicine (een residu uit het productieproces). Mocht er een anafylactoïde reactie optreden, dan dient de injectie onmiddellijk te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gestart. Tenecteplase dient in elk geval niet opnieuw te worden toegediend voordat de hemostatische factoren zoals fibrinogeen, plasminogeen en alfa2-antiplasminen zijn beoordeeld.

Pediatrische patiënten

Het gebruik van Metalyse bij kinderen (jonger dan 18 jaar) wordt wegens het ontbreken van gegevens over de veiligheid en werkzaamheid ontraden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen formeel onderzoek naar interacties met tenecteplase en andere algemeen toegediende geneesmiddelen uitgevoerd bij patiënten met AMI. Echter, de analyse van gegevens van meer dan 12.000 patiënten behandeld gedurende fase I, II en III vertoonde geen klinisch relevante interacties met algemeen gebruikte geneesmiddelen bij patiënten met AMI en geneesmiddelen die gelijktijdig worden gebruikt met tenecteplase.

Geneesmiddelen die de stolling/bloedplaatjesfunctie beïnvloeden

Geneesmiddelen die de stolling beïnvloeden of die de bloedplaatjesfunctie veranderen (bijvoorbeeld ticlopidine, clopidogrel, LMWH), kunnen het risico op bloedingen vóór, tijdens of na therapie met tenecteplase verhogen.

Het gelijktijdig gebruik van GPIIb/IIIa-antagonisten verhoogt het bloedingsrisico.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Metalyse bij zwangere vrouwen. Niet-klinische gegevens die voor tenecteplase zijn verkregen, hebben bloedingen met secundaire mortaliteit van moederdieren laten zien als gevolg van de bekende farmacologische werking van de werkzame stof, en in enkele gevallen zijn abortus en resorptie van de foetus opgetreden (deze effecten zijn uitsluitend bij herhaalde toediening waargenomen). Tenecteplase wordt niet teratogeen geacht (zie rubriek 5.3).

Het voordeel van behandeling moet worden afgewogen tegen de potentiële risico's in geval van een myocardinfarct tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tenecteplase in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer Metalyse wordt toegediend aan een vrouw die borstvoeding geeft en er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt in de eerste 24 uur na toediening van Metalyse.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens en ook geen niet-klinische studies betreffende de vruchtbaarheid beschikbaar voor tenecteplase (Metalyse).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Hemorragie is een zeer vaak voorkomende bijwerking die in verband wordt gebracht met het gebruik van tenecteplase. Het type hemorragie is voornamelijk oppervlakkig op de injectieplaats. Ecchymose wordt gewoonlijk waargenomen, maar vereist meestal geen specifieke actie. Sterfte en permanente invaliditeit zijn gerapporteerd bij patiënten die een cerebrovasculair accident (CVA) (inclusief intracranieële bloedingen) en andere ernstige voorvallen met bloedingen hebben doorgemaakt.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De hieronder genoemde bijwerkingen worden geclassificeerd naar frequentie en systeem/orgaanklasse. Frequentiegroeperingen worden bepaald aan de hand van de volgende verdeling: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 toont de frequentie van bijwerkingen.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden	Anafylactische reactie (inclusief rash, urticaria, bronchospasmen, larynxoedeem)
Zenuwstelselaandoeningen	
Soms	Intracranieële bloeding (zoals cerebrale bloeding, cerebraal hematoom, hemorragische beroerte, hemorragische transformatie ten gevolge van een beroerte, intracraniaal hematoom, subarachnoïdale bloeding) inclusief verwante symptomen als somnolentie, afasie, hemiparese, convulsie
Oogaandoeningen	
Soms	Oogbloeding
Hartaandoeningen	
Soms	Reperfusiearitmieën (zoals asystole, versneld idioventriculaire ritmie, aritmie, extrasystoles, atriumfibrilleren, atrioventriculair blok eerstegraads tot atrioventriculair blok volledig, bradycardie, tachycardie, ventriculaire aritmie, ventrikelfibrilleren, ventriculaire tachycardie) treden tijdelijk op, in nauwe samenhang met de behandeling met tenecteplase.
Zelden	Pericardhemorragie
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak	Bloedingen
Zelden	Embolie (trombo-embolie)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	Bloedneus
Zelden	Longbloeding
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Gastro-intestinale bloeding (zoals maagbloeding, maagulcusbloeding, rectale bloeding, bloedbraken, melaena, mondbloeding)
Soms	Retroperitoneale bloedingen (zoals retroperitoneaal hematoom)
Niet bekend	Nausea, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Ecchymose
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	Urogenitale bloeding (zoals hematurie, urinewegbloeding)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Injectieplaatsbloeding, bloeding op de plaats van een punctie
Onderzoeken	
Zelden	Bloeddruk verlaagd
Niet bekend	Lichaamstemperatuur verhoogd
Letsels, intoxicaties en verrichtingencomplicaties	
Niet bekend	Vetembolie, wat kan leiden tot de bijbehorende gevolgen in de betrokken organen

Zoals ook bij andere trombolytische middelen, zijn de volgende bijwerkingen gemeld als gevolg van een myocardinfarct en/of trombolytische behandeling:

- zeer vaak: hypotensie, hartslag- en ritmestoornissen, angina pectoris
- vaak: terugkerende ischemie, hartfalen, myocardinfarct, cardiogene shock, pericarditis, pulmonaal oedeem
- soms: hartstilstand, mitralisklepinsufficiëntie, pericardeffusie, veneuze trombose, harttamponnade, myocardruptuur
- zelden: longembolie

Deze cardiovasculaire bijwerkingen kunnen levensbedreigend zijn en kunnen leiden tot de dood.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V*](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

Bij een overdosering kan er een verhoogd risico op bloedingen zijn.

Therapie

In het geval van een ernstige, langdurige bloeding, kan substitutietherapie (plasma, bloedplaatjes) worden overwogen; zie ook rubriek 4.4.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antitrombotica, enzymen; ATC-code: B01A D11

Werkingsmechanisme

Tenecteplase is een recombinant fibrinespecifieke plasminogeenactivator die is afgeleid van het natuurlijke t-PA door modificaties op drie plaatsen in de eiwitstructuur. Het bindt aan de fibrinecomponent van de trombus (bloedprop) en zet selectief trombusgebonden plasminogeen om in plasmine, dat de fibrinematrix van de trombus afbreekt. Tenecteplase heeft een hogere fibrinespecificiteit en betere weerstand tegen inactivatie door zijn endogene remmer (PAI-1) in vergelijking tot het natuurlijke t-PA.

Farmacodynamische effecten

Na toediening van tenecteplase zijn een dosisafhankelijke verbruik van alfa2-antiplasmine (de vloeibare-faseremmer van plasmine) en daaruit volgend een toename van de spiegels van de systemische plasmineaanmaak waargenomen. Deze waarneming is in overeenstemming met het bedoelde effect van plasminogeenactivatie. In vergelijkende onderzoeken werd minder dan 15% reductie in fibrinogeen en minder dan 25% reductie in plasminogeen waargenomen bij proefpersonen behandeld met de maximumdosis van tenecteplase (10.000 E, overeenkomend met 50 mg), terwijl alteplase een afname van ongeveer 50% in fibrinogeen- en plasminogeenspiegels veroorzaakte. Er was geen klinisch relevante antilichaamvorming waarneembaar na 30 dagen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Gegevens m.b.t. doorgankelijkheid uit fase I en II angiografische onderzoeken wijzen erop dat tenecteplase, toegediend in een enkele intraveneuze bolus, effectief is in het oplossen van bloedproppen in de geïnfarcteerde slagader van proefpersonen met een AMI. Dit effect is dosisgerelateerd.

ASSENT-2

Een grootschalige mortaliteitsstudie (ASSENT-2) bij ongeveer 17.000 patiënten toonde aan dat tenecteplase therapeutisch equivalent is aan alteplase in het doen afnemen van de mortaliteit (6,2% voor beide behandelingen, na 30 dagen, bovengrens van de 95%-BI voor relatieve risicoverhouding 1,124) en dat het gebruik van tenecteplase gepaard gaat met een significant lagere incidentie van niet-intracraniale bloedingen (26,4% versus 28,9%; $p = 0,0003$). Dit vertaalt zich in een significant lagere behoefte aan transfusies (4,3% versus 5,5%; $p = 0,0002$). Intracraniale bloeding trad met een frequentie van 0,93% versus 0,94% op voor respectievelijk tenecteplase en alteplase.

Coronaire doorgankelijkheid en beperkte klinische uitkomstgegevens lieten zien dat AMI-patiënten succesvol zijn behandeld na 6 uur na het optreden van symptomen.

ASSENT-4

De ASSENT-4 PCI studie was opgezet om aan te tonen of bij 4.000 patiënten met grote myocardinfarcten voorbehandeling met een volledige dosis tenecteplase en gelijktijdig een enkelvoudige bolus ongefractioneerde heparine tot 4.000 I.E. toegediend voorafgaande aan primaire PCI binnen 60 tot 180 minuten, zou leiden tot betere resultaten dan primaire PCI alleen. Het onderzoek werd vroegtijdig beëindigd met 1.667 gerandomiseerde patiënten vanwege een numeriek hogere mortaliteit in de met tenecteplase voorbehandelde PCI-groep. Het optreden van het primaire eindpunt, een samenstelling van overlijden, cardiogene shock of congestief hartfalen binnen 90 dagen, was significant hoger in de groep die het onderzochte regime van tenecteplase gevolgd door routine PCI kreeg: 18,6% (151/810) in vergelijking met 13,4% (110/819) in de groep die alleen PCI kreeg, $p = 0,0045$. Dit significante verschil tussen beide groepen in het primaire eindpunt na 90 dagen was al in het ziekenhuis aanwezig en na 30 dagen.

Numeriek gezien waren alle componenten van het klinisch samengestelde eindpunt in het voordeel van het regime met alleen PCI: overlijden: 6,7% versus 4,9% $p = 0,14$; cardiogene shock: 6,3% versus 4,8% $p = 0,19$; congestief hartfalen: 12,0% versus 9,2% $p = 0,06$ respectievelijk. De secundaire eindpunten re-infarct en herhaalde revascularisatie van het te behandelen bloedvat waren significant verhoogd in de met tenecteplase voorbehandelde groep: re-infarct: 6,1% versus 3,7% $p = 0,0279$; herhaalde revascularisatie van het te behandelen bloedvat: 6,6% versus 3,4% $p = 0,0041$.

De volgende bijwerkingen kwamen vaker voor met tenecteplase voorafgaand aan PCI: intracraniale bloeding: 1% versus 0% $p = 0,0037$; beroerte: 1,8% versus 0% $p < 0,0001$; grote bloedingen: 5,6% versus 4,4% $p = 0,3118$; kleine bloedingen: 25,3% versus 19,0% $p = 0,0021$; bloedtransfusies: 6,2% versus 4,2% $p = 0,0873$; abrupte bloedvatafsluiting: 1,9% versus 0,1% $p = 0,0001$.

STREAM-studie

De STREAM-studie was opgezet om de werkzaamheid en veiligheid te evalueren van een farmaco-invasieve strategie versus een strategie van standaard primaire PCI bij patiënten met een acuut myocardinfarct met ST-elevatie binnen 3 uur na het begin van de symptomen die niet binnen één uur na het eerste medische contact primaire PCI konden ondergaan. De farmaco-invasieve strategie bestond uit vroege fibrinolytische behandeling met tenecteplasebolus en aanvullende plaatjesaggregatieremmers en antistollingsbehandeling, gevolgd door angiografie binnen 6-24 uur of een coronaire 'rescue'-interventie.

De studiepopulatie bestond uit 1.892 patiënten, gerandomiseerd door middel van een interactieve spraakherkenning. Het primaire eindpunt, een samenstelling van overlijden, cardiogene shock of congestief hartfalen of re-infarct binnen 30 dagen, werd bij 12,4% (116/939) van de patiënten in de farmaco-invasieve arm gezien versus 14,3% (135/943) van de patiënten in de primaire PCI-arm (relatief risico 0,86 (0,68-1,09)).

De afzonderlijke componenten van het primaire samengestelde eindpunt voor de farmaco-invasieve strategie versus primaire PCI werden respectievelijk met de volgende frequenties gezien:

	Farmaco-invasief (n = 944)	Primaire PCI (n = 948)	p
Samenstelling van overlijden, shock, congestief hartfalen, re-infarct	116/939 (12,4%)	135/943 (14,3%)	0,21
Mortaliteit door alle oorzaken	43/939 (4,6%)	42/946 (4,4%)	0,88
Cardiogene shock	41/939 (4,4%)	56/944 (5,9%)	0,13
Congestief hartfalen	57/939 (6,1%)	72/943 (7,6%)	0,18
Re-infarct	23/938 (2,5%)	21/944 (2,2%)	0,74
Cardiale mortaliteit	31/939 (3,3%)	32/946 (3,4%)	0,92

De waargenomen incidentie van ernstige en niet-ernstige non-ICH-bloedingen was in beide groepen vergelijkbaar:

	Farmaco-invasief (n = 944)	Primaire PCI (n = 948)	p
Ernstige niet-intracraniale bloeding	61/939 (6,5%)	45/944 (4,8%)	0,11
Niet-ernstige niet-intracraniale bloeding	205/939 (21,8%)	191/944 (20,2%)	0,40

De incidentie van alle beroertes en intracraniale bloeding

	Farmaco-invasief (n = 944)	Primaire PCI (n = 948)	p
Totaal aantal beroertes (alle typen)	15/939 (1,6%)	5/946 (0,5%)	0,03*
Intracraniale bloeding	9/939 (0,96%)	2/946 (0,21%)	0,04**
Intracraniale bloeding na protocolwijziging tot de halve dosis bij patiënten ≥ 75 jaar	4/747 (0,5%)	2/758 (0,3%)	0,45

* De incidenties waren in beide groepen conform de verwachting bij STEMI-patiënten die met fibrinolytica of primaire PCI worden behandeld (zoals in eerdere studies werd gezien).

** De incidentie was in de farmaco-invasieve groep volgens de verwachting voor fibrinolyse met tenecteplase (zoals in eerdere studies werd gezien).

Nadat de tenecteplasedosis bij patiënten ≥ 75 jaar met de helft was verlaagd, zijn geen intracraniale bloedingen meer opgetreden (0 van de 97 patiënten) (95%-BI: 0,0-3,7) versus 8,1% (3 van de 37 patiënten) (95%-BI: 1,7-21,9) vóór de dosisverlaging. De grenzen van het betrouwbaarheidsinterval van de waargenomen incidenties voor en na de dosisverlaging overlappen elkaar.

Bij patiënten ≥ 75 jaar was de waargenomen incidentie van het samengestelde primaire werkzaamheidseindpunt voor de farmaco-invasieve strategie en primaire PCI als volgt: vóór de dosisverlaging 11/37 (29,7%) (95%-BI: 15,9-47,0) versus 10/32 (31,3%) (95%-BI: 16,1-50,0), na de dosisverlaging: 25/97 (25,8%) (95%-BI: 17,4-35,7) versus 25/88 (24,8%) (95%-BI: 19,3-39,0). In beide groepen zijn de grenzen van het betrouwbaarheidsinterval van de waargenomen incidenties voor en na de dosisverlaging overlappend.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie en distributie

Tenecteplase is een intraveneus toegediend, recombinant eiwit dat het plasminogeen activeert. Na intraveneuze toediening van een tenecteplasebolus van 30 mg bij patiënten met een acuut myocardinfarct was de initiële geschatte plasmaconcentratie van tenecteplase $6,45 \pm 3,60 \mu\text{g/ml}$ (gemiddeld $\pm$ SD). De distributiefase maakt $31\% \pm 22\%$ tot $69\% \pm 15\%$ (gemiddeld $\pm$ SD) uit van de totale AUC na toediening van doses die variëren van 5 tot 50 mg.

Gegevens over weefseldistributie zijn verkregen uit studies met radioactief gelabeld tenecteplase bij ratten. De lever was het belangrijkste orgaan waarnaar tenecteplase werd gedistribueerd. Het is niet bekend of en in welke mate tenecteplase bindt aan plasma-eiwitten bij mensen. De gemiddelde verblijfstijd (MRT) in het lichaam is ongeveer 1 uur, terwijl het gemiddelde ($\pm$ SD) distributievolume in 'steady state' (Vss) varieerde van $6,3 \pm 2 \text{ l}$ tot $15 \pm 7 \text{ l}$.

Biotransformatie

Tenecteplase wordt uit de bloedsomloop geklaard door binding aan specifieke receptoren in de lever gevolgd door katabolisatie tot kleine peptiden. De binding aan receptoren in de lever is echter gereduceerd in vergelijking met het natuurlijke t-PA, resulterend in een verlengde halfwaardetijd.

Eliminatie

Na een enkele, intraveneuze bolusinjectie van tenecteplase bij patiënten met acuut myocardinfarct, vertoont tenecteplaseantigeen bifasische eliminatie uit plasma. Er is geen dosisafhankelijkheid van de tenecteplaseklaring in het therapeutische dosisbereik. De initiële, dominante halfwaardetijd is $24 \pm 5,5$ (gemiddelde $\pm$ SD) min., wat 5 keer langer is dan natuurlijk t-PA. De terminale halfwaardetijd is 129 ± 87 min., en de plasmaklaring is $119 \pm 49 \text{ ml/min}$.

Toename van het lichaamsgewicht resulteerde in een matige toename van de tenecteplaseklaring en toename van de leeftijd resulteerde in een geringe afname van de klaring. In het algemeen vertonen vrouwen een lagere klaring dan mannen, maar dit kan worden verklaard door het algemeen lagere lichaamsgewicht van vrouwen.

Lineariteit/non-lineariteit

De analyse van dosislineariteit op basis van de AUC duidde erop dat de farmacokinetiek van tenecteplase niet lineair is in het dosisbereik dat is onderzocht, d.w.z. 5 tot 50 mg.

Nier- en leverfunctiestoornis

Omdat tenecteplase via de lever wordt geëlimineerd, is het niet waarschijnlijk dat nierfunctiestoornis invloed op de farmacokinetiek zal hebben. Dit wordt ook ondersteund door gegevens van dieren. Bij mensen is het effect van nier- en leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van tenecteplase echter niet specifiek onderzocht. Daarom wordt geen advies gegeven met betrekking tot de aanpassing van de tenecteplasedosis bij patiënten met lever- en ernstige nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toediening van een enkele intraveneuze dosis bij ratten, konijnen en honden resulteerde alleen in dosisafhankelijke en reversibele veranderingen van de stollingsparameters met plaatselijke hemorragie op de injectieplaats, die werd beschouwd als een gevolg van het farmacodynamische effect van tenecteplase. Toxiciteitsonderzoeken na herhaalde dosering bij ratten en honden bevestigden de hierboven genoemde observaties, maar de studieduur werd beperkt tot twee weken door antilichaamvorming tegen het humane eiwit tenecteplase, wat resulteerde in anafylaxie.

Veiligheidsfarmacologiegegevens in cynomolgusapen toonde een verlaging van de bloeddruk gevolgd door veranderingen in het ECG, maar deze kwamen voor bij blootstellingen die aanzienlijk hoger waren dan de klinische blootstelling.

Met betrekking tot de indicatie en de toediening van een enkele dosis bij mensen, was het testen van de reproductietoxiciteit beperkt tot een embryotoxiciteitsstudie bij konijnen, als een gevoelige soort. Tenecteplase induceerde sterfte van de gehele toom gedurende de mid-embryonale periode. Als tenecteplase was toegediend gedurende de mid- of late embryonale periode vertoonden moederdieren vaginale bloedingen op de dag na de eerste dosis. Secundaire sterfte werd 1-2 dagen later waargenomen. Gegevens over de foetale periode zijn niet beschikbaar.

Mutageniteit en carcinogeniteit worden niet verwacht bij deze klasse van recombinant eiwitten. Het testen van de genotoxiciteit en carcinogeniteit was niet nodig.

Er werd geen lokale irritatie van de bloedvaten gezien na intraveneuze, intra-arteriële of paraveneuze toediening van de uiteindelijke formulering van tenecteplase.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Arginine
Geconcentreerd fosforzuur
Polysorbaat 20
Residu uit het productieproces: gentamicine

Oplosmiddel

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Metalyse is onverenigbaar met glucose-infusieoplossingen.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid van de ongeopende verpakking

3 jaar

Gereconstitueerde oplossing

Chemische en fysische stabiliteit na reconstitutie is aangetoond gedurende 24 uur bij 2-8 °C en 8 uur bij 30 °C.

Vanuit een microbiologisch standpunt dient de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de opslagtijden en de condities vóór gebruik. Deze condities zouden normaliter niet langer mogen zijn dan 24 uur bij 2-8 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C. De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Metalyse 8.000 eenheden (40 mg) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

20 ml glazen injectieflacon type I, met een gecoate (B2-42) grijze rubberen stop en een flip-off dop, gevuld met poeder voor oplossing voor injectie. Elke injectieflacon bevat 40 mg tenecteplase.

10 ml plastic voorgevulde spuit met 8 ml oplosmiddel.

Steriele injectieflacon-adapter.

Metalyse 10.000 eenheden (50 mg) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

20 ml glazen injectieflacon type I, met een gecoate (B2-42) grijze rubberen stop en een flip-off dop, gevuld met poeder voor oplossing voor injectie. Elke injectieflacon bevat 50 mg tenecteplase.

10 ml plastic voorgevulde spuit met 10 ml oplosmiddel.

Steriele injectieflacon-adapter.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Metalyse dient te worden gereconstitueerd door toevoeging van het volledige volume oplosmiddel uit de voorgevulde spuit in de injectieflacon die het poeder voor oplossing voor injectie bevat.

1. Verzeker uzelf dat de juiste injectieflacongrootte wordt gekozen aan de hand van het lichaamsgewicht van de patiënt.

Lichaamsgewichtscategorie van patiënt (kg)	Volume van de gereconstitueerde oplossing (ml)	Tenecteplase (E)	Tenecteplase (mg)
< 60	6	6.000	30
≥ 60 tot < 70	7	7.000	35
≥ 70 tot < 80	8	8.000	40
≥ 80 tot < 90	9	9.000	45
≥ 90	10	10.000	50

2. Controleer of de dop van de injectieflacon nog intact is.
3. Verwijder de flip-off dop van de injectieflacon.
4. Open de bovenkant van de injectieflacon-adapter. Verwijder de dop van de voorgevulde spuit met het oplosmiddel. Schroef vervolgens onmiddellijk de voorgevulde spuit stevig op de injectieflacon-adapter en doorboor de stop van de injectieflacon in het midden met de scherpe punt van de injectieflacon-adapter.
5. Voeg het oplosmiddel toe aan de injectieflacon door de zuiger van de spuit langzaam in te drukken, om schuimvorming te voorkomen.
6. Houd de spuit aan de injectieflacon-adapter bevestigd en reconstitueer door voorzichtig te zwenken.
7. De gereconstitueerde oplossing voor injectie resulteert in een kleurloze tot lichtgele, heldere oplossing. Alleen een heldere oplossing zonder deeltjes dient te worden gebruikt.
8. Draai, direct vóór toediening van de oplossing, de injectieflacon met de nog steeds bevestigde spuit om, zodat de spuit onder de injectieflacon zit.
9. Breng het juiste volume van de gereconstitueerde oplossing Metalyse over in de spuit, gebaseerd op het gewicht van de patiënt.
10. Schroef de spuit los van de injectieflacon-adapter.

11. Een reeds bestaande intraveneuze lijn mag worden gebruikt voor de toediening van Metalyse, maar alleen als deze natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing bevat. Er mag geen ander geneesmiddel worden toegevoegd aan de injectieoplossing.
12. Metalyse moet intraveneus in ongeveer 10 seconden worden toegediend aan de patiënt. Het dient niet te worden toegediend in een lijn die glucose bevat, aangezien Metalyse onverenigbaar is met glucoseoplossing.
13. De lijn dient na injectie van Metalyse te worden doorgespoeld voor een goede afgifte.
14. Elke ongebruikte gereconstitueerde oplossing dient te worden weggegooid.

Het reconstitueren kan tevens met een naald in plaats van met de bijgevoegde flaconadapter uitgevoerd worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Metalyse 8.000 eenheden (40 mg) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

EU/1/00/169/005

Metalyse 10.000 eenheden (50 mg) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

EU/1/00/169/006

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 februari 2001

Datum van laatste verlenging: 23 februari 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metalyse 5.000 eenheden (25 mg) poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Metalyse 5.000 eenheden (25 mg) poeder voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 5.000 eenheden (25 mg) tenecteplase.

De gereconstitueerde oplossing bevat 1.000 eenheden (5 mg) tenecteplase per ml.

De sterkte van tenecteplase wordt uitgedrukt in eenheden (E) met behulp van een referentiestandaard, die specifiek is voor tenecteplase en niet vergelijkbaar is met eenheden gebruikt voor andere trombolytica.

Tenecteplase is een fibrinespecifieke plasminogeenactivator geproduceerd in een ovariumcellijn van Chinese hamsters met behulp van recombinante DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie.

Het poeder is wit tot gebroken wit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Metalyse is geïndiceerd bij volwassenen voor de trombolytische behandeling van een acute ischemische beroerte (AIS) binnen 4,5 uur na voor het laatst zonder uitvalsverschijnselen te zijn gezien en na uitsluiting van een intracranieële bloeding.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Metalyse moet worden voorgeschreven door artsen met ervaring in neurovasculaire zorg en het toepassen van een trombolytische behandeling, met de faciliteiten om het gebruik te monitoren; zie rubriek 4.4.

De behandeling met Metalyse moet zo vroeg mogelijk en niet later dan 4,5 uur na voor het laatst zonder uitvalsverschijnselen te zijn gezien en na uitsluiting van een intracranieële bloeding door middel van geschikte beeldvormingstechnieken worden gestart; zie rubriek 4.4. Het behandel-effect is tijdgebonden; een vroegere behandeling vergroot daarom de kans op een gunstige uitkomst.

De juiste presentatie van het product met tenecteplase dient zorgvuldig en in overeenstemming met de indicatie te worden gekozen. De presentatie van 25 mg tenecteplase is uitsluitend bedoeld voor gebruik bij acute ischemische beroerte.

Metalyse dient te worden toegediend op basis van lichaamsgewicht, met een maximale enkele dosis van 5.000 eenheden (25 mg tenecteplase) voor de indicatie van acute ischemische beroerte. Vanwege de beperkte beschikbaarheid van gegevens moet het voordeel ten opzichte van het risico van behandeling met tenecteplase zorgvuldig worden geëvalueerd bij patiënten die 50 kg of minder wegen. Het volume dat nodig is om de juiste totale dosis toe te dienen, kan worden berekend op basis van het volgende schema:

Lichaamsgewichtscategorie van patiënt (kg)	Tenecteplase (E)	Tenecteplase (mg)	Overeenkomstig volume van de gereconstitueerde oplossing (ml)
< 60	3.000	15,0	3,0
≥ 60 tot < 70	3.500	17,5	3,5
≥ 70 tot < 80	4.000	20,0	4,0
≥ 80 tot < 90	4.500	22,5	4,5
≥ 90	5.000	25,0	5,0
Voor details zie rubriek 6.6: Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies			

Ouderen (> 80 jaar)

Vanwege het grotere bloedingsrisico dient Metalyse met voorzichtigheid aan ouderen (> 80 jaar) te worden toegediend (zie de informatie over bloedingen in rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Metalyse bij kinderen jonger dan 18 jaar oud zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Adjuvante therapie

De veiligheid en werkzaamheid van dit regime met gelijktijdige toediening van heparine of plaatjesaggregatierepressoren, zoals acetylsalicylzuur, gedurende de eerste 24 uur na behandeling met Metalyse zijn onvoldoende onderzocht. Vanwege een verhoogd risico op bloeding moet daarom toediening van intraveneuze heparine of plaatjesaggregatierepressoren, zoals acetylsalicylzuur, worden vermeden in de eerste 24 uur na behandeling met Metalyse.

Indien heparine vereist is voor andere indicaties, mag de dosis niet hoger zijn dan 10.000 I.E. per dag, subcutaan toegediend.

Wijze van toediening

De gereconstitueerde oplossing moet intraveneus worden toegediend en is voor onmiddellijk gebruik. De gereconstitueerde oplossing is een heldere en kleurloze tot lichtgele oplossing.

De benodigde dosis dient als een enkele intraveneuze bolus in ongeveer 5 tot 10 seconden te worden toegediend.

Injectieflacons van 40 mg of 50 mg tenecteplase zijn niet bedoeld voor gebruik bij acute ischemische beroerte. Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor gentamicine (een residu uit het productieproces).

Bovendien is Metalyse gecontra-indiceerd in de volgende situaties omdat trombolytische therapie in verband wordt gebracht met een hoger risico op bloedingen:

- Een belangrijke bloedingsstoornis op dit moment of in de afgelopen 6 maanden
- Patiënten met effectieve antistolling (bijvoorbeeld INR > 1,3) (zie rubriek 4.4, subrubriek 'Bloedingen')
- Voorgeschiedenis van, of verdenking op, een intracraniale bloeding
- Symptomen die duiden op subarachnoïdale bloeding, zelfs als de CT-scan normaal is
- Ernstige beroerte, klinisch beoordeeld (bijv. NIHSS > 25) en/of door middel van geschikte beeldvormingstechnieken
- Acute ischemische beroerte zonder invaliderende neurologische uitvalsverschijnselen, of waarbij de symptomen snel verbeteren vóór de start van de injectie
- Elke voorgeschiedenis van beschadiging aan het centrale zenuwstelsel (d.w.z. neoplasma, aneurysma, intracraniale of spinale operatie)
- Bekende hemorragische diathese
- Ernstige, ongecontroleerde arteriële hypertensie
- Grote operatie, biopsie van een parenchymaal orgaan of significant trauma in de afgelopen 2 maanden
- Recent hoofd- of schedeltrauma
- Verlengde cardiopulmonale resuscitatie (> 2 minuten) in de afgelopen 2 weken
- Acute pericarditis en/of subacute bacteriële endocarditis
- Acute pancreatitis
- Ernstige leverfunctiestoornis, met inbegrip van leverfalen, cirrose, portale hypertensie (oesofagusvarices) en actieve hepatitis
- Actief ulcus pepticum
- Arterieel aneurysma en bekende arteriële/veneuze misvormingen
- Neoplasma met verhoogde kans op bloedingen
- Symptomen van een ischemische aanval die meer dan 4,5 uur vóór de injectie begonnen zijn of symptomen waarvan de begintijd onbekend is en mogelijk langer dan 4,5 uur geleden kan zijn
- Epileptische aanval bij het begin van de beroerte
- Toediening van heparine in de voorafgaande 48 uur en een tromboplastinetijd die de bovengrens van de laboratoriumreferentiewaarden overschrijdt
- Patiënten met een voorgeschiedenis van eerdere beroerte en gelijktijdige diabetes
- Eerdere beroerte in de laatste 3 maanden
- Bloedplaatjestelling lager dan $100.000/\text{mm}^3$
- Systolische bloeddruk (BD) > 185 mmHg of diastolische BD > 110 mmHg, of wanneer agressieve behandeling (intraveneuze medicamenteuze behandeling) noodzakelijk is om de BD tot deze grenzen te verlagen
- Bloedglucose < 50 mg/dl of > 400 mg/dl (< 2,8 mM of > 22,2 mM)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Trombolytische behandeling vereist adequate monitoring. Metalyse mag uitsluitend worden gebruikt met betrokkenheid en follow-up van artsen die opgeleid zijn in en ervaring hebben met neurovasculaire zorg en het toepassen van trombolytische behandelingen, met de faciliteiten om het toepassen te monitoren. Voor de verificatie van de behandelindicatie kunnen diagnostische maatregelen op afstand worden overwogen indien van toepassing; zie rubrieken 4.1 en 4.2.

Bloedingen

De meest gebruikelijke complicatie die men gedurende behandeling met tenecteplase tegenkomt, is een bloeding. Het gelijktijdige gebruik van andere werkzame stoffen die de stolling of bloedplaatjesfunctie beïnvloeden (bijvoorbeeld heparine), kan bijdragen aan de bloeding; zie rubriek 4.2 en 4.3. Omdat fibrine tijdens de behandeling met tenecteplase gelyseerd wordt, kan een bloeding op de recente prikplaats optreden. Daarom vereist trombolytische therapie de nodige aandacht op alle mogelijke plaatsen waar bloedingen kunnen optreden (met inbegrip van plaatsen waar katheters worden ingebracht, arteriële en veneuze prikplaatsen, laesies en naaldprikplaatsen). Het gebruik van rigide katheters, evenals intramusculaire injecties en niet-essentiële behandeling van de patiënt dienen gedurende de behandeling met tenecteplase te worden vermeden.

Mochten ernstige bloedingen voorkomen, in het bijzonder cerebrale hemorragie, dan dient de gelijktijdige toediening van heparine onmiddellijk te worden gestaakt. Toediening van protamine dient te worden overwogen als heparine werd toegediend binnen 4 uur vóór de aanvang van de bloeding. Bij de enkele patiënten die niet op deze conservatieve methoden reageren, kan weloverwogen gebruik van transfusieproducten aangewezen zijn. Transfusie van cryoprecipitaat, vers ingevroren plasma en bloedplaatjes dient te worden overwogen met een klinische herevaluatie en herevaluatie met laboratoriumonderzoek na iedere toediening. Bij infusie van cryoprecipitaat is de gewenste streefwaarde voor de fibrinogeenspiegel 1 g/l. Als laatste alternatief zijn antifibrinolytica beschikbaar.

In de volgende gevallen kunnen de risico's van behandeling met tenecteplase toenemen en dienen deze afgewogen te worden tegen de verwachte voordelen:

- Recente intramusculaire injectie of kleine recente trauma's, prikken in grote bloedvaten of hartmassage voor reanimatie
- Aandoeningen met een verhoogd risico op bloedingen die niet zijn vermeld in rubriek 4.3
- Laag lichaamsgewicht < 60 kg
- Patiënten die orale anticoagulantia krijgen: het gebruik van Metalyse kan worden overwogen als de aangewezen test(s) geen klinisch relevante werking op het stollingssysteem laat/laten zien (bijvoorbeeld $INR \leq 1,3$ voor vitamine K-antagonisten of uitslag(en) van (een) andere relevante test(s) voor andere orale anticoagulantia binnen de respectieve bovengrens van normaal); zie rubriek 4.3.

Intracerebrale bloeding is de belangrijkste bijwerking bij de behandeling van acute ischemische beroerte (tot 19% van de patiënten zonder toename van de totale morbiditeit of mortaliteit). Het risico op een intracraniële bloeding bij patiënten met acute ischemische beroerte kan met het gebruik van Metalyse verhoogd zijn.

Dit geldt in het bijzonder in de volgende gevallen:

- alle situaties met een hoog risico op een bloeding, inclusief de situaties vermeld in rubriek 4.3
- lange tijd-tot-behandeling vanaf voor het laatst zonder uitvalsverschijnselen te zijn gezien. Daarom mag de toediening van Metalyse niet worden uitgesteld
- patiënten die voorafgaand zijn behandeld met acetylsalicylzuur (ASA), kunnen een groter risico op een intracerebrale bloeding hebben, vooral indien behandeling met Metalyse wordt uitgesteld
- vergeleken met jongere patiënten, kunnen patiënten met een gevorderde leeftijd (ouder dan 80 jaar) een enigszins slechtere uitkomst hebben, onafhankelijk van de behandeling, en zij kunnen een verhoogd risico op een intracerebrale bloeding hebben wanneer ze getromboliseerd worden. In het algemeen blijft de verhouding tussen voordeel en risico van trombolysie bij patiënten van gevorderde leeftijd positief. Trombolysie bij AIS-patiënten moet individueel worden geëvalueerd op basis van voordeel/risico.

De behandeling mag niet later dan 4,5 uur na voor het laatst zonder uitvalsverschijnselen te zijn gezien worden gestart vanwege de ongunstige verhouding tussen voordeel en risico, hoofdzakelijk gebaseerd op het volgende:

- positieve behandel-effecten nemen na verloop van tijd af
- in het bijzonder bij patiënten met eerdere ASA-behandeling neemt het mortaliteitspercentage toe
- verhoogd risico op een symptomatische bloeding.

Bloeddrukmonitoring

BD-monitoring tot 24 uur na behandeling met tenecteplase is noodzakelijk; intraveneuze antihypertensieve therapie wordt aanbevolen indien de systolische BD > 180 mmHg of diastolische BD > 105 mmHg is.

Speciale groepen met ongunstig baten/risicoverhouding

De baten/risicoverhouding wordt als minder gunstig beschouwd bij patiënten die eerder een beroerte hadden of bij patiënten met bekende ongecontroleerde diabetes, maar is nog steeds positief bij deze patiënten.

Bij patiënten met een beroerte neemt de kans op een gunstige uitkomst af naarmate de tijd verstrijkt tussen het optreden van de symptomen en de trombolytische behandeling. Ook neemt de kans op een gunstige uitkomst af met een stijgende leeftijd, toenemende ernst van de beroerte en verhoogde bloedglucosespiegels bij opname. Terwijl de kans op ernstige invaliditeit en overlijden of een symptomatische intracraniele bloeding toeneemt, onafhankelijk van de behandeling.

Cerebraal oedeem

Reperfusie van het ischemische gebied kan cerebraal oedeem in de zone met het infarct induceren.

Overgevoeligheid/Herhaalde toedieningen

Immuungemedieerde overgevoeligheidsreacties in verband met de toediening van Metalyse kunnen worden veroorzaakt door de werkzame stof tenecteplase, gentamicine (een residu uit het productieproces) of door een van de hulpstoffen; zie rubriek 4.3 en 6.1.

Er is geen langdurige antilichamsvorming tegen het tenecteplasemolecuul waargenomen na behandeling. Er is echter geen systematische ervaring met het herhaald toedienen van tenecteplase. Er is ook een risico op overgevoeligheidsreacties die worden gemedieerd via een niet-immunologisch mechanisme.

Angio-oedeem is de meest voorkomende overgevoeligheidsreactie die is gemeld bij Metalyse. Dit risico kan versterkt worden bij de indicatie van acute ischemische beroerte en/of door gelijktijdige behandeling met ACE-remmers. Patiënten die worden behandeld met Metalyse, moeten worden gecontroleerd op angio-oedeem tijdens en gedurende een periode tot 24 uur na toediening. Indien een ernstige overgevoeligheidsreactie (bijvoorbeeld angio-oedeem) optreedt, moet onmiddellijk worden gestart met een geschikte behandeling. Dit kan intubatie omvatten.

Pediatrische patiënten

Gegevens over de veiligheid en werkzaamheid bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet beschikbaar voor Metalyse. Daarom wordt het gebruik van Metalyse bij kinderen jonger dan 18 jaar niet aanbevolen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen formeel onderzoek naar interacties met Metalyse en andere algemeen toegediende geneesmiddelen uitgevoerd bij patiënten met acute ischemische beroerte.

Geneesmiddelen die de stolling/bloedplaatjesfunctie beïnvloeden

Geneesmiddelen die de stolling beïnvloeden of die de bloedplaatjesfunctie veranderen, kunnen het risico op bloedingen vóór, tijdens of na therapie met tenecteplase verhogen en moeten worden vermeden in de eerste 24 uur na behandeling voor acute ischemische beroerte; zie rubriek 4.3.

ACE-remmers

Gelijktijdige behandeling met ACE-remmers kan het risico op een overgevoeligheidsreactie vergroten; zie rubriek 4.4.

Uit gepubliceerde academische gerandomiseerde onderzoeken met meer dan 2.000 patiënten die behandeld werden met tenecteplase, bleken geen klinisch relevante interacties met andere geneesmiddelen die vaak worden gebruikt bij patiënten met AIS.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Metalyse bij zwangere vrouwen. Niet-klinische gegevens die voor tenecteplase zijn verkregen, hebben bloedingen met secundaire mortaliteit van moederdieren laten zien als gevolg van de bekende farmacologische werking van de werkzame stof, en in enkele gevallen zijn abortus en resorptie van de foetus opgetreden (deze effecten zijn uitsluitend bij herhaalde toediening waargenomen). Tenecteplase wordt niet teratogeen geacht (zie rubriek 5.3).

Het voordeel van behandeling moet worden afgewogen tegen de potentiële risico's tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tenecteplase in de moedermelk wordt uitgescheiden. Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer Metalyse wordt toegediend aan een vrouw die borstvoeding geeft en er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt in de eerste 24 uur na toediening van Metalyse.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens en ook geen niet-klinische studies betreffende de vruchtbaarheid beschikbaar voor tenecteplase (Metalyse).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Hemorragie is de vaakst voorkomende bijwerking die in verband wordt gebracht met het gebruik van tenecteplase. Het type hemorragie kan oppervlakkig op de injectieplaats zijn of inwendig op elke plek of in elke lichaamsholte.

Sterfte en permanente invaliditeit zijn gerapporteerd bij patiënten die voorvallen met bloedingen hebben doorgemaakt.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De hieronder genoemde bijwerkingen worden geclassificeerd naar frequentie en systeem/orgaanklasse. Frequentiegroeperingen worden bepaald aan de hand van de volgende verdeling: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Behalve het optreden van de bijwerking reperfusiearitmieën voor de indicatie van acuut myocardiinfarct en de frequentie van de bijwerking intracraniele bloeding voor de indicatie van acute ischemische beroerte is er geen medische reden om aan te nemen dat het veiligheidsprofiel van Metalyse voor de indicatie van acute ischemische beroerte anders is dan het profiel voor de indicatie van acuut myocardiinfarct.

Tabel 1 toont de frequentie van bijwerkingen.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden	Anafylactische reactie (inclusief rash, urticaria, bronchospasmen, larynxoedeem)
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Intracranieële bloeding (zoals cerebrale bloeding, cerebraal hematoom, hemorragische beroerte, hemorragische transformatie ten gevolge van een beroerte, intracraniaal hematoom, subarachnoïdale bloeding) inclusief verwante symptomen als somnolentie, afasie, hemiparese, convulsie
Oogaandoeningen	
Soms	Oogbloeding
Hartaandoeningen	
Zelden	Pericardhemorragie
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak	Bloedingen
Zelden	Embolie (trombo-embolie)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	Bloedneus
Zelden	Longbloeding
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak	Gastro-intestinale bloeding (zoals maagbloeding, maagulcusbloeding, rectale bloeding, bloedbraken, melaena, mondbloeding)
Soms	Retroperitoneale bloedingen (zoals retroperitoneaal hematoom)
Niet bekend	Nausea, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Ecchymose
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	Urogenitale bloeding (zoals hematurie, urinewegbloeding)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Injectieplaatsbloeding, bloeding op de plaats van een punctie
Onderzoeken	
Zelden	Bloeddruk verlaagd
Niet bekend	Lichaamstemperatuur verhoogd
Letsels, intoxicaties en verrichtingencomplicaties	
Niet bekend	Vetembolie, wat kan leiden tot de bijbehorende gevolgen in de betrokken organen
Chirurgische en medische verrichtingen	
Niet bekend	Transfusie

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Symptomen

Bij een overdosering kan er een verhoogd risico op bloedingen zijn.

Therapie

In het geval van een ernstige, langdurige bloeding, kan substitutietherapie (plasma, bloedplaatjes) worden overwogen; zie ook rubriek 4.4.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antitrombotica, enzymen; ATC-code: B01A D11

Werkingsmechanisme

Tenecteplase is een recombinant fibrinespecifieke plasminogeenactivator die is afgeleid van het natuurlijke t-PA door modificaties op drie plaatsen in de eiwitstructuur. Het bindt aan de fibrinecomponent van de trombus (bloedprop) en zet selectief trombusgebonden plasminogeen om in plasmine, dat de fibrinematrix van de trombus afbreekt. Tenecteplase heeft een hogere fibrinespecificiteit en betere weerstand tegen inactivatie door zijn endogene remmer (PAI-1) in vergelijking tot het natuurlijke t-PA.

Farmacodynamische effecten

Na toediening van tenecteplase zijn een dosisafhankelijke verbruik van alfa2-antiplasmine (de vloeibare-faseremmer van plasmine) en daaruit volgend een toename van de spiegels van de systemische plasmineaanmaak waargenomen. Deze waarneming is in overeenstemming met het bedoelde effect van plasminogeenactivatie. In vergelijkende onderzoeken werd minder dan 15% reductie in fibrinogeen en minder dan 25% reductie in plasminogeen waargenomen bij proefpersonen behandeld met de maximumdosis van tenecteplase (10.000 E, overeenkomend met 50 mg), terwijl alteplase een afname van ongeveer 50% in fibrinogeen- en plasminogeenspiegels veroorzaakte. Er was geen klinisch relevante antilichaamvorming waarneembaar na 30 dagen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

AcT-studie

De *Alteplase Compared to Tenecteplase* (AcT)-studie is opgezet als op een register gebaseerde, pragmatische, prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde, open-label studie met geblindeerde beoordeling van de eindpunten van intraveneus tenecteplase versus intraveneus alteplase om bewijs te bieden dat tenecteplase niet-inferieur is aan alteplase bij patiënten met acute ischemische beroerte binnen 4,5 uur na voor het laatst zonder uitvalsverschijnselen te zijn gezien, die anders in aanmerking zouden komen voor intraveneuze trombolysen volgens de huidige richtlijnen. De studie bereikte zijn primaire uitkomst door non-inferioriteit aan te tonen van tenecteplase 0,25 mg/kg (max. 25 mg) versus alteplase 0,9 mg/kg (max. 90 mg): 296 (36,9%) van de 802 patiënten in de tenecteplasegroep en 266 (34,8%) van de 765 patiënten in de alteplasegroep hadden een mRS-score van 0-1 na 90-120 dagen (niet-aangepast risicoverschil 2,1% [95%-BI - 2,6 tot 6,9]). De resultaten in de mITT- en mPP-populatie waren vergelijkbaar.

De belangrijkste veiligheidsuitkomsten waren symptomatische intracerebrale bloeding, orolinguaal angio-oedeem en extracraniele bloeding waarvoor bloedtransfusie nodig was, alle optredend binnen 24 uur na trombolytische toediening, en mortaliteit door alle oorzaken binnen 90 dagen.

Er waren geen betekenisvolle verschillen in het percentage van symptomatische intracerebrale bloeding binnen 24 uur. Percentages van met beeldvorming gedefinieerde intracraniele bloeding (beoordeeld met blinding voor symptoomstatus en toegekende behandeling) vertoonden geen

verschillen tussen de twee groepen, en de met beeldvorming gedefinieerde percentages van type 2 parenchymaal hematoom (d.w.z. een hematoom dat $\geq 30\%$ van het infarct met een duidelijk massa-effect beslaat) waren vergelijkbaar met de waargenomen percentages van symptomatische intracerebrale bloeding in de studie. Er waren 90 dagen na de behandeling geen betekenisvolle verschillen in het percentage mortaliteit binnen 90 dagen. Orolinguaal angio-oedeem en perifere bloeding waarvoor bloedtransfusie nodig was, kwamen zelden voor en waren vergelijkbaar in beide groepen (zie tabel 2).

Tabel 2. Incidentie van de belangrijkste veiligheidsuitkomsten in de tenecteplase- en alteplasegroep.

	Tenecteplasegroep	Alteplasegroep	Risicoverschil (95%-BI)
Symptomatische intracerebrale bloeding binnen 24 uur	27/800 (3,4%)	24/763 (3,2%)	0,2 (-1,5 tot 2,0)
Met beeldvorming vastgestelde intracraniele bloeding	154/800 (19,3%)	157/763 (20,6%)	-1,3 (-5,3 tot 2,6)
Extracraniele bloeding waarvoor bloedtransfusies nodig waren	6/800 (0,8%)	6/763 (0,8%)	0,0 (-0,9 tot 0,8)
Overlijden binnen 90 dagen na randomisatie (n = 1.554)	122/796 (15,3%)	117/758 (15,4%)	-0,1 (-3,7 tot 3,5)
Orolinguaal angio-oedeem	9/800 (1,1%)	9/763 (1,2%)	-0,1 (-1,1 tot 1,0)
Parenchymaal hematoom type 2 (hematoom dat $\geq 30\%$ van het infarct met duidelijk massa-effect beslaat)	21/800 (2,6%)	18/763 (2,4%)	0,3 (-1,3 tot 1,8)

EXTEND-IA TNK-studie

EXTEND-IA TNK was opgezet om te beoordelen of tenecteplase niet-inferieur is aan alteplase in het bereiken van reperfusie bij het initiële angiogram wanneer het wordt toegediend binnen 4,5 uur na het begin van een ischemische beroerte bij patiënten voor wie endovasculaire therapie gepland is.

Patiënten met ischemische beroerte die occlusie van de arteria carotis interna, arteria basilaris of arteria cerebri media hadden en in aanmerking kwamen voor trombectomie, werden gerandomiseerd naar het krijgen van tenecteplase 0,25 mg/kg of alteplase 0,9 mg/kg binnen 4,5 uur na het optreden van de symptomen. In elke behandelgroep waren 101 patiënten. De primaire uitkomst was reperfusie van meer dan 50% van het betrokken ischemische gebied of afwezigheid van een terug te vinden trombus op het moment van de initiële angiografische beoordeling. Non-inferioriteit van tenecteplase werd getest, gevolgd door superioriteit.

De primaire uitkomst trad op bij 22% van de patiënten behandeld met tenecteplase versus 10% van de patiënten behandeld met alteplase (verschil in incidentie 12%; 95%-BI 2; 21; incidentieratio 2,2; 95%-BI 1,1; 4,4).

Secundaire uitkomsten waren onder andere de mRS-score na 90 dagen.

Het percentage mRS 0-1 na 90 dagen was 51% voor de tenecteplasegroep en 43% voor de alteplasegroep (aangepaste incidentieratio 1,2; 95%-BI 0,9 tot 1,6).

De sICH trad op bij 1% van de patiënten in elke groep. Er waren 10 sterfgevallen (10%) in de tenecteplasegroep en 18 (18%) in de alteplasegroep, wat niet significant was in de vooraf gespecificeerde logistische-regressieanalyse. De meeste overlijdensgevallen waren gerelateerd aan progressie van een zware beroerte (9 in de tenecteplasegroep en 14 in de alteplasegroep). Tenecteplase 0,25 mg/kg vertoonde een vergelijkbaar veiligheidsprofiel vergeleken met dat van alteplase 0,9 mg/kg.

In meerdere niet-interventionele studies werd tenecteplase (0,25 mg/kg) vergeleken met alteplase (0,9 mg/kg) bij AIS met of zonder occlusie van een groot bloedvat (LVO) binnen 4,5 uur na het optreden van de symptomen. Deze observationele studies rapporteerden aangepaste (of met de

predispositiescore overeenstemmende) schattingen, includeerden in totaal > 2.900 AIS-patiënten (uit studies met meer dan 100 patiënten behandeld met tenecteplase) en rapporteerden een consistent vergelijkbaar veiligheids- en effectiviteitsprofiel van tenecteplase in vergelijking met alteplase.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie en distributie

Tenecteplase is een intraveneus toegediend, recombinant eiwit dat het plasminogeen activeert. Na intraveneuze toediening van een tenecteplasebolus van 30 mg bij patiënten met een acuut myocardinfarct was de initiële geschatte plasmaconcentratie van tenecteplase $6,45 \pm 3,60 \mu\text{g/ml}$ (gemiddeld $\pm$ SD). De distributiefase maakt $31\% \pm 22\%$ tot $69\% \pm 15\%$ (gemiddeld $\pm$ SD) uit van de totale AUC na toediening van doses die variëren van 5 tot 50 mg.

Gegevens over weefseldistributie zijn verkregen uit studies met radioactief gelabeld tenecteplase bij ratten. De lever was het belangrijkste orgaan waarnaar tenecteplase werd gedistribueerd. Het is niet bekend of en in welke mate tenecteplase bindt aan plasma-eiwitten bij mensen. De gemiddelde verblijfstijd (MRT) in het lichaam is ongeveer 1 uur, terwijl het gemiddelde ($\pm$ SD) distributievolume in 'steady state' (V_{ss}) varieerde van $6,3 \pm 2 \text{ l}$ tot $15 \pm 7 \text{ l}$.

Biotransformatie

Tenecteplase wordt uit de bloedsomloop geklaard door binding aan specifieke receptoren in de lever gevolgd door katabolisatie tot kleine peptiden. De binding aan receptoren in de lever is echter gereduceerd in vergelijking met het natuurlijke t-PA, resulterend in een verlengde halfwaardetijd.

Eliminatie

Na een enkele, intraveneuze bolusinjectie van tenecteplase bij patiënten met acuut myocardinfarct, vertoont tenecteplaseantigeen bifasische eliminatie uit plasma. Er is geen dosisafhankelijkheid van de tenecteplaseklaring in het therapeutische dosisbereik. De initiële, dominante halfwaardetijd is $24 \pm 5,5$ (gemiddelde $\pm$ SD) min., wat 5 keer langer is dan natuurlijk t-PA. De terminale halfwaardetijd is 129 ± 87 min., en de plasmaklaring is $119 \pm 49 \text{ ml/min}$.

Toename van het lichaamsgewicht resulteerde in een matige toename van de tenecteplaseklaring en toename van de leeftijd resulteerde in een geringe afname van de klaring. In het algemeen vertonen vrouwen een lagere klaring dan mannen, maar dit kan worden verklaard door het algemeen lagere lichaamsgewicht van vrouwen.

Lineariteit/non-lineariteit

De analyse van dosislineariteit op basis van de AUC duidde erop dat de farmacokinetiek van tenecteplase niet lineair is in het dosisbereik dat is onderzocht, d.w.z. 5 tot 50 mg.

Nier- en leverfunctiestoornis

Omdat tenecteplase via de lever wordt geëlimineerd, is het niet waarschijnlijk dat nierfunctiestoornis invloed op de farmacokinetiek zal hebben. Dit wordt ook ondersteund door gegevens van dieren. Bij mensen is het effect van nier- en leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van tenecteplase echter niet specifiek onderzocht. Daarom wordt geen advies gegeven met betrekking tot de aanpassing van de tenecteplasedosis bij patiënten met lever- en ernstige nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toediening van een enkele intraveneuze dosis bij ratten, konijnen en honden resulteerde alleen in dosisafhankelijke en reversibele veranderingen van de stollingsparameters met plaatselijke hemorragie

op de injectieplaats, die werd beschouwd als een gevolg van het farmacodynamische effect van tenecteplase. Toxiciteitsonderzoeken na herhaalde dosering bij ratten en honden bevestigden de hierboven genoemde observaties, maar de studieduur werd beperkt tot twee weken door antilichaamvorming tegen het humane eiwit tenecteplase, wat resulteerde in anafylaxie.

Veiligheidsfarmacologiegegevens in cynomolgusapen toonde een verlaging van de bloeddruk gevolgd door veranderingen in het ECG, maar deze kwamen voor bij blootstellingen die aanzienlijk hoger waren dan de klinische blootstelling.

Met betrekking tot de indicatie en de toediening van een enkele dosis bij mensen, was het testen van de reproductietoxiciteit beperkt tot een embryotoxiciteitsstudie bij konijnen, als een gevoelige soort. Tenecteplase induceerde sterfte van de gehele toom gedurende de mid-embryonale periode. Als tenecteplase was toegediend gedurende de mid- of late embryonale periode vertoonden moederdieren vaginale bloedingen op de dag na de eerste dosis. Secundaire sterfte werd 1-2 dagen later waargenomen. Gegevens over de foetale periode zijn niet beschikbaar.

Mutageniteit en carcinogeniteit worden niet verwacht bij deze klasse van recombinant eiwitten. Het testen van de genotoxiciteit en carcinogeniteit was niet nodig.

Er werd geen lokale irritatie van de bloedvaten gezien na intraveneuze, intra-arteriële of paraveneuze toediening van de uiteindelijke formulering van tenecteplase.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Arginine
Geconcentreerd fosforzuur
Polysorbaat 20
Residu uit het productieproces: gentamicine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Metalyse is onverenigbaar met glucose-infusieoplossingen.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid van de ongeopende verpakking

3 jaar

Gereconstitueerde oplossing

Chemische en fysische stabiliteit na reconstitutie is aangetoond gedurende 24 uur bij 2-8 °C en 8 uur bij 30 °C.

Vanuit een microbiologisch standpunt dient de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de opslagtijden en de condities vóór gebruik. Deze condities zouden normaliter niet langer mogen zijn dan 24 uur bij 2-8 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C. De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Metalyse 5.000 eenheden (25 mg) poeder voor oplossing voor injectie

10 ml heldere glazen injectieflacon, met een gecoate (B2-44) grijze rubberen stop en een krimpdop, gevuld met poeder voor oplossing voor injectie. Elke injectieflacon bevat 25 mg tenecteplase.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Metalyse dient te worden gereconstitueerd door toevoeging van 5 ml steriel water voor injectie in de injectieflacon die het poeder voor oplossing voor injectie bevat met behulp van een naald en een spuit (niet meegeleverd in de verpakking).

1. Verwijder de krimpdop van de injectieflacon.
2. Vul een spuit met 5 ml steriel water voor injectie en doorboor de stop van de injectieflacon in het midden met de naald.
3. Voeg al het steriele water voor injectie toe aan de injectieflacon door de zuiger van de spuit langzaam in te drukken, om schuimvorming te voorkomen.
4. Houd de spuit aan de injectieflacon bevestigd en reconstitueer door voorzichtig te zwenken.
5. De gereconstitueerde oplossing voor injectie resulteert in een kleurloze tot lichtgele, heldere oplossing. Alleen een heldere oplossing zonder deeltjes dient te worden gebruikt.
6. Draai, direct vóór toediening van de oplossing, de injectieflacon met de nog steeds bevestigde spuit om, zodat de spuit onder de injectieflacon zit.
7. Breng het juiste volume van de gereconstitueerde oplossing Metalyse over in de spuit, gebaseerd op het gewicht van de patiënt.

Lichaamsgewichtscategorie van patiënt (kg)	Volume van de gereconstitueerde oplossing (ml)	Tenecteplase (E)	Tenecteplase (mg)
< 60	3,0	3.000	15,0
≥ 60 tot < 70	3,5	3.500	17,5
≥ 70 tot < 80	4,0	4.000	20,0
≥ 80 tot < 90	4,5	4.500	22,5
≥ 90	5,0	5.000	25,0

8. Een reeds bestaande intraveneuze lijn mag worden gebruikt voor de toediening van Metalyse, maar alleen als deze natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing bevat. Er mag geen ander geneesmiddel worden toegevoegd aan de injectieoplossing.
9. Metalyse moet intraveneus in ongeveer 5 tot 10 seconden worden toegediend aan de patiënt. Het dient niet te worden toegediend in een lijn die glucose bevat, aangezien Metalyse onverenigbaar is met glucoseoplossing.
10. De lijn dient na injectie van Metalyse te worden doorgespoeld voor een goede afgifte.
11. Elke ongebruikte gereconstitueerde oplossing dient te worden weggegooid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/169/007

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 februari 2001

Datum van laatste verlenging: 23 februari 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Parijs
Frankrijk

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch recept onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Metalyse 8.000 E (40 mg)
poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
tenecteplase

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 8.000 eenheden (40 mg) tenecteplase.
Elke voorgevulde spuit bevat 8 ml oplosmiddel.
De gereconstitueerde oplossing bevat 1.000 eenheden (5 mg) tenecteplase per ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: arginine, geconcentreerd fosforzuur, polysorbaat 20.
Residu uit het productieproces: gentamicine.
Oplosmiddel: water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie
1 voorgevulde spuit met oplosmiddel
1 steriele injectieflacon-adapter

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik na reconstitutie met 8 ml oplosmiddel.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Volg de gebruiksaanwijzing nauwkeurig op. Nalatigheid kan leiden tot toediening van een hogere dosis Metalyse dan de vereiste dosis.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/169/005

13. PARTIJNUMMER

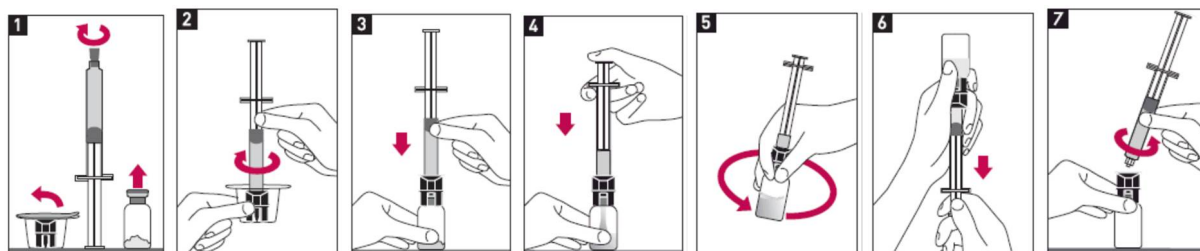
Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Gegevens die op de binnenkant van de deksel van de verpakking in de vorm van een pictogram moeten worden vermeld

Gebruiksaanwijzing



1 Open de bovenkant van de injectieflacon-adapter. Verwijder de dop van de spuit. Verwijder de flip-off dop van de injectieflacon.

- 2 Schroef de voorgevulde spuit stevig op de injectieflacon-adapter.
- 3 Doorboor de stop van de injectieflacon in het midden met de scherpe punt van de injectieflacon-adapter.
- 4 Voeg het water voor injectie toe door de zuiger van de spuit langzaam in te drukken, om schuimvorming te voorkomen.
- 5 Houd de spuit aan de injectieflacon bevestigd en reconstitueer door voorzichtig te zwenken.
- 6 Draai de injectieflacon/spuit om en breng het juiste volume van de oplossing over in de spuit volgens de doseringsinstructies.
- 7 Schroef de spuit los van de injectieflacon-adapter. Nu is de oplossing klaar voor i.v. bolusinjectie.

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**ETIKET INJECTIEFLACON****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Metalyse 8.000 E (40 mg)
poeder voor oplossing voor injectie
tenecteplase

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 8.000 eenheden (40 mg) tenecteplase.
De gereconstitueerde oplossing bevat 1.000 eenheden (5 mg) tenecteplase per ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Arginine, geconcentreerd fosforzuur, polysorbaat 20
Residu uit het productieproces: gentamicine

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie
1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

IV na reconstitutie met 8 ml oplosmiddel.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.
De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/169/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE SPUIT MET OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Oplosmiddel voor Metalyse 8.000 E (40 mg) voor intraveneus gebruik na reconstitutie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

8 ml water voor injectie

6. OVERIGE

Na reconstitutie, voor patiënten met een lichaamsgewicht (kg) van:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Metalyse 10.000 E (50 mg)
poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
tenecteplase

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 10.000 eenheden (50 mg) tenecteplase.
Elke voorgevulde spuit bevat 10 ml oplosmiddel.
De gereconstitueerde oplossing bevat 1.000 eenheden (5 mg) tenecteplase per ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: arginine, geconcentreerd fosforzuur, polysorbaat 20.
Residu uit het productieproces: gentamicine.
Oplosmiddel: water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie
1 voorgevulde spuit met oplosmiddel
1 steriele injectieflacon-adapter

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik na reconstitutie met 10 ml oplosmiddel.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Volg de gebruiksaanwijzing nauwkeurig op. Nalatigheid kan leiden tot toediening van een hogere dosis Metalyse dan de vereiste dosis.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/169/006

13. PARTIJNUMMER

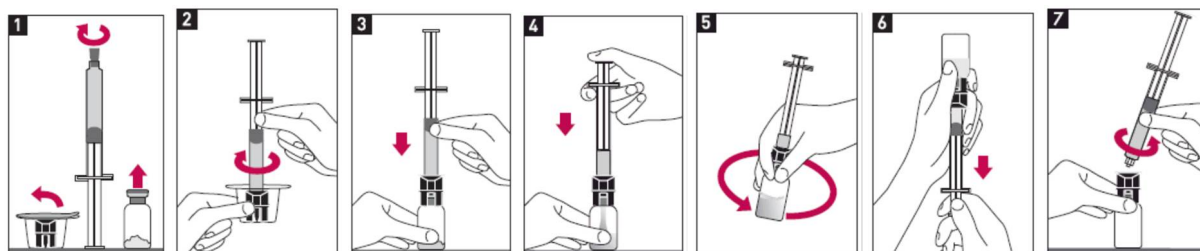
Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Gegevens die op de binnenkant van de deksel van de verpakking in de vorm van een pictogram moeten worden vermeld

Gebruiksaanwijzing



1 Open de bovenkant van de injectieflacon-adapter. Verwijder de dop van de spuit. Verwijder de flip-off dop van de injectieflacon.

- 2 Schroef de voorgevulde spuit stevig op de injectieflacon-adapter.
- 3 Doorboor de stop van de injectieflacon in het midden met de scherpe punt van de injectieflacon-adapter.
- 4 Voeg het water voor injectie toe door de zuiger van de spuit langzaam in te drukken, om schuimvorming te voorkomen.
- 5 Houd de spuit aan de injectieflacon bevestigd en reconstitueer door voorzichtig te zwenken.
- 6 Draai de injectieflacon/spuit om en breng het juiste volume van de oplossing over in de spuit volgens de doseringsinstructies.
- 7 Schroef de spuit los van de injectieflacon-adapter. Nu is de oplossing klaar voor i.v. bolusinjectie.

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**ETIKET INJECTIEFLACON****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Metalyse 10.000 E (50 mg)
poeder voor oplossing voor injectie.
tenecteplase

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 10.000 eenheden (50 mg) tenecteplase.
De gereconstitueerde oplossing bevat 1.000 eenheden (5 mg) tenecteplase per ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Arginine, geconcentreerd fosforzuur, polysorbaat 20
Residu uit het productieproces: gentamicine

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

IV na reconstitutie met 10 ml oplosmiddel.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.
De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/169/006

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE SPUIT MET OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Oplosmiddel voor Metalyse 10.000 E (50 mg) voor intraveneus gebruik na reconstitutie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 ml water voor injectie

6. OVERIGE

Na reconstitutie, voor patiënten met een lichaamsgewicht (kg) van:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Metalyse 5.000 E (25 mg)
poeder voor oplossing voor injectie
tenecteplase

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 5.000 eenheden (25 mg) tenecteplase en arginine, geconcentreerd fosforzuur, polysorbaat 20.
De gereconstitueerde oplossing bevat 1.000 eenheden (5 mg) tenecteplase per ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Residu uit het productieproces: gentamicine.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie
1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
IV na reconstitutie met 5 ml steriel water voor injectie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Volg de gebruiksaanwijzing nauwkeurig op. Nalatigheid kan leiden tot toediening van een hogere dosis Metalyse dan is vereist.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/169/007

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE OVER BRAILLE****17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Metalyse 5.000 E (25 mg)
poeder voor oplossing voor injectie
tenecteplase

2. WIJZE VAN TOEDIENING

IV na reconstitutie met 5 ml water voor inj.
IV na reconstitutie met 5 ml water voor injectie

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie

6. OVERIGE

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Metalyse 8.000 eenheden (40 mg) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie Metalyse 10.000 eenheden (50 mg) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie tenecteplase

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Metalyse en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Metalyse en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Metalyse is een poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Metalyse behoort tot een groep geneesmiddelen die trombolytica wordt genoemd. Deze geneesmiddelen helpen bloedproppen op te lossen. Tenecteplase is een recombinant fibrinespecifieke plasminogeenactivator.

Metalyse wordt gebruikt voor de behandeling van myocardinfarcten (hartaanvallen) binnen 6 uur na het optreden van symptomen en helpt bij het oplossen van bloedproppen die zijn gevormd in de bloedvaten van het hart. Dit helpt bij het voorkomen van schade veroorzaakt door hartaanvallen. Er is aangetoond dat deze behandeling levens redt.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Metalyse mag niet worden voorgeschreven en toegediend door uw arts:

- als u in het verleden plotseling een levensbedreigende allergische reactie (ernstige overgevoeligheid) heeft gehad voor tenecteplase, voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel (deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6) of op gentamicine (een overblijfsel uit het productieproces). Als behandeling met Metalyse toch noodzakelijk wordt geacht, moeten voor noodgevallen voorzieningen voor reanimatie onmiddellijk beschikbaar zijn.
- als u een ziekte heeft of kort geleden heeft gehad die leidt tot een toename van het risico van bloedingen (hemorragie), met inbegrip van:
 - ❖ een bloedingsstoornis of een neiging tot bloeden (hemorragie)
 - ❖ beroerte (ook cerebrovasculair accident (CVA))
 - ❖ erg hoge, ongecontroleerde bloeddruk
 - ❖ een hoofdletsel
 - ❖ ernstige leveraandoening

- ❖ een maagzweer (ulcus pepticum)
 - ❖ spataderen in de slokdarm (oesofagusvarices)
 - ❖ afwijkingen aan de bloedvaten (bijvoorbeeld een aneurysma)
 - ❖ bepaalde tumoren
 - ❖ ontsteking van het vlies rond het hart (pericarditis), ontsteking of infectie van de hartkleppen (endocarditis)
 - ❖ dementie
- als u tabletten/capsules inneemt die gebruikt worden om het bloed ‘dunner’ te maken, zoals cumarinederivaten als warfarine (anticoagulantia)
 - als u een ontstoken alvleesklier (pancreatitis) heeft
 - als u recentelijk een grote operatie heeft gehad met inbegrip van operaties aan uw hersenen of wervelkolom
 - als u in de afgelopen twee weken langer dan 2 minuten cardiopulmonale resuscitatie (reanimatie) heeft gehad

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Uw arts zal extra voorzichtig zijn met Metalyse:

- als u een allergische reactie heeft gehad die anders is dan een plotselinge levensbedreigende allergische reactie (ernstige overgevoeligheid) voor tenecteplase, voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel (deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6) of op gentamicine (een overblijfsel uit het productieproces)
- als u een hoge bloeddruk heeft
- als u problemen heeft met de bloedvoorziening van de hersenen (cerebrovasculaire aandoening)
- als u in de laatste tien dagen een gastro-intestinale (darm) of urogenitale bloeding heeft gehad (deze kunnen bloed in de ontlasting of urine veroorzaken)
- als u een hartklepafwijking (bijvoorbeeld mitralisstenose) met een abnormaal hartritme (bijvoorbeeld boezemfibrilleren) heeft
- als u in de afgelopen twee dagen een intramusculaire injectie heeft gehad
- als u ouder dan 75 jaar bent
- als u minder dan 60 kg weegt
- als u ooit eerder Metalyse gekregen heeft

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Metalyse bij kinderen en jongeren tot 18 jaar wordt niet aangeraden.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Metalyse nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

De arts berekent uw dosis Metalyse aan de hand van uw lichaamsgewicht en het volgende schema:

Lichaamsgewicht (kg)	Minder dan 60	60 tot 70	70 tot 80	80 tot 90	boven 90
Metalyse (E)	6.000	7.000	8.000	9.000	10.000

Uw arts zal, behalve Metalyse, zo snel mogelijk nadat de pijn op uw borst begint, u het geneesmiddel tegen het stollen van het bloed geven.

Metalyse wordt gegeven door middel van één injectie in een ader door een arts met ervaring in het gebruik van dit soort geneesmiddelen.

Uw arts zal zo snel mogelijk nadat de pijn op uw borst begint een enkele dosis Metalyse toedienen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Onderstaande bijwerkingen hebben personen die Metalyse hebben gekregen, doorgemaakt:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Bloeding

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Bloeding op de plaats van de injectie of punctie
- Bloedneuzen
- Urogenitaal bloedverlies (u kunt bloed in de urine aantreffen)
- Blauwe plekken
- Gastro-intestinale bloeding (bijvoorbeeld bloeding van de maag of darm)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Onregelmatige hartslag (reperfusiearitmieën), wat soms kan leiden tot hartstilstand. Een hartstilstand kan levensbedreigend zijn
- Inwendige bloeding in de buik (retroperitoneale bloeding)
- Bloeding in de hersenen (cerebrale hemorragie). Sterfte of permanente invaliditeit kan volgen op een bloeding in de hersenen of op een andere ernstige bloeding
- Bloeding in de ogen (ooghemorragie)

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers):

- Lage bloeddruk (hypotensie)
- Bloeding in de longen (pulmonale hemorragie)
- Overgevoeligheid (anafylactoïde reacties), bijvoorbeeld huiduitslag, netelroos (urticaria), moeite met ademen (bronchospasme)
- Bloeding in de ruimte rond het hart (harttamponnade)
- Bloedprop in de longen (longembolie) en in de bloedvaten van andere orgaansystemen (trombotische embolisatie)

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Vetembolie (klonten bestaand uit vet)
- Misselijkheid
- Overgeven
- Lichaamstemperatuur verhoogd (koorts)
- Bloedingen waarvoor een bloedtransfusie nodig is

Zoals bij andere trombolytica, zijn de volgende gebeurtenissen gemeld als gevolg van myocardinfarct en/of toediening van trombolytica:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Lage bloeddruk (hypotensie)
- Onregelmatige hartslag
- Pijn op de borst (angina pectoris)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Verdere pijn op de borst/angina pectoris (terugkerende ischemie)
- Hartaanval
- Hartfalen
- Shock als gevolg van hartfalen
- Ontsteking van het vlies rond het hart
- Vocht in de longen (longoedeem)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Hartstilstand
- Problemen met de hartklep of het hartvlies (mitralisklepinsufficiëntie, pericardeffusie)
- Bloedprop in de ader (veneuze trombose)
- Vocht tussen het hartvlies en het hart (hartaamponnade)
- Scheur in de hartspier (myocardruptuur)

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers):

- Bloedprop in de longen (longembolie)

Deze cardiovasculaire gebeurtenissen kunnen levensbedreigend zijn en tot de dood leiden.

In geval van een bloeding in de hersenen zijn bijwerkingen gerelateerd aan het zenuwstelsel gemeld zoals slaperigheid (sommolentie), spraakstoornissen, verlamming van delen van het lichaam (hemiparese) en aanvallen (convulsies).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V*](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30 °C.

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Als Metalyse is gereconstitueerd, mag het gedurende 24 uur bij 2-8 °C en 8 uur bij 30 °C worden bewaard. Echter, om microbiologische redenen zal uw arts gewoonlijk de gereconstitueerde oplossing voor injectie direct gebruiken.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tenecteplase.
 - Elke injectieflacon bevat 8.000 eenheden (40 mg) tenecteplase. Elke voorgevulde spuit bevat 8 ml oplosmiddel. Na reconstitutie in 8 ml oplosmiddel, bevat elke ml 1.000 eenheden tenecteplase.
- of
- Elke injectieflacon bevat 10.000 eenheden (50 mg) tenecteplase. Elke voorgevulde spuit bevat 10 ml oplosmiddel. Na reconstitutie in 10 ml oplosmiddel, bevat elke ml 1.000 eenheden tenecteplase.
- De andere stoffen in dit middel zijn arginine, geconcentreerd fosforzuur en polysorbaat 20.
- Het oplosmiddel is water voor injectie.
- Gentamicine is aanwezig als overblijfsel uit het productieproces.

Hoe ziet Metalyse eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De doos bevat:

- één injectieflacon met gevriesdroogd poeder met 40 mg tenecteplase, één kant-en-klare, voorgevulde spuit met 8 ml oplosmiddel en één injectieflacon-adapter
- of
- één injectieflacon met gevriesdroogd poeder met 50 mg tenecteplase, één kant-en-klare, voorgevulde spuit met 10 ml oplosmiddel en één injectieflacon-adapter

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Parijs
Frankrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka

Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.

Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky

Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB

Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Latvijas filiāle

Tel: +371 67 240 011

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

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

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Metalyse 5.000 eenheden (25 mg) poeder voor oplossing voor injectie tenecteplase

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Metalyse en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Metalyse en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Metalyse is een poeder voor oplossing voor injectie.

Metalyse behoort tot een groep geneesmiddelen die trombolytica wordt genoemd. Deze geneesmiddelen helpen bloedproppen op te lossen. Tenecteplase is een recombinant fibrinespecifieke plasminogeenactivator.

Metalyse wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van een beroerte veroorzaakt door een bloedprop in een slagader van de hersenen (acute ischemische beroerte). Metalyse wordt gebruikt wanneer het minder dan 4,5 uur geleden is dat u voor het laatst bent gezien zonder dat u de verschijnselen van uw huidige beroerte had.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Metalyse mag niet worden voorgeschreven en toegediend door uw arts:

- als u in het verleden plotseling een levensbedreigende allergische reactie (ernstige overgevoeligheid) heeft gehad voor tenecteplase, voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel (deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6) of op gentamicine (een overblijfsel uit het productieproces). Als behandeling met Metalyse toch noodzakelijk wordt geacht, moeten voor noodgevallen voorzieningen voor reanimatie onmiddellijk beschikbaar zijn.
- als u een ziekte heeft of kort geleden heeft gehad die leidt tot een toename van het risico van bloedingen (hemorragie), met inbegrip van:
 - ❖ een bloedingsstoornis of een neiging tot bloeden (hemorragie)
 - ❖ erg hoge, ongecontroleerde bloeddruk
 - ❖ hoofdletsel
 - ❖ ontsteking van het vlies rond het hart (pericarditis), ontsteking of infectie van de hartkleppen (endocarditis)
 - ❖ ernstige leveraandoening

- ❖ spataderen in de slokdarm (oesofagusvarices)
 - ❖ een maagzweer (ulcus pepticum)
 - ❖ afwijkingen aan de bloedvaten (bijvoorbeeld een aneurysma)
 - ❖ bepaalde tumoren
 - ❖ bloeding in de hersenen of schedel.
- als u tabletten/capsules inneemt die gebruikt worden om het bloed ‘dunner’ te maken (anticoagulantia), tenzij een geschikte test heeft bevestigd dat dergelijke geneesmiddelen geen klinisch relevante werking hebben
 - als u een zeer ernstige beroerte heeft
 - als uw beroerte slechts geringe verschijnselen veroorzaakt
 - als de verschijnselen snel verbeteren voordat u Metalyse krijgt
 - als de verschijnselen van uw beroerte langer dan 4,5 uur geleden zijn begonnen of als het mogelijk is dat de verschijnselen langer dan 4,5 uur geleden zijn begonnen, omdat u dit niet meer weet
 - als u krampen (convulsies of epilepsieaanvallen) had toen uw beroerte begon
 - als uw tromboplastinetijd (een bloedtest om te zien hoe goed uw bloed stolt) afwijkend is. De uitslag van deze test kan afwijkend zijn als u de afgelopen 48 uur heparine (een geneesmiddel om het bloed ‘dunner’ te maken) heeft gekregen
 - als u diabetes heeft en ooit eerder een beroerte heeft gehad
 - als u in de afgelopen drie maanden een beroerte heeft gehad
 - als het aantal bloedplaatjes (trombocyten) in uw bloed zeer laag is
 - als u een zeer hoge bloeddruk (hoger dan 185/110) heeft die alleen kan worden verlaagd door middel van injectie van geneesmiddelen
 - als de hoeveelheid suiker (glucose) in uw bloed zeer laag (lager dan 50 mg/dl) of zeer hoog (hoger dan 400 mg/dl) is
 - als u recentelijk een grote operatie met inbegrip van operaties aan uw hersenen of wervelkolom heeft gehad
 - als u recentelijk een biopsie heeft gehad (een procedure voor het verkrijgen van een weefselmonster)
 - als u in de afgelopen twee weken langer dan 2 minuten cardiopulmonale resuscitatie (reanimatie) heeft gehad
 - als u een ontstoken alvleesklier (pancreatitis) heeft.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Uw arts zal extra voorzichtig zijn met Metalyse:

- als u een allergische reactie heeft gehad die anders is dan een plotselinge levensbedreigende allergische reactie (ernstige overgevoeligheid) voor tenecteplase, voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel (deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6) of op gentamicine (een overblijfsel uit het productieproces)
- als u te maken heeft of kort geleden te maken heeft gehad met een situatie die uw risico op bloeding verhogen, zoals:
 - een injectie in de spier (intramusculaire injectie)
 - een kleine verwonding, zoals een prik in een van de grote bloedvaten of externe hartmassage
 - als u minder dan 60 kg weegt
- als u ouder dan 80 jaar bent. U kunt een slechtere uitkomst hebben, ongeacht behandeling met Metalyse. In het algemeen is het voordeel van Metalyse echter groter dan het risico bij patiënten ouder dan 80 jaar. Leeftijd alleen vormt geen belemmering voor behandeling met Metalyse
- als u ooit eerder Metalyse gekregen heeft.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Metalyse bij kinderen en jongeren tot 18 jaar wordt niet aangeraden.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Metalyse nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Het is vooral belangrijk dat u het uw arts vertelt als u de volgende geneesmiddelen gebruikt of recentelijk heeft gebruikt:

- geneesmiddelen die worden gebruikt om het bloed ‘dunner’ te maken
- bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van een hoge bloeddruk (ACE-remmers)

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

De arts berekent uw dosis Metalyse aan de hand van uw lichaamsgewicht en het volgende schema:

Lichaamsgewicht (kg)	Minder dan 60	60 tot 70	70 tot 80	80 tot 90	boven 90
Metalyse (E)	3.000	3.500	4.000	4.500	5.000

Metalyse wordt gegeven door middel van één injectie in een ader door een arts met ervaring in het gebruik van dit soort geneesmiddelen.

Uw arts zal zo snel mogelijk nadat de beroerte begint een enkele dosis Metalyse toedienen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Onderstaande bijwerkingen hebben personen die Metalyse hebben gekregen, doorgemaakt:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Bloeding
- Bloeding in de hersenen (cerebrale hemorragie). Sterfte of permanente invaliditeit kan volgen op een bloeding in de hersenen of op een andere ernstige bloeding

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Bloeding op de plaats van de injectie of punctie
- Bloedneuzen
- Urogenitaal bloedverlies (u kunt bloed in de urine aantreffen)
- Blauwe plekken
- Gastro-intestinale bloeding (bijvoorbeeld bloeding van de maag of darm)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Inwendige bloeding in de buik (retroperitoneale bloeding)
- Bloeding in de ogen (ooghemorragie)

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers):

- Lage bloeddruk (hypotensie)
- Bloeding in de longen (pulmonale hemorragie)
- Overgevoeligheid (anafylactoïde reacties), bijvoorbeeld huiduitslag, netelroos (urticaria), moeite met ademen (bronchospasme)
- Bloeding in de ruimte rond het hart (hartaanval)
- Bloedprop in de longen (longembolie) en in de bloedvaten van andere orgaansystemen (trombotische embolisatie)

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Vetembolie (klonten bestaand uit vet)
- Misselijkheid
- Overgeven
- Lichaamstemperatuur verhoogd (koorts)
- Bloedingen waarvoor een bloedtransfusie nodig is

In geval van een bloeding in de hersenen zijn bijwerkingen gerelateerd aan het zenuwstelsel gemeld zoals slaperigheid (sommolentie), spraakstoornissen, verlamming van delen van het lichaam (hemiparese) en aanvallen (convulsies).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30 °C.

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Als Metalyse is gereconstitueerd, mag het gedurende 24 uur bij 2-8 °C en 8 uur bij 30 °C worden bewaard. Echter, om microbiologische redenen zal uw arts gewoonlijk de gereconstitueerde oplossing voor injectie direct gebruiken.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tenecteplase.
 - Elke injectieflacon bevat 5.000 eenheden (25 mg) tenecteplase. Na reconstitutie in 5 ml water voor injectie bevat elke ml 1.000 eenheden tenecteplase.
- De andere stoffen in dit middel zijn arginine, geconcentreerd fosforzuur en polysorbaat 20.
- Gentamicine is aanwezig als overblijfsel uit het productieproces.

Hoe ziet Metalyse eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De doos bevat één injectieflacon met gevriesdroogd poeder met 25 mg tenecteplase.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Parijs
Frankrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka

Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.

Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky

Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB

Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Latvijas filiāle

Tel: +371 67 240 011

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

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

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau.