

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metalyse 6.000 units. Poeder en oplosmiddel voor een oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Metalyse 6.000 units

1 injectieflacon bevat 6.000 units (30 mg) tenecteplase.

1 voorgevulde spuit bevat 6 ml water voor injectie.

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

De sterkte van tenecteplase wordt uitgedrukt in units (U) met behulp van een referentie standaard, die specifiek is voor tenecteplase. Deze sterkte is niet vergelijkbaar met units gebruikt voor andere thrombolytica.

Tenecteplase is een recombinant fibrine-specifieke plasminogeen-activator.

Voor een 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.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Metalyse is geïndiceerd bij de thrombolytische behandeling van patiënten verdacht van een myocard infarct met blijvende ST-elevaties of een recent linker bundeltakblok, binnen 6 uur na het optreden van de symptomen van een acuut myocard infarct (AMI).

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

De behandeling dient zo spoedig mogelijk na het optreden van symptomen te worden ingezet.

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

Lichaamsgewicht patiënt categorie (kg)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)	Overeenkomstig volume van de gereconstitueerde oplossing (ml)
< 60	6.000	30	6
≥ 60 en < 70	7.000	35	7
≥ 70 en < 80	8.000	40	8
≥ 80 en < 90	9.000	45	9
≥ 90	10.000	50	10

Voor details zie paragraaf 6.6: Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

Een bestaande intraveneuze lijn mag worden gebruikt voor de toediening van Metalyse, maar alleen als deze 0,9% natriumchloride-oplossing bevat. Metalyse is onverenigbaar met glucose-oplossing.

Er dient geen ander geneesmiddel te worden toegevoegd aan de injectie-oplossing.

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

Adjuvante therapie

Ondersteunende antitrombotische 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.

Ongefractioneerde heparine en enoxaparine zijn gebruikt als ondersteunende antitrombotische 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 gecontraïndiceerd is.

4.3 Contra-indicaties

Metalyse is gecontraïndiceerd in de volgende situaties omdat thrombolytische therapie is geassocieerd met een hoger risico op bloedingen:

- Een belangrijke bloedingstoornis op dit moment of in de afgelopen 6 maanden
- Patiënten met een gangbare gelijktijdige therapie van orale anticoagulantia (INR > 1.3)
- Elke voorgeschiedenis van beschadiging aan het centrale zenuwstelsel (bijvoorbeeld neoplasma, aneurysma, intracraniale of spinale operatie)
- Bekende haemorrhagische diathese
- Ernstige, ongecontroleerde hypertensie
- Grote operatie, biopsie van een parenchymaal orgaan of significant letsel in de afgelopen 2 maanden (dit omvat eveneens elk letsel geassocieerd met het huidige AMI)
- Recent hoofd- of schedelletsel
- Verlengde cardiopulmonaire resuscitatie (> 2 minuten) in de afgelopen 2 weken
- Acute pericarditis en/of sub-acute bacteriële endocarditis
- Acute pancreatitis
- Ernstige leverfunctiestoornis, met inbegrip van leverfalen, cirrose, portale hypertensie (oesophagus varices) en actieve hepatitis
- Actief ulcus pepticum
- Arterieel aneurysma en bekende arteriële/veneuze misvormingen

- Neoplasma met verhoogde kans op bloedingen
- Bekende voorgeschiedenis van een beroerte als gevolg van een bloeding of met een onbekende oorzaak
- Bekende voorgeschiedenis van een ischemische beroerte of een 'transient ischaemic attack' in de voorgaande 6 maanden
- Dementie
- Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel tenecteplase of één van de hulpstoffen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bloedingen

De meest gebruikelijke complicatie die men gedurende Metalyse therapie tegenkomt is een bloeding. Het gelijktijdige gebruik van anticoagulatie met heparine kan bijdragen aan de bloeding. Omdat fibrine tijdens de Metalyse therapie gelyseerd wordt, kan een bloeding op de recente prikplaats optreden. Daarom behoeft thrombolytische 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 injectieplaatsen). Het gebruik van rigide katheters, intramusculaire injecties en niet-essentiële behandeling van de patiënt dient gedurende de behandeling met Metalyse te worden vermeden.

Het meest frequent is hemorragie op de injectieplaats, en incidenteel zijn urogenitale en tandvlees bloedingen 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 is toegediend binnen 4 uur voor 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, na iedere toediening, een klinische en laboratorium evaluatie. 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 het gebruik van therapie met Metalyse toenemen en dienen deze afgewogen te worden tegen de verwachte voordelen:

- Systolische bloeddruk > 160 mm Hg
- Cerebrovasculaire aandoening
- Recente gastrointestinale of urogenitale bloeding (in de afgelopen 10 dagen)
- Hoge waarschijnlijkheid van een trombus in the linker harthelft bijvoorbeeld, mitralis stenose met atrium fibrilleren
- Elke bekende, recente (in de afgelopen 2 dagen) intramusculaire injectie
- Gevorderde leeftijd, dat wil zeggen ouder dan 75 jaar
- Laag lichaamsgewicht < 60 kg

Aritmieën

Coronaire thrombolysie kan aritmieën geassocieerd met reperfusie tot gevolg hebben. Er wordt aangeraden dat therapie met anti-aritmica voor bradycardie en/of ventriculaire tachyarritmieën (pacemaker, defibrillator) beschikbaar is als Metalyse wordt toegediend.

GPIIb/IIIa antagonisten

Het gelijktijdig gebruik van GPIIb/IIIa antagonisten verhoogt het bleedingsrisico.

Herhaalde toedieningen

Omdat er tot op heden geen ervaring is met het herhaald toedienen van Metalyse, wordt het herhaald toepassen van Metalyse niet aangeraden. Er is na behandeling echter geen antilichaam-vorming tegen het tenecteplase-molecuul waargenomen. Mocht er een anafylactoïde reactie optreden, 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 alpha2-antiplasmine zijn beoordeeld.

Primaire Percutane Coronaire Interventie (PCI)

Indien primaire PCI gepland staat volgens de huidige relevante behandelingsrichtlijnen dient Metalyse niet gebruikt te worden zoals toegediend in de ASSENT-4 PCI studie (zie rubriek 5.1).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen formele interactie onderzoeken met Metalyse en andere algemeen toegediende geneesmiddelen uitgevoerd in patiënten met AMI. Echter, de analyse van data van meer dan 12.000 patiënten behandeld gedurende fase I, II, III vertoonde geen klinisch relevante interacties met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die algemeen gebruikt worden in patiënten met AMI en Metalyse.

Geneesmiddelen die de stolling beïnvloeden of die de bloedplaatjesfunctie veranderen (bijvoorbeeld ticlopidine, clopidogrel, LMWH) kunnen het risico van bloedingen bij aanvang, gedurende of na therapie met Metalyse verhogen.

Het gelijktijdig gebruik van GPIIb/IIIa antagonisten verhoogt het boedingsrisico.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er is geen ervaring met tenecteplase in zwangere vrouwen. Omdat dierenonderzoek (zie ook paragraaf 5.3) een hoog risico van vaginale bloedingen waarschijnlijk afkomstig van de placenta en miskramen heeft aangetoond, dient het voordeel van de behandeling te worden afgewogen tegen de potentiële risico's, die een acute levensbedreigende situatie kunnen verergeren.

Het is niet bekend of tenecteplase wordt uitgescheiden in moedermelk. Moedermelk van de eerste 24 uur na thrombolytische behandeling dient te worden weggegooid.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

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

Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernstigheid: Zeer vaak (>1/10), vaak (>1/100, <1/10), soms (>1/1.000, <1/100), zelden (>1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000).

Aandoeningen van het immuunsysteem

Soms: Anafylactische reacties (inclusief rash, urticaria, bronchospasmen, laryngeaal oedeem)

Aandoeningen van het zenuwstelsel

Soms: Intracraniale hemorragie (zoals cerebrale bloeding, cerebraal hematoom, hemorragische beroerte, hemorragische transformatie van een beroerte, intracraniaal hematoom, subarachnoïdale bloeding) inclusief verwante symptomen als somnolentie, afasie, hemiparese, convulsie

Oogaandoeningen

Zeer zelden: Oogbloeding

Aandoeningen van het hart

Zeer vaak: Reperfusie aritmieën (zoals asystolie, versnelde idioventriculaire aritmie, aritmie, extrasystolie, atriumfibrilleren, atrioventriculair blok I° tot totaal, bradycardie, tachycardie, ventriculaire aritmie, ventrikelfibrilleren, ventriculaire tachycardie) treden tijdelijk in nauwe samenhang met de behandeling met tenecteplase op. Reperfusie aritmieën kunnen leiden tot hartstilstand, ze kunnen levensbedreigend zijn en conventionele anti-aritmische therapie kan nodig zijn.

Zelden: Haemopericardium

Aandoeningen van de bloedvaten

Zeer vaak: Bloedingen

Soms: Embolie (thrombotische embolisatie)

Aandoeningen van het ademhalingsstelsel, de borstkas en het mediastinum

Vaak: Epistaxis

Soms: Pulmonale hemorragie

Aandoeningen van het maag-darmstelsel

Vaak: Gastroïntestinale bloeding (zoals maagbloeding, maagzweerbloeding, rectale bloeding, haematemesis, melaena, mondbloeding), misselijkheid, braken

Soms: Retroperitoneale bloedingen (zoals retroperitonaal hematoom)

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Ecchymose

Aandoeningen van de nieren en urinewegen

Vaak: Urogenitale bloeding (zoals hematurie, urinewegbloeding)

Algemene aandoeningen en stoornissen op de plaats van toediening

Zeer vaak: Oppervlakkige bloedingen, gewoonlijk van puncties of beschadigde bloedvaten

Onderzoeken

Zeer vaak: Verlaagde bloeddruk

Vaak: Verhoogde lichaamstemperatuur

Letsels, intoxicaties en verrichtingencomplicaties

Zeer zelden: Vetembolie (cholesterolkristal embolie), wat kan leiden tot de bijbehorende gevolgen in betrokken organen

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

- Zeer vaak (>1/10): hypotensie, hartslag en ritmestoornissen, angina pectoris,
- Vaak (>1/100, <1/10): terugkerende ischemie, hartfalen, re-infarct, cardiogene shock, pericarditis, longoedeem
- Soms (>1/1.000, <1/100): hartstilstand, mitralis insufficiëntie, pericardiale effusie, veneuze trombose, cardiale tamponade, myocardiale scheur
- Zelden (>1/10.000, <1/1.000): longembolie

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

4.9 Overdosering

Bij een overdosering kan er een verhoogd risico op bloedingen zijn. In het geval van een ernstige, langdurige bloeding kan substitutie therapie (plasma, bloedplaatjes) worden overwogen, zie ook paragraaf 4.4.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antithrombotica, ATC-code: B01A D11

Werkingsmechanisme

Tenecteplase is een recombinant fibrine-specifieke plasminogeen-activator die is afgeleid van het natuurlijke t-PA door modificaties op drie plaatsen in de eiwitstructuur. Het bindt aan de fibrine-component van de trombus (bloedprop) en zet selectief trombus-gebonden plasminogeen om in plasmine, dat de fibrine matrix van de trombus afbreekt. Tenecteplase heeft een hogere fibrine-specificiteit en betere weerstand tegen inactivatie door z'n endogene inhibitor (PAI-1) in vergelijking tot het natuurlijke t-PA.

Farmacodynamische effecten

Na toediening van tenecteplase zijn een dosis-afhankelijke verbruik van α 2-antiplasmine (de vloeibare-fase remmer van plasmine) en daaruitvolgend een toename van de spiegels van de systemische plasmine-aanmaak waargenomen. Deze waarneming is in overeenstemming met het bedoelde effect van plasminogeen-activatie. In vergelijkende onderzoeken werd minder dan 15% reductie in fibrinogeen en minder dan 25% reductie in plasminogeen waargenomen in patiënten behandeld met de maximale dosis tenecteplase (10.000 U, overeenkomend met 50 mg), terwijl alteplase een afname van ongeveer 50% in fibrinogeen- en plasminogeenspiegels veroorzaakte. Er was geen klinisch relevante antilichaam-vorming waarneembaar na 30 dagen.

Klinische effecten

Patency gegevens 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 patiënten met een AMI. Dit effect is dosis-gerelateerd.

Een grote mortaliteitsstudie (ASSENT II) in 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% CI voor het relatieve risico 1,124) en dat het gebruik van tenecteplase geassocieerd is met een significant lagere incidentie van niet-intracranieële bloedingen (26,4% versus 28,9%, $p=0,0003$). Dit vertaalt zich in een significant lagere behoefte aan transfusies (4,3% versus 5,5%, $p=0,0002$). Intracranieële hemorragie trad met een frequentie van 0,93% versus 0,94% respectievelijk voor tenecteplase en alteplase op.

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

De ASSENT-4 PCI studie was opgezet om aan te tonen of bij 4000 patiënten met grote myocardinfarcten voorbehandeling met een volledige dosis tenecteplase en gelijktijdig een enkelvoudige bolus ongefractioneerde heparine tot 4000 IU toegediend voorafgaande aan primaire percutane coronaire interventie (PCI) binnen 60 tot 180 minuten, zou leiden tot betere resultaten dan primaire PCI alleen. Het onderzoek werd vroegtijdig beëindigd met 1667 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 decompensatio cordis 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 'PCI-only' regime: overlijden: 6,7% vs 4,9% $p=0,14$; cardiogene shock: 6,3% vs 4,8% $p=0,19$; decompensatio cordis: 12,0% vs 9,2% $p=0,06$ respectievelijk. De secundaire eindpunten reïnfarct en herhaalde targetbloedvat revascularisatie waren significant verhoogd in de met tenecteplase voorbehandelde groep: reïnfarct: 6,1% vs 3,7% $p=0,0279$; herhaalde targetbloedvat revascularisatie: 6,6% vs 3,4% $p=0,0041$. De volgende bijwerkingen kwamen vaker voor met tenecteplase voorafgaand aan PCI: intracraniale bloeding: 1% vs 0% $p=0,0037$; beroerte: 1,8% vs 0% $p<0,0001$; grote bloedingen: 5,6% vs 4,4% $p=0,3118$; kleine bloedingen: 25,3% vs 19,0% $p=0,0021$; bloedtransfusies: 6,2% vs 4,2% $p=0,0873$; abrupte bloedvatafsluiting: 1,9% vs 0,1% $p=0,0001$.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Tenecteplase is een intraveneus toegediend, recombinant eiwit dat het plasminogeen activeert. Tenecteplase wordt uit de circulatie geklaard door binding aan specifieke receptoren in de lever gevolgd door katabolisatie tot kleine peptiden. De binding aan de receptoren in de lever is echter gereduceerd in vergelijking tot het natuurlijke t-PA, resulterend in een verlengde halfwaardetijd. Gegevens over weefsel distributie en eliminatie zijn verkregen uit onderzoeken met radioactief gelabeld tenecteplase in ratten. De lever was het belangrijkste orgaan waarnaar tenecteplase werd gedistribueerd. Het is niet bekend of en in welke mate tenecteplase bindt aan plasmaproteïnen bij mensen.

Na één enkele, intraveneuze bolus injectie van tenecteplase in patiënten met acuut myocard infarct, vertoont tenecteplase-antigeen bifasische eliminatie uit plasma. Er is geen dosisafhankelijkheid van de tenecteplase-klaring in therapeutische dosis. De initiële, dominante halfwaardetijd is 24 ± 5.5 (gemiddelde \pm -SD) min., wat 5 keer langer is dan natuurlijk t-PA. De terminale halfwaardetijd is 129 ± 87 min., en de plasma-uitscheiding is 119 ± 49 ml/min.

Toename van het lichaamsgewicht resulteerde in een bescheiden toename van de tenecteplase klaring 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.

Het effect van een nier- of leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van tenecteplase in mensen is niet bekend. Er is geen specifieke ervaring met het aanpassen van de dosis tenecteplase bij patiënten met lever- en ernstig nierfalen. Echter, op basis van gegevens uit dieren wordt niet verwacht dat een renale dysfunctie de farmacokinetiek zal beïnvloeden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toediening van een enkele intraveneuze dosis in ratten, konijnen en honden resulteerde alleen in een dosisafhankelijke en reversibele veranderingen van de stollingsparameters met plaatselijke hemorragie op de injectieplaats, die werd beschouwd als een gevolg van de farmacodynamische effecten van tenecteplase. Toxiciteitonderzoeken na herhaalde toediening in ratten en honden bevestigden de hierboven genoemde observaties, maar de onderzoeksduur werd beperkt tot twee weken door antilichaam-vorming tegen het humane eiwit tenecteplase, wat resulteerde in anafylaxie.

Veiligheidsfarmacologie gegevens in cynomolgus apen toonde een verlaging van de bloeddruk gevolgd door veranderingen in het ECG, maar deze kwamen voor bij doseringen die aanzienlijk hoger waren dan bij klinische gebruik.

Met betrekking tot de indicatie en de toediening van een enkele dosis in mensen, was het testen van de reproductiviteitstoxiciteit beperkt tot een embryotoxiciteit studie in het konijn, 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 lieten moederdieren

vaginale bloedingen zien 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:

L-arginine
Fosforzuur
Polysorbaat 20

Oplosmiddel:

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Metalyse is onverenigbaar met glucose-infusie oplossingen.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid van de ongeopende verpakking

2 jaar

De 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 het product onmiddellijk na reconstitutie te worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de opslag na reconstitutie en de condities vóór gebruik. Deze condities zouden normaliter niet langer mogen zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 30°C. Bewaar container in de buitenverpakking.
Voor de bewaarcondities van het gereconstitueerde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

20 ml glazen injectieflacon type I, met een gecoate (B2-42) grijze rubberen stop en een flip-off kap, gevuld met poeder voor de oplossing voor injectie.

10 ml plastic spuit voorgevuld met 6 ml water voor injectie voor reconstitutie.

Steriele flacon-adapter.

Steriele naald voor eenmalig gebruik.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Lichaamsgewicht patiënt categorie (kg)	Volume van de gereconstitueerde oplossing (ml)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)
< 60	6	6.000	30
≥ 60 en < 70	7	7.000	35
≥ 70 en < 80	8	8.000	40
≥ 80 en < 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 kap van de flacon.
4. Verwijder de stop van de spuit. Schroef vervolgens onmiddellijk de voorgevulde spuit op de flacon-adapter en doorboor de flacondop in het midden met de scherpe punt van de flacon-adapter.
5. Voeg het water voor injectie toe aan de injectieflacon door de zuiger langzaam in te drukken, dit om schuimvorming te voorkomen.
6. Reconstitueer door voorzichtig te zwenken.
7. De gereconstitueerde bereiding resulteert in een kleurloze tot licht gele, heldere oplossing. Alleen een heldere oplossing zonder deeltjes dient te worden gebruikt.
8. Draai, direct voor 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. Koppel de spuit los van de flacon-adapter.
11. Metalyse moet intraveneus in ongeveer 10 seconden worden toegediend aan de patiënt. Het dient niet te worden toegediend in een lijn die glucose bevat.
12. Elke ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

Het oplossen kan tevens met de bijgevoegde naald uitgevoerd worden.

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

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

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

EU/1/00/169/004

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 23 februari 2001

Datum van laatste hernieuwing: 23 februari 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metalyse 8.000 units. Poeder en oplosmiddel voor een oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Metalyse 8.000 units

1 injectieflacon bevat 8.000 units (40 mg) tenecteplase.

1 voorgevulde spuit bevat 8 ml water voor injectie.

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

De sterkte van tenecteplase wordt uitgedrukt in units (U) met behulp van een referentie standaard, die specifiek is voor tenecteplase. Deze sterkte is niet vergelijkbaar met units gebruikt voor andere thrombolytica.

Tenecteplase is een recombinant fibrine-specifieke plasminogeen-activator.

Voor een 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.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Metalyse is geïndiceerd bij de thrombolytische behandeling van patiënten verdacht van een myocard infarct met blijvende ST-elevaties of een recent linker bundeltakblok, binnen 6 uur na het optreden van de symptomen van een acuut myocard infarct (AMI).

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

De behandeling dient zo spoedig mogelijk na het optreden van symptomen te worden ingezet.

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

Lichaamsgewicht patiënt categorie (kg)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)	Overeenkomstig volume van de gereconstitueerde oplossing (ml)
< 60	6.000	30	6
≥ 60 en < 70	7.000	35	7
≥ 70 en < 80	8.000	40	8
≥ 80 en < 90	9.000	45	9
≥ 90	10.000	50	10

Voor details zie paragraaf 6.6: Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

Een bestaande intraveneuze lijn mag worden gebruikt voor de toediening van Metalyse, maar alleen als deze 0,9% natriumchloride-oplossing bevat. Metalyse is onverenigbaar met glucose-oplossing.

Er dient geen ander geneesmiddel te worden toegevoegd aan de injectie-oplossing.

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

Adjuvante therapie

Ondersteunende antitrombotische 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.

Ongefractioneerde heparine en enoxaparine zijn gebruikt als ondersteunende antitrombotische 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 gecontraïndiceerd is.

4.3 Contra-indicaties

Metalyse is gecontraïndiceerd in de volgende situaties omdat thrombolytische therapie is geassocieerd met een hoger risico op bloedingen:

- Een belangrijke bloedingstoornis op dit moment of in de afgelopen 6 maanden
- Patiënten met een gangbare gelijktijdige therapie van orale anticoagulantia (INR > 1.3)
- Elke voorgeschiedenis van beschadiging aan het centrale zenuwstelsel (bijvoorbeeld neoplasma, aneurysma, intracraniale of spinale operatie)
- Bekende haemorrhagische diathese
- Ernstige, ongecontroleerde hypertensie
- Grote operatie, biopsie van een parenchymaal orgaan of significant letsel in de afgelopen 2 maanden (dit omvat eveneens elk letsel geassocieerd met het huidige AMI)
- Recent hoofd- of schedelletsel
- Verlengde cardiopulmonaire resuscitatie (> 2 minuten) in de afgelopen 2 weken
- Acute pericarditis en/of sub-acute bacteriële endocarditis
- Acute pancreatitis
- Ernstige leverfunctiestoornis, met inbegrip van leverfalen, cirrose, portale hypertensie (oesophagus varices) en actieve hepatitis
- Actief ulcus pepticum
- Arterieel aneurysma en bekende arteriële/veneuze misvormingen

- Neoplasma met verhoogde kans op bloedingen
- Bekende voorgeschiedenis van een beroerte als gevolg van een bloeding of met een onbekende oorzaak
- Bekende voorgeschiedenis van een ischemische beroerte of een 'transient ischaemic attack' in de voorgaande 6 maanden
- Dementie
- Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel tenecteplase of één van de hulpstoffen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bloedingen

De meest gebruikelijke complicatie die men gedurende Metalyse therapie tegenkomt is een bloeding. Het gelijktijdige gebruik van anticoagulatie met heparine kan bijdragen aan de bloeding. Omdat fibrine tijdens de Metalyse therapie gelyseerd wordt, kan een bloeding op de recente prikplaats optreden. Daarom behoeft thrombolytische 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 injectieplaatsen). Het gebruik van rigide katheters, intramusculaire injecties en niet-essentiële behandeling van de patiënt dient gedurende de behandeling met Metalyse te worden vermeden.

Het meest frequent is hemorragie op de injectieplaats, en incidenteel zijn urogenitale en tandvlees bloedingen 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 is toegediend binnen 4 uur voor 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, na iedere toediening, een klinische en laboratorium evaluatie. 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 het gebruik van therapie met Metalyse toenemen en dienen deze afgewogen te worden tegen de verwachte voordelen:

- Systolische bloeddruk > 160 mm Hg
- Cerebrovasculaire aandoening
- Recente gastrointestinale of urogenitale bloeding (in de afgelopen 10 dagen)
- Hoge waarschijnlijkheid van een trombus in the linker harthelft bijvoorbeeld, mitralis stenose met atrium fibrilleren
- Elke bekende, recente (in de afgelopen 2 dagen) intramusculaire injectie
- Gevorderde leeftijd, dat wil zeggen ouder dan 75 jaar
- Laag lichaamsgewicht < 60 kg

Aritmieën

Coronaire thrombolysie kan aritmieën geassocieerd met reperfusie tot gevolg hebben. Er wordt aangeraden dat therapie met anti-aritmica voor bradycardie en/of ventriculaire tachyarritmieën (pacemaker, defibrillator) beschikbaar is als Metalyse wordt toegediend.

GPIIb/IIIa antagonisten

Het gelijktijdig gebruik van GPIIb/IIIa antagonisten verhoogt het bleedingsrisico.

Herhaalde toedieningen

Omdat er tot op heden geen ervaring is met het herhaald toedienen van Metalyse, wordt het herhaald toepassen van Metalyse niet aangeraden. Er is na behandeling echter geen antilichaam-vorming tegen het tenecteplase-molecuul waargenomen. Mocht er een anafylactoïde reactie optreden, 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 alpha2-antiplasmine zijn beoordeeld.

Primaire Percutane Coronaire Interventie (PCI)

Indien primaire PCI gepland staat volgens de huidige relevante behandelingsrichtlijnen dient Metalyse niet gebruikt te worden zoals toegediend in de ASSENT-4 PCI studie (zie rubriek 5.1).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen formele interactie onderzoeken met Metalyse en andere algemeen toegediende geneesmiddelen uitgevoerd in patiënten met AMI. Echter, de analyse van data van meer dan 12.000 patiënten behandeld gedurende fase I, II, III vertoonde geen klinisch relevante interacties met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die algemeen gebruikt worden in patiënten met AMI en Metalyse.

Geneesmiddelen die de stolling beïnvloeden of die de bloedplaatjesfunctie veranderen (bijvoorbeeld ticlopidine, clopidogrel, LMWH) kunnen het risico van bloedingen bij aanvang, gedurende of na therapie met Metalyse verhogen.

Het gelijktijdig gebruik van GPIIb/IIIa antagonisten verhoogt het boedingsrisico.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er is geen ervaring met tenecteplase in zwangere vrouwen. Omdat dierenonderzoek (zie ook paragraaf 5.3) een hoog risico van vaginale bloedingen waarschijnlijk afkomstig van de placenta en miskramen heeft aangetoond, dient het voordeel van de behandeling te worden afgewogen tegen de potentiële risico's, die een acute levensbedreigende situatie kunnen verergeren.

Het is niet bekend of tenecteplase wordt uitgescheiden in moedermelk. Moedermelk van de eerste 24 uur na thrombolytische behandeling dient te worden weggegooid.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

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

Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernstigheid: Zeer vaak (>1/10), vaak (>1/100, <1/10), soms (>1/1.000, <1/100), zelden (>1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000).

Aandoeningen van het immuunsysteem

Soms: Anafylactische reacties (inclusief rash, urticaria, bronchospasmen, laryngeaal oedeem)

Aandoeningen van het zenuwstelsel

Soms: Intracraniale hemorragie (zoals cerebrale bloeding, cerebraal hematoom, hemorragische beroerte, hemorragische transformatie van een beroerte, intracraniaal hematoom, subarachnoïdale bloeding) inclusief verwante symptomen als somnolentie, afasie, hemiparese, convulsie

Oogaandoeningen

Zeer zelden: Oogbloeding

Aandoeningen van het hart

Zeer vaak: Reperfusie aritmieën (zoals asystolie, versnelde idioventriculaire aritmie, aritmie, extrasystolie, atriumfibrilleren, atrioventriculair blok I° tot totaal, bradycardie, tachycardie, ventriculaire aritmie, ventrikelfibrilleren, ventriculaire tachycardie) treden tijdelijk in nauwe samenhang met de behandeling met tenecteplase op. Reperfusie aritmieën kunnen leiden tot hartstilstand, ze kunnen levensbedreigend zijn en conventionele anti-aritmische therapie kan nodig zijn.

Zelden: Haemopericardium

Aandoeningen van de bloedvaten

Zeer vaak: Bloedingen

Soms: Embolie (thrombotische embolisatie)

Aandoeningen van het ademhalingsstelsel, de borstkas en het mediastinum

Vaak: Epistaxis

Soms: Pulmonale hemorragie

Aandoeningen van het maagdarmsstelsel

Vaak: Gastroïntestinale bloeding (zoals maagbloeding, maagzweerbloeding, rectale bloeding, haematemesis, melaena, mondbloeding), misselijkheid, braken

Soms: Retroperitoneale bloedingen (zoals retroperitonaal hematoom)

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Ecchymose

Aandoeningen van de nieren en urinewegen

Vaak: Urogenitale bloeding (zoals hematurie, urinewegbloeding)

Algemene aandoeningen en stoornissen op de plaats van toediening

Zeer vaak: Oppervlakkige bloedingen, gewoonlijk van puncties of beschadigde bloedvaten

Onderzoeken

Zeer vaak: Verlaagde bloeddruk

Vaak: Verhoogde lichaamstemperatuur

Letsels, intoxicaties en verrichtingencomplicaties

Zeer zelden: Vetembolie (cholesterolkristal embolie), wat kan leiden tot de bijbehorende gevolgen in betrokken organen

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

- Zeer vaak (>1/10): hypotensie, hartslag en ritmestoornissen, angina pectoris,
- Vaak (>1/100, <1/10): terugkerende ischemie, hartfalen, re-infarct, cardiogene shock, pericarditis, longoedeem
- Soms (>1/1.000, <1/100): hartstilstand, mitralis insufficiëntie, pericardiale effusie, veneuze trombose, cardiale tamponade, myocardiale scheur
- Zelden (>1/10.000, <1/1.000): longembolie

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

4.9 Overdosering

Bij een overdosering kan er een verhoogd risico op bloedingen zijn. In het geval van een ernstige, langdurige bloeding kan substitutie therapie (plasma, bloedplaatjes) worden overwogen, zie ook paragraaf 4.4.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antithrombotica, ATC-code: B01A D11

Werkingsmechanisme

Tenecteplase is een recombinant fibrine-specifieke plasminogeen-activator die is afgeleid van het natuurlijke t-PA door modificaties op drie plaatsen in de eiwitstructuur. Het bindt aan de fibrine-component van de trombus (bloedprop) en zet selectief trombus-gebonden plasminogeen om in plasmine, dat de fibrine matrix van de trombus afbreekt. Tenecteplase heeft een hogere fibrine-specificiteit en betere weerstand tegen inactivatie door z'n endogene inhibitor (PAI-1) in vergelijking tot het natuurlijke t-PA.

Farmacodynamische effecten

Na toediening van tenecteplase zijn een dosis-afhankelijke verbruik van α 2-antiplasmine (de vloeibare-fase remmer van plasmine) en daaruitvolgend een toename van de spiegels van de systemische plasmine-aanmaak waargenomen. Deze waarneming is in overeenstemming met het bedoelde effect van plasminogeen-activatie. In vergelijkende onderzoeken werd minder dan 15% reductie in fibrinogeen en minder dan 25% reductie in plasminogeen waargenomen in patiënten behandeld met de maximale dosis tenecteplase (10.000 U, overeenkomend met 50 mg), terwijl alteplase een afname van ongeveer 50% in fibrinogeen- en plasminogeenspiegels veroorzaakte. Er was geen klinisch relevante antilichaam-vorming waarneembaar na 30 dagen.

Klinische effecten

Patency gegevens 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 geïnfarcteerd slagader van patiënten met een AMI. Dit effect is dosis-gerelateerd.

Een grote mortaliteitsstudie (ASSENT II) in 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% CI voor het relatieve risico 1,124) en dat het gebruik van tenecteplase geassocieerd is met een significant lagere incidentie van niet-intracranieële bloedingen (26,4% versus 28,9%, $p=0,0003$). Dit vertaalt zich in een significant lagere behoefte aan transfusies (4,3% versus 5,5%, $p=0,0002$). Intracranieële hemorragie trad met een frequentie van 0,93% versus 0,94% respectievelijk voor tenecteplase en alteplase op.

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

De ASSENT-4 PCI studie was opgezet om aan te tonen of bij 4000 patiënten met grote myocardinfarcten voorbehandeling met een volledige dosis tenecteplase en gelijktijdig een enkelvoudige bolus ongefractioneerde heparine tot 4000 IU toegediend voorafgaande aan primaire percutane coronaire interventie (PCI) binnen 60 tot 180 minuten, zou leiden tot betere resultaten dan primaire PCI alleen. Het onderzoek werd vroegtijdig beëindigd met 1667 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 decompensatio cordis 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 'PCI-only' regime: overlijden: 6,7% vs 4,9% $p=0,14$; cardiogene shock: 6,3% vs 4,8% $p=0,19$; decompensatio cordis: 12,0% vs 9,2% $p=0,06$ respectievelijk. De secundaire eindpunten reïnfarct en herhaalde targetbloedvat revascularisatie waren significant verhoogd in de met tenecteplase voorbehandelde groep: reïnfarct: 6,1% vs 3,7% $p=0,0279$; herhaalde targetbloedvat revascularisatie: 6,6% vs 3,4% $p=0,0041$. De volgende bijwerkingen kwamen vaker voor met tenecteplase voorafgaand aan PCI: intracraniale bloeding: 1% vs 0% $p=0,0037$; beroerte: 1,8% vs 0% $p<0,0001$; grote bloedingen: 5,6% vs 4,4% $p=0,3118$; kleine bloedingen: 25,3% vs 19,0% $p=0,0021$; bloedtransfusies: 6,2% vs 4,2% $p=0,0873$; abrupte bloedvatafsluiting: 1,9% vs 0,1% $p=0,0001$.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Tenecteplase is een intraveneus toegediend, recombinant eiwit dat het plasminogeen activeert. Tenecteplase wordt uit de circulatie geklaard door binding aan specifieke receptoren in de lever gevolgd door katabolisatie tot kleine peptiden. De binding aan de receptoren in de lever is echter gereduceerd in vergelijking tot het natuurlijke t-PA, resulterend in een verlengde halfwaardetijd. Gegevens over weefseldistributie en eliminatie zijn verkregen uit onderzoeken met radioactief gelabeld tenecteplase in ratten. De lever was het belangrijkste orgaan waarnaar tenecteplase werd gedistribueerd. Het is niet bekend of en in welke mate tenecteplase bindt aan plasmaproteïnen bij mensen.

Na één enkele, intraveneuze bolus injectie van tenecteplase in patiënten met acuut myocard infarct, vertoont tenecteplase-antigeen bifasische eliminatie uit plasma. Er is geen dosisafhankelijkheid van de tenecteplase-klaring in therapeutische dosis. De initiële, dominante halfwaardetijd is 24 ± 5.5 (gemiddelde \pm -SD) min., wat 5 keer langer is dan natuurlijk t-PA. De terminale halfwaardetijd is 129 ± 87 min., en de plasma-uitscheiding is 119 ± 49 ml/min.

Toename van het lichaamsgewicht resulteerde in een bescheiden toename van de tenecteplase klaring 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.

Het effect van een nier- of leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van tenecteplase in mensen is niet bekend. Er is geen specifieke ervaring met het aanpassen van de dosis tenecteplase bij patiënten met lever- en ernstig nierfalen. Echter, op basis van gegevens uit dieren wordt niet verwacht dat een renale dysfunctie de farmacokinetiek zal beïnvloeden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toediening van een enkele intraveneuze dosis in ratten, konijnen en honden resulteerde alleen in een dosisafhankelijke en reversibele veranderingen van de stollingsparameters met plaatselijke hemorragie op de injectieplaats, die werd beschouwd als een gevolg van de farmacodynamische effecten van tenecteplase. Toxiciteitonderzoeken na herhaalde toediening in ratten en honden bevestigden de hierboven genoemde observaties, maar de onderzoeksduur werd beperkt tot twee weken door antilichaam-vorming tegen het humane eiwit tenecteplase, wat resulteerde in anafylaxie.

Veiligheidsfarmacologie gegevens in cynomolgus apen toonde een verlaging van de bloeddruk gevolgd door veranderingen in het ECG, maar deze kwamen voor bij doseringen die aanzienlijk hoger waren dan bij klinische gebruik.

Met betrekking tot de indicatie en de toediening van een enkele dosis in mensen, was het testen van de reproductiviteitstoxiciteit beperkt tot een embryotoxiciteit studie in het konijn, 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 lieten moederdieren

vaginale bloedingen zien 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:

L-arginine
Fosforzuur
Polysorbaat 20

Oplosmiddel:

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Metalyse is onverenigbaar met glucose-infusie oplossingen.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid van de ongeopende verpakking

2 jaar

De 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 het product onmiddellijk na reconstitutie te worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de opslag na reconstitutie en de condities vóór gebruik. Deze condities zouden normaliter niet langer mogen zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 30°C. Bewaar container in de buitenverpakking.

Voor de bewaarcondities van het gereconstitueerde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

20 ml glazen injectieflacon type I, met een gecoate (B2-42) grijze rubberen stop en een flip-off kap, gevuld met poeder voor de oplossing voor injectie.

10 ml plastic spuit voorgevuld met 8 ml water voor injectie voor reconstitutie.

Steriele flacon-adapter.

Steriele naald voor eenmalig gebruik.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Lichaamsgewicht patiënt categorie (kg)	Volume van de gereconstitueerde oplossing (ml)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)
< 60	6	6.000	30
≥ 60 en < 70	7	7.000	35
≥ 70 en < 80	8	8.000	40
≥ 80 en < 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 kap van de flacon.
4. Verwijder de stop van de spuit. Schroef vervolgens onmiddellijk de voorgevulde spuit op de flacon-adapter en doorboor de flacondop in het midden met de scherpe punt van de flacon-adapter.
5. Voeg het water voor injectie toe aan de injectieflacon door de zuiger langzaam in te drukken, dit om schuimvorming te voorkomen.
6. Reconstitueer door voorzichtig te zwenken.
7. De gereconstitueerde bereiding resulteert in een kleurloze tot licht gele, heldere oplossing. Alleen een heldere oplossing zonder deeltjes dient te worden gebruikt.
8. Draai, direct voor 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. Koppel de spuit los van de flacon-adapter.
11. Metalyse moet intraveneus in ongeveer 10 seconden worden toegediend aan de patiënt. Het dient niet te worden toegediend in een lijn die glucose bevat.
12. Elke ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

Het oplossen kan tevens met de bijgevoegde naald uitgevoerd worden.

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

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

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

EU/1/00/169/005

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 23 februari 2001

Datum van laatste hernieuwing: 23 februari 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metalyse 10.000 units. Poeder en oplosmiddel voor een oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Metalyse 10.000 units

1 injectieflacon bevat 10.000 units (50 mg) tenecteplase.

1 voorgevulde spuit bevat 10 ml water voor injectie.

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

De sterkte van tenecteplase wordt uitgedrukt in units (U) met behulp van een referentie standaard, die specifiek is voor tenecteplase. Deze sterkte is niet vergelijkbaar met units gebruikt voor andere thrombolytica.

Tenecteplase is een recombinant fibrine-specifieke plasminogeen-activator.

Voor een 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.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Metalyse is geïndiceerd bij de thrombolytische behandeling van patiënten verdacht van een myocard infarct met blijvende ST-elevaties of een recent linker bundeltakblok, binnen 6 uur na het optreden van de symptomen van een acuut myocard infarct (AMI).

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

De behandeling dient zo spoedig mogelijk na het optreden van symptomen te worden ingezet.

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

Lichaamsgewicht patiënt categorie (kg)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)	Overeenkomstig volume van de gereconstitueerde oplossing (ml)
< 60	6.000	30	6
≥ 60 en < 70	7.000	35	7
≥ 70 en < 80	8.000	40	8
≥ 80 en < 90	9.000	45	9
≥ 90	10.000	50	10

Voor details zie paragraaf 6.6: Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

Een bestaande intraveneuze lijn mag worden gebruikt voor de toediening van Metalyse, maar alleen als deze 0,9% natriumchloride-oplossing bevat. Metalyse is onverenigbaar met glucose-oplossing.

Er dient geen ander geneesmiddel te worden toegevoegd aan de injectie-oplossing.

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

Adjuvante therapie

Ondersteunende antitrombotische 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.

Ongefractioneerde heparine en enoxaparine zijn gebruikt als ondersteunende antitrombotische 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 gecontraïndiceerd is.

4.3 Contra-indicaties

Metalyse is gecontraïndiceerd in de volgende situaties omdat thrombolytische therapie is geassocieerd met een hoger risico op bloedingen:

- Een belangrijke bloedingstoornis op dit moment of in de afgelopen 6 maanden
- Patiënten met een gangbare gelijktijdige therapie van orale anticoagulantia (INR > 1.3)
- Elke voorgeschiedenis van beschadiging aan het centrale zenuwstelsel (bijvoorbeeld neoplasma, aneurysma, intracraniale of spinale operatie)
- Bekende haemorrhagische diathese
- Ernstige, ongecontroleerde hypertensie
- Grote operatie, biopsie van een parenchymaal orgaan of significant letsel in de afgelopen 2 maanden (dit omvat eveneens elk letsel geassocieerd met het huidige AMI)
- Recent hoofd- of schedelletsel
- Verlengde cardiopulmonaire resuscitatie (> 2 minuten) in de afgelopen 2 weken
- Acute pericarditis en/of sub-acute bacteriële endocarditis
- Acute pancreatitis
- Ernstige leverfunctiestoornis, met inbegrip van leverfalen, cirrose, portale hypertensie (oesophagus varices) en actieve hepatitis
- Actief ulcus pepticum
- Arterieel aneurysma en bekende arteriële/veneuze misvormingen

- Neoplasma met verhoogde kans op bloedingen
- Bekende voorgeschiedenis van een beroerte als gevolg van een bloeding of met een onbekende oorzaak
- Bekende voorgeschiedenis van een ischemische beroerte of een 'transient ischaemic attack' in de voorgaande 6 maanden
- Dementie
- Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel tenecteplase of één van de hulpstoffen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bloedingen

De meest gebruikelijke complicatie die men gedurende Metalyse therapie tegenkomt is een bloeding. Het gelijktijdige gebruik van anticoagulatie met heparine kan bijdragen aan de bloeding. Omdat fibrine tijdens de Metalyse therapie gelyseerd wordt, kan een bloeding op de recente prikplaats optreden. Daarom behoeft thrombolytische 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 injectieplaatsen). Het gebruik van rigide katheters, intramusculaire injecties en niet-essentiële behandeling van de patiënt dient gedurende de behandeling met Metalyse te worden vermeden.

Het meest frequent is hemorragie op de injectieplaats, en incidenteel zijn urogenitale en tandvlees bloedingen 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 is toegediend binnen 4 uur voor 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, na iedere toediening, een klinische en laboratorium evaluatie. 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 het gebruik van therapie met Metalyse toenemen en dienen deze afgewogen te worden tegen de verwachte voordelen:

- Systolische bloeddruk > 160 mm Hg
- Cerebrovasculaire aandoening
- Recente gastrointestinale of urogenitale bloeding (in de afgelopen 10 dagen)
- Hoge waarschijnlijkheid van een trombus in the linker harthelft bijvoorbeeld, mitralis stenose met atrium fibrilleren
- Elke bekende, recente (in de afgelopen 2 dagen) intramusculaire injectie
- Gevorderde leeftijd, dat wil zeggen ouder dan 75 jaar
- Laag lichaamsgewicht < 60 kg

Aritmieën

Coronaire thrombolysie kan aritmieën geassocieerd met reperfusie tot gevolg hebben. Er wordt aangeraden dat therapie met anti-aritmica voor bradycardie en/of ventriculaire tachyarritmieën (pacemaker, defibrillator) beschikbaar is als Metalyse wordt toegediend.

GPIIb/IIIa antagonisten

Het gelijktijdig gebruik van GPIIb/IIIa antagonisten verhoogt het bleedingsrisico.

Herhaalde toedieningen

Omdat er tot op heden geen ervaring is met het herhaald toedienen van Metalyse, wordt het herhaald toepassen van Metalyse niet aangeraden. Er is na behandeling echter geen antilichaam-vorming tegen het tenecteplase-molecuul waargenomen. Mocht er een anafylactoïde reactie optreden, 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 alpha2-antiplasmine zijn beoordeeld.

Primaire Percutane Coronaire Interventie (PCI)

Indien primaire PCI gepland staat volgens de huidige relevante behandelingsrichtlijnen dient Metalyse niet gebruikt te worden zoals toegediend in de ASSENT-4 PCI studie (zie rubriek 5.1).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen formele interactie onderzoeken met Metalyse en andere algemeen toegediende geneesmiddelen uitgevoerd in patiënten met AMI. Echter, de analyse van data van meer dan 12.000 patiënten behandeld gedurende fase I, II, III vertoonde geen klinisch relevante interacties met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die algemeen gebruikt worden in patiënten met AMI en Metalyse.

Geneesmiddelen die de stolling beïnvloeden of die de bloedplaatjesfunctie veranderen (bijvoorbeeld ticlopidine, clopidogrel, LMWH) kunnen het risico van bloedingen bij aanvang, gedurende of na therapie met Metalyse verhogen.

Het gelijktijdig gebruik van GPIIb/IIIa antagonisten verhoogt het boedingsrisico.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er is geen ervaring met tenecteplase in zwangere vrouwen. Omdat dierenonderzoek (zie ook paragraaf 5.3) een hoog risico van vaginale bloedingen waarschijnlijk afkomstig van de placenta en miskramen heeft aangetoond, dient het voordeel van de behandeling te worden afgewogen tegen de potentiële risico's, die een acute levensbedreigende situatie kunnen verergeren.

Het is niet bekend of tenecteplase wordt uitgescheiden in moedermelk. Moedermelk van de eerste 24 uur na thrombolytische behandeling dient te worden weggegooid.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

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

Binnen iedere frequentie zijn de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernstigheid: Zeer vaak (>1/10), vaak (>1/100, <1/10), soms (>1/1.000, <1/100), zelden (>1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000).

Aandoeningen van het immuunsysteem

Soms: Anafylactische reacties (inclusief rash, urticaria, bronchospasmen, laryngeaal oedeem)

Aandoeningen van het zenuwstelsel

Soms: Intracraniale hemorragie (zoals cerebrale bloeding, cerebraal hematoom, hemorragische beroerte, hemorragische transformatie van een beroerte, intracraniaal hematoom, subarachnoïdale bloeding) inclusief verwante symptomen als somnolentie, afasie, hemiparese, convulsie

Oogaandoeningen

Zeer zelden: Oogbloeding

Aandoeningen van het hart

Zeer vaak: Reperfusie aritmieën (zoals asystolie, versnelde idioventriculaire aritmie, aritmie, extrasystolie, atriumfibrilleren, atrioventriculair blok I° tot totaal, bradycardie, tachycardie, ventriculaire aritmie, ventrikelfibrilleren, ventriculaire tachycardie) treden tijdelijk in nauwe samenhang met de behandeling met tenecteplase op. Reperfusie aritmieën kunnen leiden tot hartstilstand, ze kunnen levensbedreigend zijn en conventionele anti-aritmische therapie kan nodig zijn.

Zelden: Haemopericardium

Aandoeningen van de bloedvaten

Zeer vaak: Bloedingen

Soms: Embolie (thrombotische embolisatie)

Aandoeningen van het ademhalingsstelsel, de borstkas en het mediastinum

Vaak: Epistaxis

Soms: Pulmonale hemorragie

Aandoeningen van het maagdarmsstelsel

Vaak: Gastroïntestinale bloeding (zoals maagbloeding, maagzweerbloeding, rectale bloeding, haematemesis, melaena, mondbloeding), misselijkheid, braken

Soms: Retroperitoneale bloedingen (zoals retroperitonaal hematoom)

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Ecchymose

Aandoeningen van de nieren en urinewegen

Vaak: Urogenitale bloeding (zoals hematurie, urinewegbloeding)

Algemene aandoeningen en stoornissen op de plaats van toediening

Zeer vaak: Oppervlakkige bloedingen, gewoonlijk van puncties of beschadigde bloedvaten

Onderzoeken

Zeer vaak: Verlaagde bloeddruk

Vaak: Verhoogde lichaamstemperatuur

Letsels, intoxicaties en verrichtingencomplicaties

Zeer zelden: Vetembolie (cholesterolkristal embolie), wat kan leiden tot de bijbehorende gevolgen in betrokken organen

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

- Zeer vaak (>1/10): hypotensie, hartslag en ritmestoornissen, angina pectoris,
- Vaak (>1/100, <1/10): terugkerende ischemie, hartfalen, re-infarct, cardiogene shock, pericarditis, longoedeem
- Soms (>1/1.000, <1/100): hartstilstand, mitralis insufficiëntie, pericardiale effusie, veneuze trombose, cardiale tamponade, myocardiale scheur
- Zelden (>1/10.000, <1/1.000): longembolie

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

4.9 Overdosering

Bij een overdosering kan er een verhoogd risico op bloedingen zijn. In het geval van een ernstige, langdurige bloeding kan substitutie therapie (plasma, bloedplaatjes) worden overwogen, zie ook paragraaf 4.4.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antithrombotica, ATC-code: B01A D11

Werkingsmechanisme

Tenecteplase is een recombinant fibrine-specifieke plasminogeen-activator die is afgeleid van het natuurlijke t-PA door modificaties op drie plaatsen in de eiwitstructuur. Het bindt aan de fibrine-component van de trombus (bloedprop) en zet selectief trombus-gebonden plasminogeen om in plasmine, dat de fibrine matrix van de trombus afbreekt. Tenecteplase heeft een hogere fibrine-specificiteit en betere weerstand tegen inactivatie door z'n endogene inhibitor (PAI-1) in vergelijking tot het natuurlijke t-PA.

Farmacodynamische effecten

Na toediening van tenecteplase zijn een dosis-afhankelijke verbruik van α 2-antiplasmine (de vloeibare-fase remmer van plasmine) en daaruitvolgend een toename van de spiegels van de systemische plasmine-aanmaak waargenomen. Deze waarneming is in overeenstemming met het bedoelde effect van plasminogeen-activatie. In vergelijkende onderzoeken werd minder dan 15% reductie in fibrinogeen en minder dan 25% reductie in plasminogeen waargenomen in patiënten behandeld met de maximale dosis tenecteplase (10.000 U, overeenkomend met 50 mg), terwijl alteplase een afname van ongeveer 50% in fibrinogeen- en plasminogeenspiegels veroorzaakte. Er was geen klinisch relevante antilichaam-vorming waarneembaar na 30 dagen.

Klinische effecten

Patency gegevens 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 patiënten met een AMI. Dit effect is dosis-gerelateerd.

Een grote mortaliteitsstudie (ASSENT II) in 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% CI voor het relatieve risico 1,124) en dat het gebruik van tenecteplase geassocieerd is met een significant lagere incidentie van niet-intracranieële bloedingen (26,4% versus 28,9%, $p=0,0003$). Dit vertaalt zich in een significant lagere behoefte aan transfusies (4,3% versus 5,5%, $p=0,0002$). Intracranieële hemorragie trad met een frequentie van 0,93% versus 0,94% respectievelijk voor tenecteplase en alteplase op.

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

De ASSENT-4 PCI studie was opgezet om aan te tonen of bij 4000 patiënten met grote myocardinfarcten voorbehandeling met een volledige dosis tenecteplase en gelijktijdig een enkelvoudige bolus ongefractioneerde heparine tot 4000 IU toegediend voorafgaande aan primaire percutane coronaire interventie (PCI) binnen 60 tot 180 minuten, zou leiden tot betere resultaten dan primaire PCI alleen. Het onderzoek werd vroegtijdig beëindigd met 1667 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 decompensatio cordis 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 'PCI-only' regime: overlijden: 6,7% vs 4,9% $p=0,14$; cardiogene shock: 6,3% vs 4,8% $p=0,19$; decompensatio cordis: 12,0% vs 9,2% $p=0,06$ respectievelijk. De secundaire eindpunten reïnfarct en herhaalde targetbloedvat revascularisatie waren significant verhoogd in de met tenecteplase voorbehandelde groep: reïnfarct: 6,1% vs 3,7% $p=0,0279$; herhaalde targetbloedvat revascularisatie: 6,6% vs 3,4% $p=0,0041$. De volgende bijwerkingen kwamen vaker voor met tenecteplase voorafgaand aan PCI: intracraniale bloeding: 1% vs 0% $p=0,0037$; beroerte: 1,8% vs 0% $p<0,0001$; grote bloedingen: 5,6% vs 4,4% $p=0,3118$; kleine bloedingen: 25,3% vs 19,0% $p=0,0021$; bloedtransfusies: 6,2% vs 4,2% $p=0,0873$; abrupte bloedvatafsluiting: 1,9% vs 0,1% $p=0,0001$.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Tenecteplase is een intraveneus toegediend, recombinant eiwit dat het plasminogeen activeert. Tenecteplase wordt uit de circulatie geklaard door binding aan specifieke receptoren in de lever gevolgd door katabolisatie tot kleine peptiden. De binding aan de receptoren in de lever is echter gereduceerd in vergelijking tot het natuurlijke t-PA, resulterend in een verlengde halfwaardetijd. Gegevens over weefseldistributie en eliminatie zijn verkregen uit onderzoeken met radioactief gelabeld tenecteplase in ratten. De lever was het belangrijkste orgaan waarnaar tenecteplase werd gedistribueerd. Het is niet bekend of en in welke mate tenecteplase bindt aan plasmaproteïnen bij mensen.

Na één enkele, intraveneuze bolus injectie van tenecteplase in patiënten met acuut myocard infarct, vertoont tenecteplase-antigeen bifasische eliminatie uit plasma. Er is geen dosisafhankelijkheid van de tenecteplase-klaring in therapeutische dosis. De initiële, dominante halfwaardetijd is 24 ± 5.5 (gemiddelde \pm -SD) min., wat 5 keer langer is dan natuurlijk t-PA. De terminale halfwaardetijd is 129 ± 87 min., en de plasma-uitscheiding is 119 ± 49 ml/min.

Toename van het lichaamsgewicht resulteerde in een bescheiden toename van de tenecteplase klaring 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.

Het effect van een nier- of leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van tenecteplase in mensen is niet bekend. Er is geen specifieke ervaring met het aanpassen van de dosis tenecteplase bij patiënten met lever- en ernstig nierfalen. Echter, op basis van gegevens uit dieren wordt niet verwacht dat een renale dysfunctie de farmacokinetiek zal beïnvloeden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toediening van een enkele intraveneuze dosis in ratten, konijnen en honden resulteerde alleen in een dosisafhankelijke en reversibele veranderingen van de stollingsparameters met plaatselijke hemorragie op de injectieplaats, die werd beschouwd als een gevolg van de farmacodynamische effecten van tenecteplase. Toxiciteitonderzoeken na herhaalde toediening in ratten en honden bevestigden de hierboven genoemde observaties, maar de onderzoeksduur werd beperkt tot twee weken door antilichaam-vorming tegen het humane eiwit tenecteplase, wat resulteerde in anafylaxie.

Veiligheidsfarmacologie gegevens in cynomolgus apen toonde een verlaging van de bloeddruk gevolgd door veranderingen in het ECG, maar deze kwamen voor bij doseringen die aanzienlijk hoger waren dan bij klinische gebruik.

Met betrekking tot de indicatie en de toediening van een enkele dosis in mensen, was het testen van de reproductiviteitstoxiciteit beperkt tot een embryotoxiciteit studie in het konijn, 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 lieten moederdieren

vaginale bloedingen zien 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:

L-arginine
Fosforzuur
Polysorbaat 20

Oplosmiddel:

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Metalyse is onverenigbaar met glucose-infusie oplossingen.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid van de ongeopende verpakking

2 jaar

De 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 het product onmiddellijk na reconstitutie te worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de opslag na reconstitutie en de condities vóór gebruik. Deze condities zouden normaliter niet langer mogen zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 30°C. Bewaar container in de buitenverpakking.
Voor de bewaarcondities van het gereconstitueerde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

20 ml glazen injectieflacon type I, met een gecoate (B2-42) grijze rubberen stop en een flip-off kap, gevuld met poeder voor de oplossing voor injectie.

10 ml plastic spuit voorgevuld met 10 ml water voor injectie voor reconstitutie.

Steriele flacon-adapter.

Steriele naald voor eenmalig gebruik.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Lichaamsgewicht patiënt categorie (kg)	Volume van de gereconstitueerde oplossing (ml)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)
< 60	6	6.000	30
≥ 60 en < 70	7	7.000	35
≥ 70 en < 80	8	8.000	40
≥ 80 en < 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 kap van de flacon.
4. Verwijder de stop van de spuit. Schroef vervolgens onmiddellijk de voorgevulde spuit op de flacon-adapter en doorboor de flacondop in het midden met de scherpe punt van de flacon-adapter.
5. Voeg het water voor injectie toe aan de injectieflacon door de zuiger langzaam in te drukken, dit om schuimvorming te voorkomen.
6. Reconstitueer door voorzichtig te zwenken.
7. De gereconstitueerde bereiding resulteert in een kleurloze tot licht gele, heldere oplossing. Alleen een heldere oplossing zonder deeltjes dient te worden gebruikt.
8. Draai, direct voor 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. Koppel de spuit los van de flacon-adapter.
11. Metalyse moet intraveneus in ongeveer 10 seconden worden toegediend aan de patiënt. Het dient niet te worden toegediend in een lijn die glucose bevat.
12. Elke ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

Het oplossen kan tevens met de bijgevoegde naald uitgevoerd worden.

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

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

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

EU/1/00/169/006

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 23 februari 2001

Datum van laatste hernieuwing: 23 februari 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN HET (DE) BIOLOGISCH WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN) EN HOUDER(S)VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. FABRIKANT(EN) VAN HET (DE) BIOLOGISCH WERKZA(A)M(E)
BESTANDDE(E)L(EN) EN HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE
VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van het biologisch werkza(a)m(e) bestandde(e)l(en)

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

Genentech, Inc.
1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990
USA

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

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

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE
LEVERING EN HET GEBRUIK**

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

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

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD:**

(CYCLO-OLEFINE COPOLYMEER) INJECTIESPUIJT/BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metalyse 6.000 U
Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Tenecteplase

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

6.000 U tenecteplase per injectieflacon

Na reconstitutie met 6 ml water voor injectie bevat de oplossing 1.000 U tenecteplase per ml

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: L-arginine, fosforzuur, polysorbaat 20

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie
1 voorgevulde spuit met oplosmiddel voor parenteraal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie met 6 ml oplosmiddel

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

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

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

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet bewaren boven 30°C.

Bewaar container in de buitenverpakking 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

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

EU/1/00/169/004

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

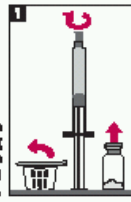
Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

GEGEVENS DIE OP DE BINNENKANT VAN DE DEKSEL VAN DE VERPAKKING IN DE VORM VAN EEN PICTOGRAM MOETEN WORDEN VERMELD

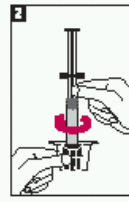
Gebruiksaanwijzing

Open de verpakking van de flacon-adapter.

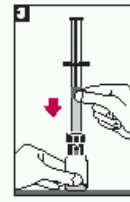


1 Verwijder de stop van de spuit.

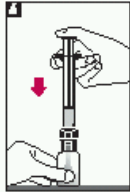
Verwijder de flip-off kap van de flacon.



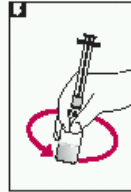
2 Schroef de voorgevulde spuit stevig op de flacon-adapter.



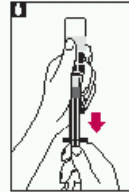
3 Doorbaar de flacon dop in het midden met de scherpe punt van de flacon-adapter.



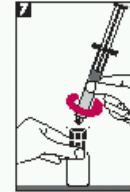
4 Voeg het water voor injecties toe door de zuiger langzaam in te drukken, dit om schuimvorming te voorkomen.



5 Los op door voorzichtig te zwenken.



6 Draai de flacon met spuit om. Trek het juiste doseringsvolume van de oplossing op in de spuit.



7 Schroef de spuit los. De oplossing is nu klaar voor de i.v. bolus injectie.

en:0000

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON MET POEDER VOOR OPLOSSING VOOR
INJECTIE/PRIMAIRE VERPAKKING**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metalyse 6.000 U

Poeder voor oplossing voor injectie

Tenecteplase

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

6.000 U tenecteplase per injectieflacon

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie met 6 ml oplosmiddel

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

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet bewaren boven 30°C.

Bewaar container in de buitenverpakking

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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**

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

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

16 INFORMATIE OVER BRAILLE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE SPIJT MET OPLOSMIDDEL

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

Oplosmiddel voor Metalyse 6.000 U
Oplosmiddel voor parenteraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Gereconstitueerde oplossing, voor patiënten met een lichaamsgewicht (kg) van:

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/JJJJ}

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6 ml water voor injectie

6. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD:**

(CYCLO-OLEFINE COPOLYMEER) INJECTIESPUIT/BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metalyse 8.000 U
Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Tenecteplase

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

8.000 U tenecteplase per injectieflacon

Na reconstitutie met 8 ml water voor injectie bevat de oplossing 1.000 U tenecteplase per ml

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: L-arginine, fosforzuur, polysorbaat 20

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie
1 voorgevulde spuit met oplosmiddel voor parenteraal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie met 8 ml oplosmiddel

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

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

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

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet bewaren boven 30°C.
Bewaar container in de buitenverpakking 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

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

EU/1/00/169/005

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

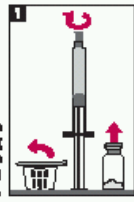
Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

GEGEVENS DIE OP DE BINNENKANT VAN DE DEKSEL VAN DE VERPAKKING IN DE VORM VAN EEN PICTOGRAM MOETEN WORDEN VERMELD

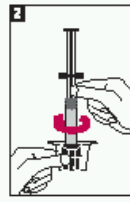
Gebruiksaanwijzing

Open de verpakking van de flacon-adapter.

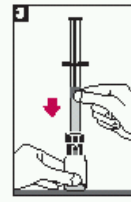


1 Verwijder de stop van de spuit.

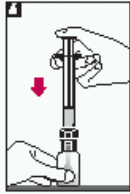
Verwijder de flip-off kap van de flacon.



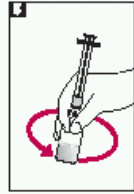
2 Schroef de voorgevulde spuit stevig op de flacon-adapter.



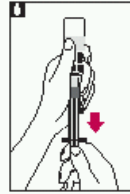
3 Doorbaar de flacon dop in het midden met de scherpe punt van de flacon-adapter.



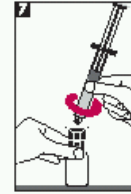
4 Voeg het water voor injecties toe door de zuiger langzaam in te drukken, dit om schuimvorming te voorkomen.



5 Los op door voorzichtig te zwenken.



6 Draai de flacon met spuit om. Trek het juiste doseringsvolume van de oplossing op in de spuit.



7 Schroef de spuit los. De oplossing is nu klaar voor de i.v. bolus injectie.

en.10000

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON MET POEDER VOOR OPLOSSING VOOR
INJECTIE/PRIMAIRE VERPAKKING**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metalyse 8.000 U

Poeder voor oplossing voor injectie

Tenecteplase

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

8.000 U tenecteplase per injectieflacon

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie met 8 ml oplosmiddel

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

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet bewaren boven 30°C.

Bewaar container in de buitenverpakking.

**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**

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

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

16 INFORMATIE OVER BRAILLE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE SPIJT MET OPLOSMIDDEL

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

Oplosmiddel voor Metalyse 8.000 U
Oplosmiddel voor parenteraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Gereconstitueerde oplossing, voor patiënten met een lichaamsgewicht (kg) van:

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/JJJJ}

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

8 ml water voor injectie

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

(CYCLO-OLEFINE COPOLYMEER) INJECTIESPUIT/BUITERNVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metalyse 10.000 U
Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Tenecteplase

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

10.000 U tenecteplase per injectieflacon

Na reconstitutie met 10 ml water voor injectie bevat de oplossing 1.000 U tenecteplase per ml

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: L-arginine, fosforzuur, polysorbaat 20

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie
1 voorgevulde spuit met oplosmiddel voor parenteraal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie met 10 ml oplosmiddel

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

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

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

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet bewaren boven 30°C.
Bewaar container in de buitenverpakking 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

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

EU/1/00/169/006

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

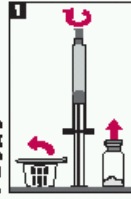
Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

GEGEVENS DIE OP DE BINNENKANT VAN DE DEKSEL VAN DE VERPAKKING IN DE VORM VAN EEN PICTOGRAM MOETEN WORDEN VERMELD

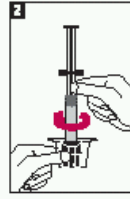
Gebruiksaanwijzing

Open de verpakking van de flacon-adapter.

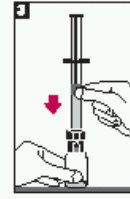


1 Verwijder de stop van de spuit.

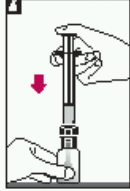
Verwijder de flip-off kap van de flacon.



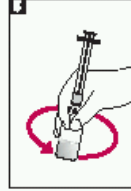
2 Schroef de voorgevulde spuit stevig op de flacon-adapter.



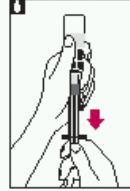
3 Doorbaar de flacon dop in het midden met de scherpe punt van de flacon-adapter.



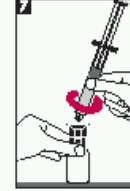
4 Voeg het water voor injecties toe door de zuiger langzaam in te drukken, dit om schuimvorming te voorkomen.



5 Los op door voorzichtig te zwenken.



6 Draai de flacon met spuit om. Trek het juiste doseringsvolume van de oplossing op in de spuit.



7 Schroef de spuit los. De oplossing is nu klaar voor de i.v. bolus injectie.

en:10000

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON MET POEDER VOOR OPLOSSING VOOR
INJECTIE/PRIMAIRE VERPAKKING**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metalyse 10.000 U

Poeder voor oplossing voor injectie

Tenecteplase

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

10.000 U tenecteplase per injectieflacon

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie met 10 ml oplosmiddel

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

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet bewaren boven 30°C.

Bewaar container in de buitenverpakking.

**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**

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

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

16 INFORMATIE OVER BRAILLE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE SPIJT MET OPLOSMIDDEL

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

Oplosmiddel voor Metalyse 10.000 U
Oplosmiddel voor parenteraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Gereconstitueerde oplossing, voor patiënten met een lichaamsgewicht (kg) van:

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/JJJJ}

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 ml water voor injectie

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

METALYSE 6.000 units poeder en oplosmiddel voor een oplossing voor injectie Tenecteplase

Lees de hele bijsluiter aandachtig door alvorens u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem nog een keer nodig.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is METALYSE en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u METALYSE toegediend krijgt
3. Hoe wordt METALYSE toegediend
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u METALYSE
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS METALYSE EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

METALYSE is een poeder en oplosmiddel voor een oplossing voor injectie. Dit betekent dat elke verpakking bestaat uit:

- één flacon met 6.000 units METALYSE poeder en één voorgevulde spuit met 6 ml water voor injectie

Voor gebruik wordt het oplosmiddel (water voor injectie) toegevoegd aan het poeder om een oplossing te vormen die per injectie kan worden toegediend.

METALYSE behoort tot de groep geneesmiddelen die thrombolytica worden genoemd. Deze geneesmiddelen helpen bloedproppen op te lossen. Tenecteplase is een recombinant fibrine-specifieke plasminogeen-activator.

METALYSE wordt gebruikt voor de behandeling van myocard infarcten (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. WAT U MOET WETEN VOORDAT U METALYSE TOEGEDIEND KRIJGT

METALYSE zal niet worden voorgeschreven en toegediend worden door uw arts:

- Als u overgevoelig bent voor de werkzame stof (tenecteplase) of voor één van de hulpstoffen van METALYSE;
- Als u een ziekte heeft of heeft gehad die leidt tot een toename op het risico van bloedingen, met inbegrip van:
 - ❖ een bloedingstoornis of een neiging tot bloeden (hemorragie)
 - ❖ een beroerte (cerebrovasculaire aandoening)
 - ❖ een erg hoge, ongecontroleerde bloeddruk
 - ❖ hoofdletsel
 - ❖ een ernstige leveraandoening
 - ❖ een maagzweer (ulcus pepticum)

- ❖ spataderen in de slokdarm (oesophagus varices)
 - ❖ afwijkingen aan de bloedvaten (bijvoorbeeld een aneurysma)
 - ❖ bepaalde tumoren
 - ❖ ontsteking van het vlies rond het hart (pericarditis), ontsteking of infectie van de hartklep (endocarditis);
- Als u tabletten/ capsules gebruikt om het bloed dunner te maken, zoals warfarine of coumarine (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 cardiopulmonale resuscitatie (reanimatie) langer dan 2 minuten heeft gehad.

Uw arts zal voorzichtig zijn met METALYSE

- Als u een hoge bloeddruk heeft;
- Als u problemen heeft met de bloedvoorziening van de hersenen (cerebrovasculaire aandoeningen);
- Als u een gastrointestinale (darm) of urogenitale bloeding in de laatste tien dagen heeft gehad (deze kunnen bloed in de ontlasting of urine veroorzaken);
- Als u een hartklepafwijking (bijvoorbeeld een mitralis stenose) 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

Gebruik in combinatie met andere middelen

Vertel uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts om advies voordat u METALYSE krijgt toegediend.

3. HOE WORDT METALYSE 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
Metalysse (U)	6.000	7.000	8.000	9.000	10.000

Uw arts zal, behalve METALYSE, zo snel mogelijk nadat de pijn op de borst begint u medicijnen 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 de borst begint een enkele dosis toedienen.

Herhaling wordt niet aanbevolen.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan METALYSE bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt.

De volgende bijwerkingen komen zeer vaak (>1/10) voor bij METALYSE:

- Lage bloeddruk (hypotensie)
- Onregelmatige hartslag
- Pijn op de borst (angina pectoris)
- Bloeding op de plaats van injectie

De volgende bijwerkingen komen vaak (>1/100, <1/10) voor bij METALYSE:

- Misselijkheid
- Braken
- Koorts
- Bloedneuzen
- Verdere hartaanvallen of pijn op de borst (terugkerende ischemie, re-infarct)
- Hartfalen
- Shock als gevolg van hartfalen
- Ontsteking van het vlies rond het hart (pericarditis)
- Vocht in de longen (longoedeem)
- Urogenitaal bloedverlies (u kunt bloed in de urine aantreffen)
- Blauwe plekken
- Gastro-intestinale bloeding (bloeding van de maag of darm)
- Bloedingen waarvoor een bloedtransfusie nodig is

De volgende bijwerkingen komen soms (>1/1.000, <1/100) voor, maar zijn gemeld na behandeling met METALYSE:

- Hartstilstand
- Problemen met de hartklep of het hartvlies (mitrale insufficiëntie, pericardale effusie)
- Bloedprop in de ader (veneuze trombose)
- Bloedprop in een bloedvat (thrombotische embolisatie)
- Vocht tussen het hartvlies en het hart (cardiale tamponade)
- Scheur in de hartspier
- Inwendige bloeding in de buik (retroperitoneale bloedingen)
- 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 longen (pulmonale hemorragie)
- Overgevoeligheid (anafylactoïde reacties), bijvoorbeeld huiduitslag, netelroos (urticaria), zwelling van de keel

De volgende bijwerkingen zijn zelden (>1/10.000, <1/1.000) voorgekomen na het gebruik van METALYSE:

- Bloeding in de ruimte rond het hart (haemopericardium)
- Bloedprop in de longen (longembolie)

De volgende bijwerkingen zijn zeer zelden (<1/10.000) voorgekomen na het gebruik van METALYSE:

- cholesterol-kristal proppen
- bloedingen in de ogen (oog hemorragie)

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

Waarschuw onmiddellijk uw arts als u denkt dat u één van deze bijwerkingen ervaart.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter worden vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U METALYSE

Houd buiten het bereik en het zicht van kinderen.

Niet bewaren boven 30° C.

Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Als METALYSE is opgelost, 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.

Gebruik METALYSE niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op het etiket/doos.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat METALYSE

- De werkzame stof is tenecteplase. Eén injectieflacon bevat 6.000 units tenecteplase. Eén voorgevulde spuit bevat 6 ml water voor injectie.
- De andere bestanddelen in METALYSE poeder zijn L-arginine, fosforzuur en polysorbaat 20.
- Het oplosmiddel voor METALYSE is water voor injectie.

Hoe ziet METALYSE er uit en de inhoud van de verpakking

Het doosje bevat een flacon met gevriesdroogd poeder, een kant en klare injectiespuit met oplosmiddel, een flacon-adaptor en een naald.

Registratiehouder en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorferstrasse 65
D-88397 Biberach/Riss
Duitsland

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

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

България

Бьорингер Ингелхайм Фарма ГмбХ
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

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

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 49

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 1805 / 77 90 90

Eesti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Eesti Filiaal
Tel: +372 60 80 940

Ελλάδα

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

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 58 00

France

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7 240 068

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim Pharma Fióktelep
Tel.: +36 1 224 7120

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 72 5 66 24 24

Norge

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

Österreich

Boehringer Ingelheim Austria GmbH
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

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

Portugal

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

România

Boehringer Ingelheim Pharma Ges mbH
Reprezentanța din România
Tel: +40 21 330 99 63

Slovenija

Boehringer Ingelheim Pharma
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim Pharma
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Lietuva

Boehringer Ingelheim Pharma Ges mbH
Atstovybė Lietuvoje
Tel.: +370 37 473922

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/YYYY}

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

METALYSE 8.000 units poeder en oplosmiddel voor een oplossing voor injectie Tenecteplase

Lees de hele bijsluiter aandachtig door alvorens u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem nog een keer nodig.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is METALYSE en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u METALYSE toegediend krijgt
3. Hoe wordt METALYSE toegediend
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u METALYSE
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS METALYSE EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

METALYSE is een poeder en oplosmiddel voor een oplossing voor injectie. Dit betekent dat elke verpakking bestaat uit:

- één flacon met 8.000 units METALYSE poeder en één voorgevulde spuit met 8 ml water voor injectie

Voor gebruik wordt het oplosmiddel (water voor injectie) toegevoegd aan het poeder om een oplossing te vormen die per injectie kan worden toegediend.

METALYSE behoort tot de groep geneesmiddelen die thrombolytica worden genoemd. Deze geneesmiddelen helpen bloedproppen op te lossen. Tenecteplase is een recombinant fibrine-specifieke plasminogeen-activator.

METALYSE wordt gebruikt voor de behandeling van myocard infarcten (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. WAT U MOET WETEN VOORDAT U METALYSE TOEGEDIEND KRIJGT

METALYSE zal niet worden voorgeschreven en toegediend worden door uw arts:

- Als u overgevoelig bent voor de werkzame stof (tenecteplase) of voor één van de hulpstoffen van METALYSE;
- Als u een ziekte heeft of heeft gehad die leidt tot een toename op het risico van bloedingen, met inbegrip van:
 - ❖ een bloedingstoornis of een neiging tot bloeden (hemorragie)
 - ❖ een beroerte (cerebrovasculaire aandoening)
 - ❖ een erg hoge, ongecontroleerde bloeddruk
 - ❖ hoofdletsel
 - ❖ een ernstige leveraandoening
 - ❖ een maagzweer (ulcus pepticum)

- ❖ spataderen in de slokdarm (oesophagus varices)
 - ❖ afwijkingen aan de bloedvaten (bijvoorbeeld een aneurysma)
 - ❖ bepaalde tumoren
 - ❖ ontsteking van het vlies rond het hart (pericarditis), ontsteking of infectie van de hartklep (endocarditis);
- Als u tabletten/ capsules gebruikt om het bloed dunner te maken, zoals warfarine of coumarine (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 cardiopulmonale resuscitatie (reanimatie) langer dan 2 minuten heeft gehad.

Uw arts zal voorzichtig zijn met METALYSE

- Als u een hoge bloeddruk heeft;
- Als u problemen heeft met de bloedvoorziening van de hersenen (cerebrovasculaire aandoeningen);
- Als u een gastrointestinale (darm) of urogenitale bloeding in de laatste tien dagen heeft gehad (deze kunnen bloed in de ontlasting of urine veroorzaken);
- Als u een hartklepafwijking (bijvoorbeeld een mitralis stenose) 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

Gebruik in combinatie met andere middelen

Vertel uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts om advies voordat u METALYSE krijgt toegediend.

3. HOE WORDT METALYSE 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
Metalysé (U)	6.000	7.000	8.000	9.000	10.000

Uw arts zal, behalve METALYSE, zo snel mogelijk nadat de pijn op de borst begint u medicijnen 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 de borst begint een enkele dosis toedienen.

Herhaling wordt niet aanbevolen.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan METALYSE bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt.

De volgende bijwerkingen komen zeer vaak (>1/10) voor bij METALYSE:

- Lage bloeddruk (hypotensie)
- Onregelmatige hartslag
- Pijn op de borst (angina pectoris)
- Bloeding op de plaats van injectie

De volgende bijwerkingen komen vaak (>1/100, <1/10) voor bij METALYSE:

- Misselijkheid
- Braken
- Koorts
- Bloedneuzen
- Verdere hartaanvallen of pijn op de borst (terugkerende ischemie, re-infarct)
- Hartfalen
- Shock als gevolg van hartfalen
- Ontsteking van het vlies rond het hart (pericarditis)
- Vocht in de longen (longoedeem)
- Urogenitaal bloedverlies (u kunt bloed in de urine aantreffen)
- Blauwe plekken
- Gastro-intestinale bloeding (bloeding van de maag of darm)
- Bloedingen waarvoor een bloedtransfusie nodig is

De volgende bijwerkingen komen soms (>1/1.000, <1/100) voor, maar zijn gemeld na behandeling met METALYSE:

- Hartstilstand
- Problemen met de hartklep of het hartvlies (mitrale insufficiëntie, pericardale effusie)
- Bloedprop in de ader (veneuze trombose)
- Bloedprop in een bloedvat (thrombotische embolisatie)
- Vocht tussen het hartvlies en het hart (cardiale tamponade)
- Scheur in de hartspier
- Inwendige bloeding in de buik (retroperitoneale bloedingen)
- 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 longen (pulmonale hemorragie)
- Overgevoeligheid (anafylactoïde reacties), bijvoorbeeld huiduitslag, netelroos (urticaria), zwelling van de keel

De volgende bijwerkingen zijn zelden (>1/10.000, <1/1.000) voorgekomen na het gebruik van METALYSE:

- Bloeding in de ruimte rond het hart (haemopericardium)
- Bloedprop in de longen (longembolie)

De volgende bijwerkingen zijn zeer zelden (<1/10.000) voorgekomen na het gebruik van METALYSE:

- Cholesterol-kristal proppen
- Bloedingen in de ogen (oog hemorragie)

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

Waarschuw onmiddellijk uw arts als u denkt dat u één van deze bijwerkingen ervaart.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter worden vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U METALYSE

Houd buiten het bereik en het zicht van kinderen.

Niet bewaren boven 30°C.

Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Als METALYSE is opgelost, 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.

Gebruik METALYSE niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op het etiket/doos.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat METALYSE

- De werkzame stof is tenecteplase. Eén injectieflacon bevat 8.000 units tenecteplase. Eén voorgevulde spuit bevat 8 ml water voor injectie.
- De andere bestanddelen in METALYSE poeder zijn L-arginine, fosforzuur en polysorbaat 20.
- Het oplosmiddel voor METALYSE is water voor injectie.

Hoe ziet METALYSE er uit en de inhoud van de verpakking

Het doosje bevat een flacon met gevriesdroogd poeder, een kant en klare injectiespuit met oplosmiddel, een flacon-adaptor en een naald.

Registratiehouder en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorferstrasse 65
D-88397 Biberach/Riss
Duitsland

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

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

България

Бьорингер Ингелхайм Фарма ГмбХ
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

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

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 49

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 1805 / 77 90 90

Eesti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Eesti Filiaal
Tel: +372 60 80 940

Ελλάδα

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

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 58 00

France

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7 240 068

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim Pharma Fióktelep
Tel.: +36 1 224 7120

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 72 5 66 24 24

Norge

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

Österreich

Boehringer Ingelheim Austria GmbH
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

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

Portugal

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

România

Boehringer Ingelheim Pharma Ges mbH
Reprezentanța din România
Tel: +40 21 330 99 63

Slovenija

Boehringer Ingelheim Pharma
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim Pharma
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Lietuva

Boehringer Ingelheim Pharma Ges mbH
Atstovybė Lietuvoje
Tel.: +370 37 473922

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/YYYY}

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

METALYSE 10.000 units poeder en oplosmiddel voor een oplossing voor injectie Tenecteplase

Lees de hele bijsluiter aandachtig door alvorens u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem nog een keer nodig.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is METALYSE en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u METALYSE toegediend krijgt
3. Hoe wordt METALYSE toegediend
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u METALYSE
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS METALYSE EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

METALYSE is een poeder en oplosmiddel voor een oplossing voor injectie. Dit betekent dat elke verpakking bestaat uit:

- één flacon met 10.000 units METALYSE poeder en één voorgevulde spuit met 10 ml water voor injectie

Voor gebruik wordt het oplosmiddel (water voor injectie) toegevoegd aan het poeder om een oplossing te vormen die per injectie kan worden toegediend.

METALYSE behoort tot de groep geneesmiddelen die thrombolytica worden genoemd. Deze geneesmiddelen helpen bloedproppen op te lossen. Tenecteplase is een recombinant fibrine-specifieke plasminogeen-activator.

METALYSE wordt gebruikt voor de behandeling van myocard infarcten (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. WAT U MOET WETEN VOORDAT U METALYSE TOEGEDIEND KRIJGT

METALYSE zal niet worden voorgeschreven en toegediend worden door uw arts:

- Als u overgevoelig bent voor de werkzame stof (tenecteplase) of voor één van de hulpstoffen van METALYSE;
- Als u een ziekte heeft of heeft gehad die leidt tot een toename op het risico van bloedingen, met inbegrip van:
 - ❖ een bloedingstoornis of een neiging tot bloeden (hemorragie)
 - ❖ een beroerte (cerebrovasculaire aandoening)
 - ❖ een erg hoge, ongecontroleerde bloeddruk
 - ❖ hoofdlletsel
 - ❖ een ernstige leveraandoening
 - ❖ een maagzweer (ulcus pepticum)

- ❖ spataderen in de slokdarm (oesophagus varices)
 - ❖ afwijkingen aan de bloedvaten (bijvoorbeeld een aneurysma)
 - ❖ bepaalde tumoren
 - ❖ ontsteking van het vlies rond het hart (pericarditis), ontsteking of infectie van de hartklep (endocarditis);
- Als u tabletten/ capsules gebruikt om het bloed dunner te maken, zoals warfarine of coumarine (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 cardiopulmonale resuscitatie (reanimatie) langer dan 2 minuten heeft gehad.

Uw arts zal voorzichtig zijn met METALYSE

- Als u een hoge bloeddruk heeft;
- Als u problemen heeft met de bloedvoorziening van de hersenen (cerebrovasculaire aandoeningen);
- Als u een gastrointestinale (darm) of urogenitale bloeding in de laatste tien dagen heeft gehad (deze kunnen bloed in de ontlasting of urine veroorzaken);
- Als u een hartklepafwijking (bijvoorbeeld een mitralis stenose) 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

Gebruik in combinatie met andere middelen

Vertel uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts om advies voordat u METALYSE krijgt toegediend.

3. HOE WORDT METALYSE 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
Metalysse (U)	6.000	7.000	8.000	9.000	10.000

Uw arts zal, behalve METALYSE, zo snel mogelijk nadat de pijn op de borst begint u medicijnen 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 de borst begint een enkele dosis toedienen.

Herhaling wordt niet aanbevolen.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan METALYSE bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt.

De volgende bijwerkingen komen zeer vaak (>1/10) voor bij METALYSE:

- Lage bloeddruk (hypotensie)
- Onregelmatige hartslag
- Pijn op de borst (angina pectoris)
- Bloeding op de plaats van injectie

De volgende bijwerkingen komen vaak (>1/100, <1/10) voor bij METALYSE:

- Misselijkheid
- Braken
- Koorts
- Bloedneuzen
- Verdere hartaanvallen of pijn op de borst (terugkerende ischemie, re-infarct)
- Hartfalen
- Shock als gevolg van hartfalen
- Ontsteking van het vlies rond het hart (pericarditis)
- Vocht in de longen (longoedeem)
- Urogenitaal bloedverlies (u kunt bloed in de urine aantreffen)
- Blauwe plekken
- Gastro-intestinale bloeding (bloeding van de maag of darm)
- Bloedingen waarvoor een bloedtransfusie nodig is

De volgende bijwerkingen komen soms (>1/1.000, <1/100) voor, maar zijn gemeld na behandeling met METALYSE:

- Hartstilstand
- Problemen met de hartklep of het hartvlies (mitrale insufficiëntie, pericardale effusie)
- Bloedprop in de ader (veneuze trombose)
- Bloedprop in een bloedvat (thrombotische embolisatie)
- Vocht tussen het hartvlies en het hart (cardiale tamponade)
- Scheur in de hartspier
- Inwendige bloeding in de buik (retroperitoneale bloedingen)
- Bloeding in de hersenen (cerebrale hemorrhagie). Sterfte of permanente invaliditeit kan volgen op een bloeding in de hersenen of op een andere ernstige bloeding
- Bloeding in de longen (pulmonale hemorrhagie)
- Overgevoeligheid (anafylactoïde reacties), bijvoorbeeld huiduitslag, netelroos (urticaria), zwelling van de keel

De volgende bijwerkingen zijn zelden (>1/10.000, <1/1.000) voorgekomen na het gebruik van METALYSE:

- Bloeding in de ruimte rond het hart (haemopericardium)
- Bloedprop in de longen (longembolie)

De volgende bijwerkingen zijn zeer zelden (<1/10.000) voorgekomen na het gebruik van METALYSE:

- Cholesterol-kristal proppen
- Bloedingen in de ogen (oog hemorrhagie)

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

Waarschuw onmiddellijk uw arts als u denkt dat u één van deze bijwerkingen ervaart.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter worden vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U METALYSE

Houd buiten het bereik en het zicht van kinderen.

Niet bewaren boven 30°C.

Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Als METALYSE is opgelost, 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.

Gebruik METALYSE niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op het etiket/doos.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat METALYSE

- De werkzame stof is tenecteplase. Eén injectieflacon bevat 10.000 units tenecteplase. Eén voorgevulde spuit bevat 10 ml water voor injectie.
- De andere bestanddelen in METALYSE poeder zijn L-arginine, fosforzuur en polysorbaat 20.
- Het oplosmiddel voor METALYSE is water voor injectie.

Hoe ziet METALYSE er uit en de inhoud van de verpakking

Het doosje bevat een flacon met gevriesdroogd poeder, een kant en klare injectiespuit met oplosmiddel, een flacon-adaptor en een naald.

Registratiehouder en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorferstrasse 65
D-88397 Biberach/Riss
Duitsland

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

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

България

Бьорингер Ингелхайм Фарма ГмбХ
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

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

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 49

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 1805 / 77 90 90

Eesti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Eesti Filiaal
Tel: +372 60 80 940

Ελλάδα

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

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 58 00

France

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7 240 068

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim Pharma Fióktelep
Tel.: +36 1 224 7120

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 72 5 66 24 24

Norge

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

Österreich

Boehringer Ingelheim Austria GmbH
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

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

Portugal

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

România

Boehringer Ingelheim Pharma Ges mbH
Reprezentanța din România
Tel: +40 21 330 99 63

Slovenija

Boehringer Ingelheim Pharma
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim Pharma
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Lietuva

Boehringer Ingelheim Pharma Ges mbH
Atstovybė Lietuvoje
Tel.: +370 37 473922

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/YYYY}