

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Metalyse 8 000 U (40 mg) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Metalyse 10 000 U (50 mg) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Metalyse 8 000 U (40 mg) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 8 000 U (40 mg) Tenecteplase.

Jede Fertigspritze enthält 8 ml Lösungsmittel.

Metalyse 10 000 U (50 mg) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 10 000 U (50 mg) Tenecteplase.

Jede Fertigspritze enthält 10 ml Lösungsmittel.

Die rekonstituierte Lösung enthält 1 000 U (5 mg) Tenecteplase pro ml.

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

Tenecteplase ist ein fibrinspezifischer Plasminogen-Aktivator, welcher in einer Ovarialzelllinie des Chinesischen Hamsters mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Das Pulver ist weiß bis weißlich.

Das Lösungsmittel ist klar und farblos.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

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

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

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

Die Anwendung von Metalyse sollte so früh wie möglich nach Symptombeginn erfolgen.

Die angemessene Darreichungsform eines Tenecteplase-Präparats sollte sorgfältig und in Übereinstimmung mit dem Anwendungsgebiet gewählt werden. Die Darreichungsformen mit 40 mg und 50 mg sind nur für die Anwendung beim akuten Myokardinfarkt vorgesehen.

Metalyse muss körpergewichtsbezogen verabreicht werden, mit einer maximalen Dosis von 10 000 U (50 mg Tenecteplase). Das Volumen zur Verabreichung der richtigen Dosis kann mittels des folgenden Schemas ermittelt werden:

Körpergewichtsbereich des Patienten (kg)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)	Entsprechendes Volumen der rekonstituierten Lösung (ml)
< 60	6 000	30	6
≥ 60 bis < 70	7 000	35	7
≥ 70 bis < 80	8 000	40	8
≥ 80 bis < 90	9 000	45	9
≥ 90	10 000	50	10

Weitere Informationen siehe Abschnitt 6.6: Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

#### *Ältere Patienten (≥ 75 Jahre)*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

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

#### Begleittherapie

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

Zur Koronarintervention siehe Abschnitt 4.4.

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

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

#### Art der Anwendung

Die rekonstituierte Lösung sollte intravenös verabreicht werden und ist zur sofortigen Anwendung bestimmt. Die rekonstituierte Lösung ist eine klare und farblose bis leicht gelbliche Lösung.

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

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Gentamicin (Spurenrückstand aus dem Herstellungsprozess). Wird die Behandlung mit Metalyse dennoch als notwendig erachtet, sollte für den Notfall die Ausstattung zur sofortigen Reanimation bereitstehen.

Da eine thrombolytische Therapie das Blutungsrisiko erhöht, ist Metalyse außerdem in folgenden Situationen kontraindiziert:

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

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

##### Koronarintervention

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

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

##### Blutungen

Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung unter Tenecteplase sind Blutungen. Die Begleittherapie mit Heparin zur Antikoagulation kann hierbei mitverantwortlich sein. Da die Therapie mit Tenecteplase zu einer Auflösung von Fibrin führt, kann es zu Blutungen aus frischen Punktionsstellen kommen. Während der thrombolytischen Therapie müssen deshalb mögliche Blutungsquellen sorgfältig beobachtet werden (dies schließt Zugänge für Katheter, arterielle und venöse Punktionsstellen, Abbindestellen und Einstichstellen ein). Die Anwendung starrer Katheter, intramuskuläre Injektionen und nicht unbedingt erforderliche Maßnahmen am Patienten sollten

während der Therapie mit Tenecteplase unterbleiben.

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

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

- Systolischer Blutdruck > 160 mm Hg, siehe Abschnitt 4.3
- Zerebrovaskuläre Erkrankung
- Kurz zurückliegende gastrointestinale oder urogenitale Blutung (in den vergangenen 10 Tagen)
- Hochwahrscheinlicher Linksherzthrombus, z. B. Mitralklappenstenose mit Vorhofflimmern
- Jegliche bekannte kürzlich (in den vergangenen beiden Tagen) erfolgte intramuskuläre Injektion
- Höheres Alter, d. h. Patienten über 75 Jahre
- Niedriges Körpergewicht < 60 kg
- Mit oralen Antikoagulanzen behandelte Patienten: Eine Anwendung von Metalyse kann in Erwägung gezogen werden, wenn Dosierung und Zeitpunkt der letzten Einnahme von Antikoagulanzen keine Restwirkung erwarten lassen und wenn (ein) geeignete(r) Test(s) zur Bestimmung der gerinnungshemmenden Aktivität des (der) betreffenden Arzneimittel(s) ergibt (ergeben), dass keine klinisch relevante Aktivität auf das Gerinnungssystem vorliegt (z. B. INR ≤ 1,3 für Vitamin-K-Antagonisten oder entsprechende Tests für andere orale Antikoagulanzen liegen unterhalb des jeweiligen oberen Grenzwertes).

### Arrhythmien

Durch die Thrombolyse eines akuten Myokardinfarkts kann es zu Reperusionsarrhythmien kommen. Reperusionsarrhythmien können zu Herzstillstand führen, lebensbedrohlich sein und die Anwendung konventioneller antiarrhythmischer Therapien erforderlich machen. Es wird empfohlen, dass Therapiemaßnahmen zur Beherrschung von Bradykardien und/oder ventrikulären Tachyarrhythmien (Schrittmacher, Defibrillator) bei einer Gabe von Tenecteplase verfügbar sind.

### GP-IIb/IIIa-Antagonisten

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

### Überempfindlichkeit/wiederholte Anwendung

Eine anhaltende Bildung von Antikörpern gegen Tenecteplase wurde nach der Behandlung nicht beobachtet. Es liegen jedoch keine systematischen Erfahrungen zu einer wiederholten Anwendung vor. Es ist besondere Vorsicht geboten, wenn Tenecteplase bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit (anderen als anaphylaktischen Reaktionen) gegen den Wirkstoff, einen der sonstigen Bestandteile oder Gentamicin (Spurenrückstand aus dem Herstellungsprozess) angewendet wird. Sollte eine anaphylaktische Reaktion auftreten, ist die Injektion sofort abzubrechen und eine entsprechende Therapie einzuleiten. Eine wiederholte Gabe von Tenecteplase sollte keinesfalls vor einer Bestimmung der Gerinnungsfaktoren wie Fibrinogen, Plasminogen und  $\alpha$ 2-Antiplasmin erfolgen.

## Kinder und Jugendliche

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

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen von Tenecteplase mit Arzneimitteln, die üblicherweise bei Patienten mit akutem Herzinfarkt eingesetzt werden, durchgeführt. Die Auswertung der Daten von über 12 000 Patienten, die in den Phasen I, II und III behandelt wurden, ergaben jedoch keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die üblicherweise Patienten mit akutem Herzinfarkt verabreicht werden und gleichzeitig mit Tenecteplase gegeben wurden.

#### Arzneimittel mit Einfluss auf Blutgerinnung/Thrombozytenfunktion

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

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

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

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

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

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tenecteplase in die Muttermilch übergeht. Vorsicht ist geboten, wenn Metalyse einer stillenden Frau verabreicht wird. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Verabreichung von Metalyse zu unterbrechen ist.

#### Fertilität

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

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

Nicht zutreffend.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgenden Nebenwirkungen werden nach Häufigkeit und nach Systemorganklassen geordnet. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 zeigt die Häufigkeit der Nebenwirkungen

Systemorganklassen	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	anaphylaktoide Reaktion (einschließlich Ausschlag, Urtikaria, Bronchospasmus, Larynxödem)
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich	intrakranielle Blutung (z. B. Hirnblutung, Zerebralhämatom, hämorrhagischer Schlaganfall, hämorrhagische Transformation eines Hirninfarktes, intrakranielles Hämatom, subarachnoidale Blutung) einschließlich Begleitsymptome wie Somnolenz, Aphasie, Hemiparese und Konvulsion
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Augenblutung
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Reperfusionarrhythmien (z. B. Asystolie, akzelerierte idioventrikuläre Arrhythmie, Arrhythmie, Extrasystolen, Vorhofflimmern, AV-Block ersten Grades bis zum kompletten AV-Block, Bradykardie, Tachykardie, ventrikuläre Arrhythmie, Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardie) treten in engem zeitlichen Zusammenhang mit einer Tenecteplase-Behandlung auf.
Selten	perikardiale Blutung
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Blutung
Selten	Embolie (thrombotische Embolisierung)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Epistaxis
Selten	pulmonale Blutungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	gastrointestinale Blutung (z. B. Magenblutung, Magenulkus-Blutung, Rektalblutung, Hämatemesis, Meläna, Blutung im Mund)
Gelegentlich	retroperitoneale Blutung (z. B. Retroperitonealhämatom)
Nicht bekannt	Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Häufig	Bluterguss
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	urogenitale Blutung (z. B. Hämaturie, Harnwegsblutung)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Blutung an der Injektionsstelle, Blutung an der Punktionsstelle
Untersuchungen	
Selten	erniedrigter Blutdruck
Nicht bekannt	erhöhte Körpertemperatur
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Nicht bekannt	Fettembolie, die zu entsprechenden Folgen in den betroffenen Organen führen kann

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

- sehr häufig: Hypotonie, Herzfrequenz- und Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris
- häufig: erneute Ischämie, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, kardiogener Schock, Perikarditis, Lungenödem
- gelegentlich: Herzstillstand, Mitralklappeninsuffizienz, Perikarderguss, Venenthrombose, Herzbeuteltamponade, Myokardruptur
- selten: Lungenembolie

Diese kardiovaskulären Ereignisse können lebensbedrohlich sein und zum Tod führen.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

## 4.9 Überdosierung

### Symptome

Im Falle einer Überdosierung könnte eine erhöhte Blutungsgefahr bestehen.

### Behandlung

Bei schweren, langanhaltenden Blutungen kann eine Substitutionstherapie (Plasma, Plättchen) erwogen werden. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.4.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Enzyme; ATC-Code: B01A D11

### Wirkmechanismus

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

## Pharmakodynamische Wirkungen

Nach Gabe von Tenecteplase wurde ein dosisabhängiger Verbrauch von  $\alpha$ 2-Antiplasmin (dem plasmatischen Inhibitor des Plasmins) mit gleichzeitiger Zunahme einer systemischen Plasminbildung beobachtet. Diese Beobachtung stimmt mit einer erwarteten Plasminogenaktivierung überein. In Vergleichsstudien wurde bei Patienten, die mit der Maximaldosis von Tenecteplase (10 000 U, entsprechend 50 mg) behandelt wurden, ein Abfall des Fibrinogens um weniger als 15 % und des Plasminogens um weniger als 25 % beobachtet. Demgegenüber kam es unter Alteplase zu einem Abfall der Fibrinogen- und Plasminogenspiegel um ca. 50 %. Eine klinisch relevante Antikörperbildung wurde bis Tag 30 nicht beobachtet.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

### ASSENT-2

Eine große Mortalitätsstudie (ASSENT-2) mit etwa 17 000 Patienten zeigte, dass Tenecteplase zu Alteplase hinsichtlich der Mortalitätsenkung therapeutisch äquivalent ist (6,2 % in beiden Therapiegruppen nach 30 Tagen, die Obergrenze des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) des relativen Risikoverhältnisses beträgt 1,124), und dass es unter Tenecteplase zu signifikant weniger nicht-intrakraniellen Blutungen kommt (26,4 % versus 28,9 %,  $p = 0,0003$ ). Dies bedingt eine signifikant geringere Bluttransfusionsrate (4,3 % versus 5,5 %,  $p = 0,0002$ ). Die intrakranielle Blutungsrate betrug 0,93 % für Tenecteplase bzw. 0,94 % für Alteplase.

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

### ASSENT-4

Die ASSENT-4-PCI-Studie sollte an 4 000 Patienten mit ausgedehntem Myokardinfarkt die Überlegenheit der Vorbehandlung mit der vollen Dosis Tenecteplase und der gleichzeitigen einmaligen Bolusgabe von 4 000 I.E. unfraktioniertem Heparin vor der innerhalb von 60-180 min durchzuführenden PCI im Vergleich zur primären PCI allein zeigen. Die Studie wurde bei einer Zahl von 1 667 randomisierten Patienten vorzeitig wegen höherer Mortalität im PCI-Arm, in dem Patienten mit Tenecteplase vorbehandelt wurden („facilitated“ PCI), abgebrochen. Der primäre Endpunkt – zusammengesetzt aus Tod oder kardiogenem Schock oder Herzinsuffizienz innerhalb von 90 Tagen – wurde signifikant häufiger in der Gruppe, die vor der sofortigen PCI mit Tenecteplase vorbehandelt wurde, beobachtet: 18,6 % (151/810) gegenüber 13,4 % (110/819) in der Gruppe mit PCI allein,  $p = 0,0045$ . Dieser signifikante Unterschied zwischen den Gruppen im primären Endpunkt nach 90 Tagen zeigte sich bereits während der Hospitalzeit und nach 30 Tagen.

Numerisch zeigten alle Komponenten des zusammengesetzten klinischen Endpunktes einen Trend zugunsten der PCI allein: Tod: 6,7 % im Vergleich zu 4,9 % ( $p = 0,14$ ); kardiogener Schock: 6,3 % im Vergleich zu 4,8 % ( $p = 0,19$ ); Herzinsuffizienz: 12,0 % im Vergleich zu 9,2 % ( $p = 0,06$ ). Die sekundären Endpunkte Reinfarkt und neuerliche Revaskulation des Zielgefäßes waren in der mit Tenecteplase vorbehandelten Gruppe signifikant erhöht: Reinfarkt: 6,1 % versus 3,7 % ( $p = 0,0279$ ); neuerliche Revaskulation des Zielgefäßes: 6,6 % versus 3,4 % ( $p = 0,0041$ ).

Die folgenden Nebenwirkungen traten in der mit Tenecteplase vorbehandelten PCI-Gruppe häufiger auf: Intrakranielle Blutung: 1 % versus 0 % ( $p = 0,0037$ ); Schlaganfall: 1,8 % versus 0 % ( $p < 0,0001$ ); stärkere Blutungen: 5,6 % versus 4,4 % ( $p = 0,3118$ ); leichte Blutungen: 25,3 % versus 19,0 % ( $p = 0,0021$ ), Bluttransfusionen: 6,2 % versus 4,2 % ( $p = 0,0873$ ); plötzlicher Gefäßverschluss: 1,9 % versus 0,1 % ( $p = 0,0001$ ).

### STREAM-Studie

Die STREAM-Studie diente zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer

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

Die Studienpopulation bestand aus 1 892 Patienten, die mit Hilfe eines Sprachdialogsystems randomisiert wurden. Der primäre Endpunkt – zusammengesetzt aus Tod oder kardiogenem Schock oder Herzinsuffizienz oder Reinfarkt innerhalb von 30 Tagen – wurde bei 12,4 % (116/939) der Patienten mit der pharmako-invasiven Strategie beobachtet, dagegen bei 14,3 % (135/943) der Patienten mit der primären PCI (relatives Risiko 0,86 (0,68-1,09)).

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

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

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

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

Gesamtinzidenz von Schlaganfällen und intrakraniellen Blutungen:

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

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

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

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

Bei Patienten  $\geq$  75 Jahren wurde mit der pharmako-invasiven Strategie bzw. der primären PCI

folgende Inzidenz für den zusammengesetzten primären Wirksamkeitsendpunkt beobachtet: vor der Dosisreduktion 11/37 (29,7 %) (95 %-KI: 15,9-47,0) versus 10/32 (31,3 %) (95 %-KI: 16,1-50,0), nach der Dosisreduktion 25/97 (25,8 %) (95 %-KI: 17,4-35,7) versus 25/88 (24,8 %) (95 %-KI: 19,3-39,0). In beiden Gruppen überschritten sich die Grenzen des Konfidenzintervalls der vor und nach der Dosisreduktion beobachteten Inzidenzen.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption und Verteilung

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

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

### Biotransformation

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

### Elimination

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

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

### Linearität/Nicht-Linearität

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

### Nieren- und Leberinsuffizienz

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

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

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Pulver

Arginin  
Phosphorsäure 85 %  
Polysorbat 20  
Spurenrückstand aus dem Herstellungsprozess: Gentamicin

#### Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Metalyse ist mit Glucoseinfusionslösungen nicht kompatibel.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Haltbarkeit bei handelsüblicher Verpackung

3 Jahre

#### Rekonstituierte Lösung

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

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

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Aufbewahrungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

##### Metalyse 8 000 U (40 mg) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

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

Durchstechflasche enthält 40 mg Tenecteplase.

10-ml-Kunststoff-Fertigspritze mit 8 ml Lösungsmittel.

Steriler Durchstechflaschen-Adapter.

##### Metalyse 10 000 U (50 mg) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

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

Durchstechflasche enthält 50 mg Tenecteplase.

10-ml-Kunststoff-Fertigspritze mit 10 ml Lösungsmittel.

Steriler Durchstechflaschen-Adapter.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Metalyse wird rekonstituiert, indem die gesamte Menge Lösungsmittel aus der Fertigspritze in die Durchstechflasche mit dem Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung zugegeben wird.

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

Körpergewicht des Patienten (kg)	Volumen der rekonstituierten Lösung (ml)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)
< 60	6	6 000	30
≥ 60 bis < 70	7	7 000	35
≥ 70 bis < 80	8	8 000	40
≥ 80 bis < 90	9	9 000	45
≥ 90	10	10 000	50

2. Prüfen Sie die Unversehrtheit der Schutzkappe der Durchstechflasche.
3. Entfernen Sie die Flip-off-Schutzkappe von der Durchstechflasche.
4. Öffnen Sie die Oberseite des Durchstechflaschen-Adapters. Entfernen Sie die Schutzkappe von der Fertigspritze mit dem Lösungsmittel. Schrauben Sie gleich danach die Fertigspritze fest auf den Durchstechflaschen-Adapter, durchbohren Sie mit dem Dorn des Durchstechflaschen-Adapters den Stopfen der Durchstechflasche in der Mitte.
5. Injizieren Sie langsam zur Vermeidung von Schaumbildung das Lösungsmittel in die Durchstechflasche, indem Sie den Spritzenstempel runterdrücken.
6. Belassen Sie die Spritze auf dem Durchstechflaschen-Adapter und rekonstituieren Sie durch

- vorsichtiges Schwenken.
7. Die rekonstituierte Injektionslösung ist eine farblose bis schwach gelbliche und klare Lösung. Nur klare, partikelfreie Lösungen dürfen verwendet werden.
  8. Drehen Sie die Durchstechflasche samt Spritze unmittelbar vor Gabe der Lösung um, so dass sich nun die Spritze unter der Durchstechflasche befindet.
  9. Ziehen Sie das erforderliche Volumen der rekonstituierten Metalyse-Lösung in die Spritze auf, entsprechend dem Körpergewicht des Patienten.
  10. Schrauben Sie die Spritze vom Durchstechflaschen-Adapter ab.
  11. Ein liegender intravenöser Zugang darf zur Gabe von Metalyse in 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung verwendet werden. Andere Arzneimittel dürfen der Injektionslösung nicht zugemischt werden.
  12. Metalyse wird intravenös innerhalb etwa 10 Sekunden verabreicht. Die Anwendung darf nicht über einen Katheter erfolgen, der Glucose enthält, da Metalyse mit Glucoselösung inkompatibel ist.
  13. Der Zugang sollte nach der Injektion von Metalyse gespült werden, um eine ordnungsgemäße Verabreichung sicherzustellen.
  14. Nicht verbrauchte rekonstituierte Lösung muss verworfen werden.

Alternativ kann die Rekonstitution auch mit Hilfe einer Nadel anstelle des beigefügten Durchstechflaschen-Adapters vorgenommen werden.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Metalyse 8 000 U (40 mg) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

EU/1/00/169/005

Metalyse 10 000 U (50 mg) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

EU/1/00/169/006

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Februar 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Februar 2006

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Metalyse 5 000 U (25 mg) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Metalyse 5 000 U (25 mg) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 5 000 U (25 mg) Tenecteplase.

Die rekonstituierte Lösung enthält 1 000 U (5 mg) Tenecteplase pro ml.

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

Tenecteplase ist ein fibrinspezifischer Plasminogen-Aktivator, welcher in einer Ovarialzelllinie des Chinesischen Hamsters mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Das Pulver ist weiß bis weißlich.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Metalyse wird angewendet bei Erwachsenen zur thrombolytischen Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls (AIS) innerhalb des Zeitfensters von 4,5 Stunden nach dem letzten bekannten Status ohne Symptome und nach Ausschluss einer intrakraniellen Blutung.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

Metalyse darf nur von einem mit der neurovaskulären Versorgung und der Thrombolyse erfahrenen Arzt verordnet werden, der über entsprechende Möglichkeiten zur Überwachung der Behandlung verfügt, siehe Abschnitt 4.4.

Die Anwendung von Metalyse muss so früh wie möglich und nicht später als 4,5 Stunden nach dem letzten bekannten Status ohne Symptome und nach dem Ausschluss einer intrakraniellen Blutung mittels geeigneter Bildgebung eingeleitet werden; siehe Abschnitt 4.4. Der Behandlungseffekt ist zeitabhängig; eine frühere Behandlung erhöht also die Wahrscheinlichkeit eines günstigen Ergebnisses.

Die angemessene Darreichungsform eines Tenecteplase-Präparats sollte sorgfältig und in Übereinstimmung mit dem Anwendungsgebiet gewählt werden. Die 25-mg-Darreichungsform von Tenecteplase ist nur für die Anwendung beim akuten ischämischen Schlaganfall bestimmt.

Metalyse muss körpergewichtsbezogen verabreicht werden, mit einer singulären maximalen Dosis von 5 000 U (25 mg Tenecteplase) für das Anwendungsgebiet akuter ischämischer Schlaganfall. Aufgrund begrenzt verfügbarer Daten sollte bei Patienten mit einem Körpergewicht von 50 kg oder weniger eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung der Behandlung mit Tenecteplase erfolgen. Das Volumen zur Verabreichung der richtigen Gesamtdosis kann mittels des folgenden Schemas ermittelt werden:

Körpergewichtsbereich des Patienten (kg)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)	Entsprechendes Volumen der rekonstituierten Lösung (ml)
< 60	3 000	15,0	3,0
≥ 60 bis < 70	3 500	17,5	3,5
≥ 70 bis < 80	4 000	20,0	4,0
≥ 80 bis < 90	4 500	22,5	4,5
≥ 90	5 000	25,0	5,0

Weitere Informationen siehe Abschnitt 6.6: Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

#### *Ältere Patienten (> 80 Jahre)*

Aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos sollte Metalyse bei älteren Patienten (> 80 Jahre) mit Vorsicht angewendet werden (siehe Informationen zu Blutungen in Abschnitt 4.4).

#### *Kinder und Jugendliche*

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

#### Begleittherapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Schemas mit gleichzeitiger Verabreichung von Heparin oder Thrombozytenaggregationshemmern wie Acetylsalicylsäure in den ersten 24 Stunden nach der Behandlung mit Metalyse sind nicht ausreichend untersucht worden. Daher sollte die Verabreichung von intravenösem Heparin oder Thrombozytenaggregationshemmern wie Acetylsalicylsäure in den ersten 24 Stunden nach der Behandlung mit Metalyse wegen eines erhöhten Blutungsrisikos vermieden werden.

Wenn Heparin für andere Anwendungsgebiete erforderlich ist, sollte die Dosis, die subkutan verabreicht wird, 10 000 I.E. pro Tag nicht überschreiten.

#### Art der Anwendung

Die rekonstituierte Lösung sollte intravenös verabreicht werden und ist zur sofortigen Anwendung bestimmt. Die rekonstituierte Lösung ist eine klare und farblose bis leicht gelbliche Lösung.

Die erforderliche Dosis sollte als intravenöser Einfach-Bolus innerhalb ca. 5 bis 10 Sekunden verabreicht werden.

Die 40-mg- und 50-mg-Durchstechflaschen mit Tenecteplase sind für die Anwendung beim akuten ischämischen Schlaganfall nicht vorgesehen. Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Gentamicin (Spurenrückstand aus dem Herstellungsprozess).

Da eine thrombolytische Therapie das Blutungsrisiko erhöht, ist Metalyse außerdem in folgenden Situationen kontraindiziert:

- Schwerwiegende Blutung (akut oder innerhalb der vergangenen 6 Monate)

- Patienten mit wirksamer Antikoagulation (z. B. INR > 1,3) (siehe Abschnitt 4.4, Unterabschnitt „Blutungen“)
- Anamnestisch bekannte oder Verdacht auf intrakranielle Blutung
- Symptome, die eine Subarachnoidalblutung vermuten lassen, auch wenn der CT-Scan keine Auffälligkeiten zeigt
- Schwerer Schlaganfall laut klinischer Beurteilung (z. B. NIHSS > 25) und/oder geeignetem bildgebendem Verfahren
- Akuter ischämischer Schlaganfall ohne einschränkende neurologische Defizite oder mit rascher Besserung der Symptome vor der Injektion
- Jede Erkrankung des zentralen Nervensystems (z. B. Neoplasma, Aneurysma, intrakranielle oder intraspinale Operation) in der Anamnese
- Bekannte hämorrhagische Diathese
- Schwere, nicht kontrollierbare arterielle Hypertonie
- Große Operation, Biopsie eines parenchymatösen Organs oder schweres Trauma in den letzten zwei Monaten
- Kürzlich erlittene Kopf- oder Schädelverletzung
- Länger andauernde Wiederbelebungsmaßnahmen (> 2 Minuten) in den letzten zwei Wochen
- Akute Perikarditis und/oder subakute bakterielle Endokarditis
- Akute Pankreatitis
- Schwere Leberfunktionsstörung einschließlich Leberversagen, Zirrhose, Pfortaderhochdruck (Ösophagusvarizen) und aktive Hepatitis
- Aktive peptische Ulzera
- Arteriell Aneurysma und bekannte arteriovenöse Missbildungen
- Neoplasma mit erhöhtem Blutungsrisiko
- Symptome einer ischämischen Attacke, die mehr als 4,5 Stunden vor der Injektion einsetzen, oder Symptome, bei denen der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens unbekannt ist und mehr als 4,5 Stunden zurückliegen könnte
- Krampfanfall bei Einsetzen des Schlaganfalls
- Gabe von Heparin in den vorangegangenen 48 Stunden und eine Thromboplastinzeit, die den oberen Labornormalwert überschreitet
- Patienten mit Vorgeschichte eines früheren Schlaganfalls und begleitendem Diabetes
- Vorheriger Schlaganfall in den letzten 3 Monaten
- Thrombozytenzahl von weniger als 100 000/mm<sup>3</sup>
- Systolischer Blutdruck > 185 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 110 mmHg oder es ist eine forcierte Behandlung (intravenöse Pharmakotherapie) erforderlich, um den Blutdruck unter diese Werte zu senken
- Blutzucker < 50 mg/dl oder > 400 mg/dl (< 2,8 mM oder > 22,2 mM)

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Eine thrombolytische Behandlung erfordert eine angemessene Überwachung. Metalyse sollte nur unter Einbeziehung von und Überwachung durch Ärzte angewendet werden, die in der neurovaskulären Versorgung und in der Anwendung thrombolytischer Behandlungen geschult und erfahren sind und über die notwendigen Möglichkeiten zur Überwachung dieser Anwendung verfügen. Zur Überprüfung der Behandlungsindikation können gegebenenfalls ferndiagnostische Maßnahmen in Betracht gezogen werden, siehe Abschnitte 4.1 und 4.2.

##### Blutungen

Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung unter Tenecteplase sind Blutungen. Die gleichzeitige Anwendung anderer Wirkstoffe, die die Blutgerinnung oder Thrombozytenfunktion beeinträchtigen

(wie Heparin), kann hierbei mitverantwortlich sein, siehe Abschnitte 4.2 und 4.3. Da die Therapie mit Tenecteplase zu einer Auflösung von Fibrin führt, kann es zu Blutungen aus frischen Punktionsstellen kommen. Während der thrombolytischen Therapie müssen deshalb mögliche Blutungsquellen sorgfältig beobachtet werden (dies schließt Zugänge für Katheter, arterielle und venöse Punktionsstellen, Abbindestellen und Einstichstellen ein). Die Anwendung starrer Katheter, intramuskuläre Injektionen und nicht unbedingt erforderliche Maßnahmen am Patienten sollten während der Therapie mit Tenecteplase unterbleiben.

Bei schwerwiegenden Blutungen, besonders bei zerebralen Blutungen, muss eine Begleittherapie mit Heparin sofort beendet werden. Sofern Heparin innerhalb von 4 Stunden vor Beginn der Blutung gegeben wurde, muss die Gabe von Protamin erwogen werden. Falls in seltenen Fällen die Blutung mit dieser konservativen Therapie nicht zum Stillstand gebracht wird, kann die Gabe von Blutprodukten gerechtfertigt sein. Die Transfusion von Gerinnungsfaktoren, Frischplasma (fresh frozen plasma) und Thrombozytenkonzentraten muss erwogen werden und eine klinische und labormedizinische Beurteilung muss nach jeder Gabe erfolgen. Durch die Infusion der Gerinnungsfaktoren ist ein Fibrinogenspiegel von 1 g/l anzustreben. Als weitere Alternative kann die Gabe von Antifibrinolytika erwogen werden.

Die Anwendung von Tenecteplase muss in folgenden Fällen wegen des möglicherweise erhöhten Risikos sorgfältig hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses abgewogen werden:

- Kürzlich erfolgte intramuskuläre Injektion oder kleine Traumata, Punktionen großer Gefäße oder Herzdruckmassage zur Reanimation
- Zustände mit erhöhtem Blutungsrisiko, die nicht in Abschnitt 4.3 aufgeführt sind
- Niedriges Körpergewicht < 60 kg
- Mit oralen Antikoagulanzen behandelte Patienten: Eine Anwendung von Metalyse kann in Erwägung gezogen werden, wenn (ein) geeignete(r) Test(s) ergibt (ergeben), dass keine klinisch relevante Aktivität auf das Gerinnungssystem vorliegt (z. B. INR  $\leq$  1,3 für Vitamin-K-Antagonisten oder entsprechende Tests für andere orale Antikoagulanzen liegen unterhalb des jeweiligen oberen Grenzwertes), siehe Abschnitt 4.3.

Intrazerebrale Blutungen stellen die Hauptnebenwirkung bei der Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls dar (bis zu 19 % der Patienten ohne Anstieg der Gesamtmorbidität oder -mortalität). Das Risiko einer intrakraniellen Blutung bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall kann durch die Anwendung von Metalyse erhöht sein.

Dies trifft insbesondere in den folgenden Fällen zu:

- Alle Situationen, in denen ein hohes Blutungsrisiko besteht, einschließlich der in Abschnitt 4.3 aufgeführten
- Verspäteter Beginn der Behandlung nach dem letzten bekannten Status ohne Symptome. Daher sollte die Verabreichung von Metalyse nicht verzögert werden
- Patienten, die mit Acetylsalicylsäure (ASS) vorbehandelt sind, können ein höheres Risiko für intrazerebrale Blutungen haben, insbesondere bei verzögerter Behandlung mit Metalyse
- Im Vergleich zu jüngeren Patienten können Patienten im fortgeschrittenen Alter (über 80 Jahre) unabhängig von der Behandlung ein etwas schlechteres Ergebnis haben und ein erhöhtes Risiko für intrazerebrale Blutungen aufweisen, wenn eine Thrombolyse durchgeführt wird. Im Allgemeinen bleibt das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Thrombolyse bei Patienten in fortgeschrittenem Alter positiv. Die Thrombolyse bei AIS-Patienten sollte auf individueller Nutzen-Risiko-Basis bewertet werden.

Die Behandlung darf nicht später als 4,5 Stunden nach dem letzten bekannten Status ohne Symptome eingeleitet werden, da sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis andernfalls ungünstig darstellt, und zwar hauptsächlich aus den folgenden Gründen:

- Positive Behandlungseffekte verringern sich im Zeitverlauf
- Insbesondere unter Patienten mit vorhergehender Behandlung mit Acetylsalicylsäure steigt die Mortalitätsrate
- erhöhtes Risiko symptomatischer Blutungen.

### Überwachung des Blutdrucks

Es ist eine Blutdrucküberwachung bis zu 24 Stunden nach der Tenecteplase-Behandlung erforderlich; eine intravenöse antihypertensive Therapie wird empfohlen, wenn der systolische Wert bei > 180 mmHg oder der diastolische Wert bei > 105 mmHg liegt.

### Besondere Patientengruppen mit reduziertem Nutzen-Risiko-Verhältnis

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis wird bei Patienten, die bereits einen Schlaganfall erlitten haben, oder bei Patienten mit bekanntermaßen unkontrolliertem Diabetes als weniger günstig, aber immer noch positiv angesehen.

Bei Schlaganfallpatienten sinkt unabhängig von der Behandlung die Wahrscheinlichkeit eines günstigen Ergebnisses mit zunehmender Zeitspanne zwischen dem Einsetzen der Symptome und der thrombolytischen Behandlung, mit zunehmendem Alter, mit zunehmender Schwere des Schlaganfalls und mit erhöhten Blutzuckerwerten bei der Aufnahme, während die Wahrscheinlichkeit einer schweren Behinderung und von Todesfällen oder einer symptomatischen intrakraniellen Blutung steigt.

### Zerebrales Ödem

Die Reperfusion des ischämischen Gebiets kann zu einem zerebralen Ödem in der Infarktzone führen.

### Überempfindlichkeit/wiederholte Anwendung

Immunvermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen im Zusammenhang mit der Verabreichung von Metalyse können durch den Wirkstoff Tenecteplase, Gentamicin (Spurenrückstand aus dem Herstellungsprozess) oder einen der sonstigen Bestandteile verursacht werden, siehe Abschnitte 4.3 und 6.1.

Eine anhaltende Bildung von Antikörpern gegen Tenecteplase wurde nach der Behandlung nicht beobachtet. Es liegen jedoch keine systematischen Erfahrungen zu einer wiederholten Anwendung von Tenecteplase vor.

Es besteht zudem das Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen, die durch einen nicht immunologischen Mechanismus vermittelt werden.

Angioödeme sind die häufigste Überempfindlichkeitsreaktion, die im Zusammenhang mit Metalyse berichtet wurde. Dieses Risiko kann beim Anwendungsgebiet akuter ischämischer Schlaganfall und/oder bei gleichzeitiger Behandlung mit ACE-Hemmern erhöht sein. Patienten, die mit Metalyse behandelt werden, sollten während und bis zu 24 Stunden nach der Verabreichung auf Angioödeme überwacht werden.

Wenn eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. ein Angioödem) auftritt, muss unverzüglich eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Diese kann auch eine Intubation umfassen.

### Kinder und Jugendliche

Es sind keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Metalyse bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren verfügbar. Daher wird Metalyse nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen von Metalyse mit Arzneimitteln, die üblicherweise bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall eingesetzt werden, durchgeführt.

## Arzneimittel mit Einfluss auf Blutgerinnung/Thrombozytenfunktion

Arzneimittel, welche die Blutgerinnung beeinflussen oder die Thrombozytenfunktion verändern, können die Blutungsgefahr vor, während oder nach einer Behandlung mit Tenecteplase erhöhen und sollten in den ersten 24 Stunden nach der Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls vermieden werden, siehe Abschnitt 4.3.

### ACE-Hemmer

Eine Begleittherapie mit ACE-Hemmern kann das Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion erhöhen, siehe Abschnitt 4.4.

Veröffentlichte akademische randomisierte Studien, an denen mehr als 2 000 mit Tenecteplase behandelte Patienten teilnahmen, zeigten keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die üblicherweise bei AIS-Patienten eingesetzt werden.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

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

Während der Schwangerschaft muss der Nutzen der Therapie gegenüber den potenziellen Risiken abgewogen werden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tenecteplase in die Muttermilch übergeht. Vorsicht ist geboten, wenn Metalyse einer stillenden Frau verabreicht wird. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Verabreichung von Metalyse zu unterbrechen ist.

### Fertilität

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

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

Nicht zutreffend.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Blutungen sind die häufigste beobachtete Nebenwirkung unter Tenecteplase. Dabei kann es sich um oberflächliche Blutungen an der Injektionsstelle oder innere Blutungen in jeglichen Bereichen oder Körperhöhlen handeln.

Bei Patienten, die Blutungen erlitten, wurden Todesfälle und bleibende Behinderungen berichtet.

## Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgenden Nebenwirkungen werden nach Häufigkeit und nach Systemorganklassen geordnet. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Mit Ausnahme des Auftretens der UAW Reperfusionarrhythmien im Anwendungsgebiet akuter Myokardinfarkt und der Häufigkeit der UAW intrakranielle Blutung im Anwendungsgebiet akuter ischämischer Schlaganfall gibt es keinen medizinischen Grund für die Annahme, dass sich das Sicherheitsprofil von Metalyse im Anwendungsgebiet akuter ischämischer Schlaganfall von dem im Anwendungsgebiet akuter Myokardinfarkt unterscheidet.

Tabelle 1 zeigt die Häufigkeit der Nebenwirkungen

Systemorganklassen	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	anaphylaktoide Reaktion (einschließlich Ausschlag, Urtikaria, Bronchospasmus, Larynxödem)
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	intrakranielle Blutung (z. B. Hirnblutung, Zerebralhämatom, hämorrhagischer Schlaganfall, hämorrhagische Transformation eines Hirninfarktes, intrakranielles Hämatom, subarachnoidale Blutung) einschließlich Begleitsymptome wie Somnolenz, Aphasie, Hemiparese und Konvulsion
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Augenblutung
Herzerkrankungen	
Selten	perikardiale Blutung
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Blutung
Selten	Embolie (thrombotische Embolisierung)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Epistaxis
Selten	pulmonale Blutungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	gastrointestinale Blutung (z. B. Magenblutung, Magenulkus-Blutung, Rektalblutung, Hämatemesis, Meläna, Blutung im Mund)
Gelegentlich	retroperitoneale Blutung (z. B. Retroperitonealhämatom)
Nicht bekannt	Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Häufig	Bluterguss
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	urogenitale Blutung (z. B. Hämaturie, Harnwegsblutung)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Blutung an der Injektionsstelle, Blutung an der Punktionsstelle
Untersuchungen	
Selten	erniedrigter Blutdruck
Nicht bekannt	erhöhte Körpertemperatur
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Nicht bekannt	Fettembolie, die zu entsprechenden Folgen in den betroffenen Organen führen kann
Chirurgische und medizinische Eingriffe	
Nicht bekannt	Transfusion

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome

Im Falle einer Überdosierung könnte eine erhöhte Blutungsgefahr bestehen.

### Behandlung

Bei schweren, langanhaltenden Blutungen kann eine Substitutionstherapie (Plasma, Plättchen) erwogen werden. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.4.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Enzyme; ATC-Code: B01A D11

### Wirkmechanismus

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

### Pharmakodynamische Wirkungen

Nach Gabe von Tenecteplase wurde ein dosisabhängiger Verbrauch von  $\alpha$ 2-Antiplasmin (dem plasmatischen Inhibitor des Plasmins) mit gleichzeitiger Zunahme einer systemischen Plasminbildung beobachtet. Diese Beobachtung stimmt mit einer erwarteten Plasminogenaktivierung überein. In Vergleichsstudien wurde bei Patienten, die mit der Maximaldosis von Tenecteplase (10 000 U, entsprechend 50 mg) behandelt wurden, ein Abfall des Fibrinogens um weniger als 15 % und des Plasminogens um weniger als 25 % beobachtet. Demgegenüber kam es unter Alteplase zu einem Abfall der Fibrinogen- und Plasminogenspiegel um ca. 50 %. Eine klinisch relevante Antikörperbildung wurde bis Tag 30 nicht beobachtet.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### AcT-Studie

Die „Alteplase Compared to Tenecteplase (AcT)“-Studie wurde als pragmatische, prospektive, randomisierte, kontrollierte, offene Registerstudie mit verblindeter Endpunktbewertung zu intravenös verabreichter Tenecteplase im Vergleich zu intravenöser Alteplase konzipiert, um die Evidenz zu erbringen, dass Tenecteplase Alteplase bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall innerhalb von 4,5 Stunden nach dem letzten bekannten Status ohne Symptome, die gemäß den aktuellen Leitlinien ansonsten für eine intravenöse Thrombolyse in Frage kommen, nicht unterlegen ist. Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt und zeigte Nichtunterlegenheit mit Tenecteplase 0,25 mg/kg (max. 25 mg) gegenüber Alteplase 0,9 mg/kg (max. 90 mg): 296 (36,9 %) von 802 Patienten in der

Tenecteplase-Gruppe und 266 (34,8 %) von 765 in der Alteplase-Gruppe hatten nach 90 bis 120 Tagen einen mRS-Score von 0 bis 1 (unbereinigte Risikodifferenz 2,1 % [95%-KI: -2,6 bis 6,9]). Die Ergebnisse in den mITT- und mPP-Populationen waren vergleichbar.

Die wichtigsten Sicherheitsendpunkte waren symptomatische intrazerebrale Blutungen, orolinguale Angioödeme und extrakranielle Blutungen, die eine Bluttransfusion erforderten, alle innerhalb von 24 Stunden nach Verabreichung des Thrombolytikums auftretend, sowie die 90-Tage-Gesamtmortalität.

Es gab keine bedeutsamen Unterschiede in der Rate der innerhalb von 24 Stunden auftretenden symptomatischen intrazerebralen Blutungen. Die Raten der mittels Bildgebung identifizierten intrakraniellen Blutungen (die verblindet hinsichtlich des Symptomstatus und der Behandlungszuweisung beurteilt wurden) zeigten keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, und die Raten der mittels Bildgebung identifizierten parenchymalen Hämatom vom Typ 2 (d. h. Hämatome, die  $\geq 30$  % des Infarkts einnehmen und einen offensichtlichen Masseneffekt aufweisen) waren mit den in der Studie beobachteten Raten der symptomatischen intrazerebralen Blutungen vergleichbar. Es gab keine bedeutsamen Unterschiede in der 90-Tage-Mortalität 90 Tage nach der Behandlung. Orolinguale Angioödeme und periphere Blutungen, die eine Bluttransfusion erforderten, waren selten und in beiden Gruppen ähnlich (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2. Inzidenz der wichtigsten Sicherheitsergebnisse in der Tenecteplase- und Alteplase-Gruppe.

	Tenecteplase-Gruppe	Alteplase-Gruppe	Risikodifferenz (95%-KI)
Symptomatische intrazerebrale Blutung innerhalb von 24 Stunden	27/800 (3,4 %)	24/763 (3,2 %)	0,2 (-1,5 bis 2,0)
Mittels Bildgebung identifizierte intrakranielle Blutung	154/800 (19,3 %)	157/763 (20,6 %)	-1,3 (-5,3 bis 2,6)
Extrakranielle Blutung, die Bluttransfusionen erfordert	6/800 (0,8 %)	6/763 (0,8 %)	0,0 (-0,9 bis 0,8)
Tod innerhalb von 90 Tagen nach Randomisierung (n = 1 554)	122/796 (15,3 %)	117/758 (15,4 %)	-0,1 (-3,7 bis 3,5)
Orolinguales Angioödem	9/800 (1,1 %)	9/763 (1,2 %)	-0,1 (-1,1 bis 1,0)
Parenchymales Hämatom Typ 2 (Hämatome, die $\geq 30$ % des Infarkts einnehmen mit offensichtlichem Masseneffekt)	21/800 (2,6 %)	18/763 (2,4 %)	0,3 (-1,3 bis 1,8)

#### EXTEND-IA-TNK-Studie

Die Studie EXTEND-IA TNK wurde konzipiert, um zu untersuchen, ob Tenecteplase Alteplase in Bezug auf die Erzielung einer Reperfusion auf dem ersten Angiogramm nicht unterlegen ist, wenn Tenecteplase innerhalb von 4,5 Stunden nach Einsetzen des ischämischen Schlaganfalls bei Patienten verabreicht wird, bei denen eine endovaskuläre Therapie geplant ist.

Patienten mit ischämischem Schlaganfall, die einen Verschluss der Arteria carotis interna, der Arteria basilaris oder der Arteria cerebri media aufwiesen und für eine Thrombektomie geeignet waren, wurden randomisiert und erhielten innerhalb von 4,5 Stunden nach Einsetzen der Symptome entweder Tenecteplase 0,25 mg/kg oder Alteplase 0,9 mg/kg. In jeder Behandlungsgruppe befanden sich 101 Patienten. Der primäre Endpunkt war die Reperfusion von mehr als 50 % des betroffenen ischämischen Gebiets oder das Fehlen eines darstellbaren Thrombus zum Zeitpunkt der ersten angiografischen Beurteilung. Es wurde die Nichtunterlegenheit von Tenecteplase getestet, gefolgt von der Überlegenheit.

Der primäre Endpunkt trat bei 22 % der mit Tenecteplase behandelten Patienten gegenüber 10 % der mit Alteplase behandelten Patienten auf (Inzidenzdifferenz: 12 %; 95%-KI: 2-21; Inzidenzverhältnis: 2,2; 95%-KI: 1,1-4,4).

Zu den sekundären Endpunkten gehörte der mRS-Score nach 90 Tagen. Der Anteil von mRS 0-1 nach 90 Tagen betrug 51 % in der Tenecteplase-Gruppe und 43 % in der Alteplase-Gruppe (bereinigtes Inzidenzverhältnis 1,2; 95%-KI: 0,9-1,6).

Eine symptomatische intrazerebrale Blutung (ICB) trat bei 1 % der Patienten in jeder Gruppe auf. Es gab 10 Todesfälle (10 %) in der Tenecteplase-Gruppe und 18 (18 %) in der Alteplase-Gruppe, was in der vordefinierten logistischen Regressionsanalyse nicht signifikant war. Die meisten Todesfälle standen im Zusammenhang mit der Progression eines schweren Schlaganfalls (9 in der Tenecteplase-Gruppe und 14 in der Alteplase-Gruppe). Tenecteplase 0,25 mg/kg zeigte im Vergleich zu Alteplase 0,9 mg/kg ein ähnliches Sicherheitsprofil.

In mehreren nichtinterventionellen Studien wurde Tenecteplase (0,25 mg/kg) mit Alteplase (0,9 mg/kg) bei AIS mit oder ohne großen Gefäßverschluss (Large Vessel Occlusion, LVO) innerhalb von 4,5 Stunden nach Einsetzen der Symptome verglichen. Diese Beobachtungsstudien berichteten über adjustierte (oder mittels Propensity-Score-Matching vorgenommene) Schätzungen, schlossen insgesamt mehr als 2 900 AIS-Patienten ein (aus Studien mit mehr als 100 mit Tenecteplase behandelten Patienten) und berichteten über ein konsistent ähnliches Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von Tenecteplase im Vergleich zu Alteplase.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption und Verteilung

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

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

### Biotransformation

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

### Elimination

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

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

## Linearität/Nicht-Linearität

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

## Nieren- und Leberinsuffizienz

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

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

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Arginin  
Phosphorsäure 85 %  
Polysorbat 20  
Spurenrückstand aus dem Herstellungsprozess: Gentamicin

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Metalyse ist mit Glucoseinfusionslösungen nicht kompatibel.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Haltbarkeit bei handelsüblicher Verpackung

3 Jahre

#### Rekonstituierte Lösung

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

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

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

Aufbewahrungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

#### Metalyse 5 000 U (25 mg) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

10-ml-Durchstechflasche aus Klarglas mit beschichtetem (B2-44) grauem Gummistopfen und Bördelkappe, gefüllt mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Jede Durchstechflasche enthält 25 mg Tenecteplase.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Metalyse wird rekonstituiert, indem 5 ml steriles Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflasche mit dem Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung zugegeben wird unter Nutzung einer Nadel und einer Spritze (nicht in der Packung enthalten).

1. Entfernen Sie die Bördelkappe von der Durchstechflasche.
2. Ziehen Sie 5 ml steriles Wasser für Injektionszwecke in eine Spritze auf und penetrieren Sie mit der Nadel den Stopfen der Durchstechflasche in der Mitte.
3. Injizieren Sie das sterile Wasser für Injektionszwecke vollständig und zur Vermeidung von Schaumbildung durch langsames Herunterdrücken des Spritzenstempels in die Durchstechflasche.
4. Belassen Sie die Spritze in der Durchstechflasche und rekonstituieren Sie durch vorsichtiges Schwenken.
5. Die rekonstituierte Injektionslösung ist eine farblose bis schwach gelbliche und klare Lösung. Nur klare, partikelfreie Lösungen dürfen verwendet werden.
6. Drehen Sie die Durchstechflasche samt Spritze unmittelbar vor Gabe der Lösung um, so dass sich nun die Spritze unter der Durchstechflasche befindet.
7. Ziehen Sie das erforderliche Volumen der rekonstituierten Metalyse-Lösung in die Spritze auf, entsprechend dem Körpergewicht des Patienten.

Körpergewicht des Patienten (kg)	Volumen der rekonstituierten Lösung (ml)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)
< 60	3,0	3 000	15,0
≥ 60 bis < 70	3,5	3 500	17,5
≥ 70 bis < 80	4,0	4 000	20,0
≥ 80 bis < 90	4,5	4 500	22,5
≥ 90	5,0	5 000	25,0

8. Ein liegender intravenöser Zugang darf zur Gabe von Metalyse in 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung verwendet werden. Andere Arzneimittel dürfen der Injektionslösung nicht zugemischt werden.
9. Metalyse wird intravenös innerhalb etwa 5 bis 10 Sekunden verabreicht. Die Anwendung darf nicht über einen Katheter erfolgen, der Glucose enthält, da Metalyse mit Glucoselösung inkompatibel ist.
10. Der Zugang sollte nach der Injektion von Metalyse gespült werden, um eine ordnungsgemäße Verabreichung sicherzustellen.
11. Nicht verbrauchte rekonstituierte Lösung muss verworfen werden.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/169/007

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

## 10. STAND DER INFORMATION

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

## **ANHANG II**

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

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

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

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

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

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

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

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

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

Nicht zutreffend.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Metalyse 8 000 U (40 mg)  
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Tenecteplase

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Durchstechflasche enthält 8 000 U (40 mg) Tenecteplase.  
Jede Fertigspritze enthält 8 ml Lösungsmittel.  
Die rekonstituierte Lösung enthält 1 000 U (5 mg) Tenecteplase pro ml.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Pulver: Arginin, Phosphorsäure 85 %, Polysorbat 20  
Spurenrückstand aus dem Herstellungsprozess: Gentamicin  
Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
1 Fertigspritze mit Lösungsmittel  
1 steriler Durchstechflaschen-Adapter

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution mit 8 ml Lösungsmittel

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

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

## 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

## 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

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

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

## 11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

## 12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/169/005

## 13. CHARGENBEZEICHNUNG

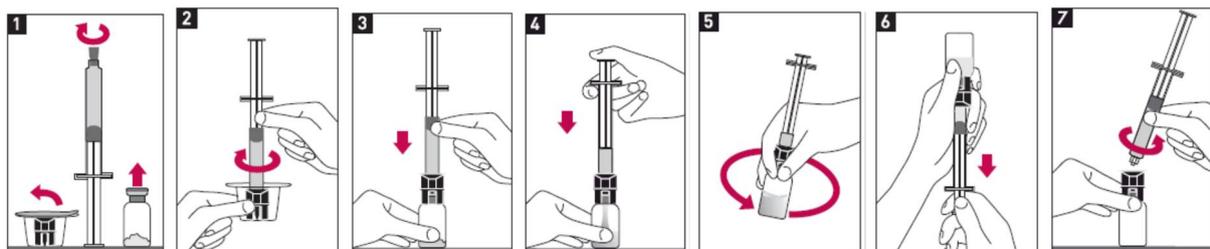
Ch.-B.

## 14. VERKAUFSABGRENZUNG

## 15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

Angaben zu den Piktogrammen, die auf der Innenseite des Deckels vom Umkarton erscheinen sollen

### Anwendungshinweise



**1** Öffnen Sie das Behältnis des Durchstechflaschen-Adapters. Entfernen Sie die Schutzkappe von der Spritze. Entfernen Sie die Flip-off-Schutzkappe von der Durchstechflasche.

**2** Schrauben Sie die Spritze fest auf den Durchstechflaschen-Adapter.

**3** Durchbohren Sie mit dem Dorn des Durchstechflaschen-Adaptors den Stopfen der

Durchstechflasche in der Mitte.

- 4 Injizieren Sie langsam (zur Vermeidung von Schaumbildung) das Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflasche, indem Sie den Spritzenstempel niederdrücken.
- 5 Belassen Sie die Spritze auf der Durchstechflasche und rekonstituieren Sie durch vorsichtiges Schwenken.
- 6 Drehen Sie die Durchstechflasche/Spritze um und ziehen Sie das erforderliche Volumen der Lösung in die Spritze auf, entsprechend der Dosierungsanleitung.
- 7 Schrauben Sie die Spritze vom Durchstechflaschen-Adapter ab. Die Lösung kann nun als intravenöser Bolus injiziert werden.

<b>16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT</b>
--------------------------------------

<b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b>
---

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

<b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT</b>
---

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Metalyse 8 000 U (40 mg)  
Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Tenecteplase

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Durchstechflasche enthält 8 000 U (40 mg) Tenecteplase.  
Die rekonstituierte Lösung enthält 1 000 U (5 mg) Tenecteplase pro ml.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Arginin, Phosphorsäure 85 %, Polysorbat 20  
Spurenrückstand aus dem Herstellungsprozess: Gentamicin

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

i. v. nach Rekonstitution mit 8 ml Lösungsmittel

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/00/169/005

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

Nicht zutreffend.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER SPRITZE MIT LÖSUNGSMITTEL**

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

Lösungsmittel für Metalyse 8 000 U (40 mg)  
Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

8 ml Wasser für Injektionszwecke

**6. WEITERE ANGABEN**

Nach Rekonstitution für Patienten mit einem Körpergewicht (kg) von:

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Metalyse 10 000 U (50 mg)  
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Tenecteplase

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Durchstechflasche enthält 10 000 U (50 mg) Tenecteplase.  
Jede Fertigspritze enthält 10 ml Lösungsmittel.  
Die rekonstituierte Lösung enthält 1 000 U (5 mg) Tenecteplase pro ml.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Pulver: Arginin, Phosphorsäure 85 %, Polysorbat 20  
Spurenrückstand aus dem Herstellungsprozess: Gentamicin  
Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
1 Fertigspritze mit Lösungsmittel  
1 steriler Durchstechflaschen-Adapter

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution mit 10 ml Lösungsmittel

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

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

## 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

## 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

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

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

## 11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

## 12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/169/006

## 13. CHARGENBEZEICHNUNG

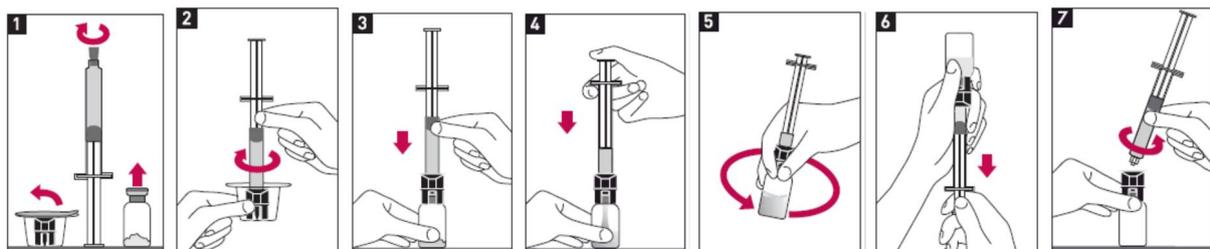
Ch.-B.

## 14. VERKAUFSABGRENZUNG

## 15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

Angaben zu den Piktogrammen, die auf der Innenseite des Deckels vom Umkarton erscheinen sollen

### Anwendungshinweise



**1** Öffnen Sie das Behältnis des Durchstechflaschen-Adapters. Entfernen Sie die Schutzkappe von der Spritze. Entfernen Sie die Flip-off-Schutzkappe von der Durchstechflasche.

**2** Schrauben Sie die Spritze fest auf den Durchstechflaschen-Adapter.

**3** Durchbohren Sie mit dem Dorn des Durchstechflaschen-Adaptors den Stopfen der

Durchstechflasche in der Mitte.

- 4 Injizieren Sie langsam (zur Vermeidung von Schaumbildung) das Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflasche, indem Sie den Spritzenstempel niederdrücken.
- 5 Belassen Sie die Spritze auf der Durchstechflasche und rekonstituieren Sie durch vorsichtiges Schwenken.
- 6 Drehen Sie die Durchstechflasche/Spritze um und ziehen Sie das erforderliche Volumen der Lösung in die Spritze auf, entsprechend der Dosierungsanleitung.
- 7 Schrauben Sie die Spritze vom Durchstechflaschen-Adapter ab. Die Lösung kann nun als intravenöser Bolus injiziert werden.

<b>16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT</b>
--------------------------------------

<b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b>
---

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

<b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT</b>
---

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Metalyse 10 000 U (50 mg)  
Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Tenecteplase

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Durchstechflasche enthält 10 000 U (50 mg) Tenecteplase.  
Die rekonstituierte Lösung enthält 1 000 U (5 mg) Tenecteplase pro ml.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Arginin, Phosphorsäure 85 %, Polysorbat 20  
Spurenrückstand aus dem Herstellungsprozess: Gentamicin

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

i. v. nach Rekonstitution mit 10 ml Lösungsmittel

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/00/169/006

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

Nicht zutreffend.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER SPRITZE MIT LÖSUNGSMITTEL**

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

Lösungsmittel für Metalyse 10 000 U (50 mg)  
Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

10 ml Wasser für Injektionszwecke

**6. WEITERE ANGABEN**

Nach Rekonstitution für Patienten mit einem Körpergewicht (kg) von:

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metalyse 5 000 U (25 mg)  
Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Tenecteplase

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 5 000 U (25 mg) Tenecteplase, Arginin, Phosphorsäure 85 %, Polysorbat 20  
Die rekonstituierte Lösung enthält 1 000 U (5 mg) Tenecteplase pro ml.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Spurenrückstand aus dem Herstellungsprozess: Gentamicin

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
i. v. nach Rekonstitution mit 5 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

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

### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/00/169/007

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE**

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

Metalyse 5 000 U (25 mg)  
Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.  
Tenecteplase

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

i. v. nach Rekonstitution mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

**6. WEITERE ANGABEN**

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

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### **Metalyse 8 000 U (40 mg) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Metalyse 10 000 U (50 mg) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Tenecteplase**

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

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

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

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

#### **1. Was ist Metalyse und wofür wird es angewendet?**

Metalyse ist ein Pulver mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

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

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

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

**Ihr Arzt wird Ihnen Metalyse nicht verordnen und verabreichen,**

- wenn Sie bereits früher eine plötzliche lebensbedrohliche allergische Reaktion (schwere Überempfindlichkeit) gegen Tenecteplase, gegen einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels oder gegen Gentamicin (Spurenrückstand aus dem Herstellungsprozess) hatten. Wird die Behandlung mit Metalyse dennoch als notwendig erachtet, sollte für den Notfall die Ausstattung zur sofortigen Wiederbelebung bereitstehen;
- wenn Sie an einer Krankheit leiden, oder diese kürzlich hatten, die das Blutungsrisiko erhöht, einschließlich:
  - ❖ Blutgerinnungsstörung oder Blutungsneigung
  - ❖ Schlaganfall (zerebrovaskuläres Ereignis)
  - ❖ sehr hoher, nicht kontrollierter Blutdruck
  - ❖ Kopfverletzung
  - ❖ schwere Lebererkrankung
  - ❖ Magengeschwür (peptisches Geschwür)

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

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

### **Ihr Arzt wird bei der Anwendung von Metalyse besonders vorsichtig sein**

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

### **Kinder und Jugendliche**

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

### **Anwendung von Metalyse zusammen mit anderen Arzneimitteln**

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

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

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

## **3. Wie ist Metalyse anzuwenden?**

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

Körpergewicht (kg)	unter 60	60 bis 70	70 bis 80	80 bis 90	über 90
Metalyse (U)	6 000	7 000	8 000	9 000	10 000

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

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

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

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

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

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

- Blutungen

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

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

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

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

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen):

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen):

- Blutgerinnsel in der Lunge (Lungenembolie)

Diese kardiovaskulären Ereignisse können lebensbedrohlich sein und zum Tod führen.

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

### **Meldung von Nebenwirkungen**

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

## **5. Wie ist Metalyse aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Nicht über 30 °C lagern.

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

Nachdem Metalyse rekonstituiert wurde, kann es für 24 Stunden bei 2-8 °C und für 8 Stunden bei 30 °C gelagert werden. Ihr Arzt wird jedoch aus mikrobiologischen Gründen die rekonstituierte Injektionslösung normalerweise sofort anwenden.

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

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Metalyse enthält**

- Der Wirkstoff ist: Tenecteplase.
  - Jede Durchstechflasche enthält 8 000 Einheiten (40 mg) Tenecteplase. Jede Fertigspritze enthält 8 ml Lösungsmittel. Nach Rekonstitution mit 8 ml Lösungsmittel enthält jeder ml 1 000 U Tenecteplase.
- oder
- Jede Durchstechflasche enthält 10 000 Einheiten (50 mg) Tenecteplase. Jede Fertigspritze enthält 10 ml Lösungsmittel. Nach Rekonstitution mit 10 ml Lösungsmittel enthält jeder ml 1 000 U Tenecteplase.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Arginin, Phosphorsäure 85 % und Polysorbat 20.
- Das Lösungsmittel ist Wasser für Injektionszwecke.
- Gentamicin kann in Spuren als Rückstand aus dem Herstellungsprozess enthalten sein.

### **Wie Metalyse aussieht und Inhalt der Packung**

Der Umkarton enthält:

- eine Durchstechflasche mit gefriergetrocknetem Pulver mit 40 mg Tenecteplase, eine gebrauchsfertige Fertigspritze mit 8 ml Lösungsmittel und einen Durchstechflaschen-Adapter.
- oder
- eine Durchstechflasche mit gefriergetrocknetem Pulver mit 50 mg Tenecteplase, eine gebrauchsfertige Fertigspritze mit 10 ml Lösungsmittel und einen Durchstechflaschen-Adapter.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

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

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.**

**Weitere Informationsquellen**

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

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

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **Metalyse 5 000 U (25 mg) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung** Tenecteplase

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

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

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

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

#### **1. Was ist Metalyse und wofür wird es angewendet?**

Metalyse ist ein Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

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

Metalyse wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Schlaganfällen, die durch ein Blutgerinnsel in einer Hirnarterie verursacht werden (akuter ischämischer Schlaganfall), wenn der Beginn Ihrer Symptome des Schlaganfalls bei Ihnen weniger als 4,5 Stunden zurückliegt.

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

**Ihr Arzt wird Ihnen Metalyse nicht verordnen und verabreichen,**

- wenn Sie bereits früher eine plötzliche lebensbedrohliche allergische Reaktion (schwere Überempfindlichkeit) gegen Tenecteplase, gegen einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels oder gegen Gentamicin (Spurenrückstand aus dem Herstellungsprozess) hatten. Wird die Behandlung mit Metalyse dennoch als notwendig erachtet, sollte für den Notfall die Ausstattung zur sofortigen Wiederbelebung bereitstehen;
- wenn Sie an einer Krankheit leiden, oder diese kürzlich hatten, die das Blutungsrisiko erhöht, einschließlich:
  - ❖ Blutgerinnungsstörung oder Blutungsneigung;
  - ❖ sehr hoher, nicht kontrollierter Blutdruck;
  - ❖ Kopfverletzung;
  - ❖ Entzündung des Herzbeutels (Perikarditis); Entzündung oder Infektion der Herzklappen (Endokarditis);
  - ❖ schwere Lebererkrankung;
  - ❖ Krampfadern in der Speiseröhre (Ösophagusvarizen);
  - ❖ Magengeschwür (peptisches Geschwür);

- ❖ krankhafte Veränderungen der Blutgefäße (z. B. Aneurysma);
  - ❖ bestimmte Tumoren;
  - ❖ Blutungen im Gehirn oder Schädel
- wenn Sie Tabletten/Kapseln einnehmen, welche zur Blutverdünnung bestimmt sind (Antikoagulantien), es sei denn, ein geeigneter Test hat keine klinisch relevante Wirkung dieses Arzneimittels bestätigt;
  - wenn Sie einen sehr schweren Schlaganfall haben;
  - wenn Ihr Schlaganfall nur geringe Symptome verursacht;
  - wenn sich die Symptome vor der Gabe von Metalyse rasch bessern;
  - wenn die Symptome Ihres Schlaganfalls vor mehr als 4,5 Stunden eingesetzt haben oder es möglich ist, dass die Symptome vor mehr als 4,5 Stunden eingesetzt haben, da Sie nicht wissen, wann diese zuerst aufgetreten sind;
  - wenn Sie zu Beginn Ihres Schlaganfalls Krämpfe (Konvulsionen) hatten;
  - wenn Ihre Thromboplastinzeit (ein Bluttest, mit dem festgestellt wird, wie gut Ihr Blut gerinnt) auffällig ist. Dieser Test kann auffällige Werte ergeben, wenn Sie in den letzten 48 Stunden Heparin (ein Arzneimittel zur Blutverdünnung) erhalten haben;
  - wenn Sie Diabetiker sind und schon einmal einen Schlaganfall erlitten haben;
  - wenn Sie in den letzten 3 Monaten einen Schlaganfall hatten;
  - wenn die Zahl der Blutplättchen (Thrombozyten) in Ihrem Blut sehr niedrig ist;
  - wenn Sie einen sehr hohen Blutdruck (über 185/110) haben, der nur durch die Injektion von Arzneimitteln gesenkt werden kann;
  - wenn der Zuckergehalt (Glukose) in Ihrem Blut sehr niedrig (unter 50 mg/dl) oder sehr hoch (über 400 mg/dl) ist;
  - wenn Sie vor kurzem eine größere Operation hatten, einschließlich einer Operation an Ihrem Gehirn oder Ihrer Wirbelsäule;
  - wenn Sie sich vor kurzem einer Biopsie (ein Verfahren zur Entnahme einer Gewebeprobe) unterzogen haben;
  - wenn Sie innerhalb der letzten 2 Wochen für länger als 2 Minuten wiederbelebt wurden (Herzdruckmassage);
  - wenn Sie an einer Bauchspeicheldrüsenentzündung (Pankreatitis) leiden.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

#### **Ihr Arzt wird bei der Anwendung von Metalyse besonders vorsichtig sein**

- wenn Sie zuvor allergische Reaktionen – und zwar andere als plötzliche lebensbedrohliche allergische Reaktionen (schwere Überempfindlichkeiten) – gegen Tenecteplase, gegen einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels oder gegen Gentamicin (Spurenrückstand aus dem Herstellungsprozess) hatten;
- wenn Sie andere Erkrankungen haben oder in letzter Zeit hatten, die Ihr Blutungsrisiko erhöhen, wie z. B.:
  - eine intramuskuläre Injektion
  - eine kleine Verletzung wie eine Punktion großer Gefäße oder eine externe Herzdruckmassage
  - wenn Sie weniger als 60 kg wiegen
- wenn Sie über 80 Jahre alt sind. In dem Fall erwartet Sie unabhängig von der Behandlung mit Metalyse möglicherweise ein schlechteres Ergebnis.  
Im Allgemeinen ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Metalyse bei Patienten über 80 Jahren jedoch positiv und das Alter allein ist kein Hindernis für eine Behandlung mit Metalyse;
- wenn Sie schon früher einmal Metalyse erhalten haben.

#### **Kinder und Jugendliche**

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

### **Anwendung von Metalyse zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Es ist besonders wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie die folgenden Arzneimittel einnehmen oder kürzlich eingenommen haben:

- jedwede Arzneimittel, die Ihr Blut verdünnen,
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck (ACE-Hemmer).

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

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

## **3. Wie ist Metalyse anzuwenden?**

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

Körpergewicht (kg)	unter 60	60 bis 70	70 bis 80	80 bis 90	über 90
Metalyse (U)	3 000	3 500	4 000	4 500	5 000

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

Ihr Arzt wird Ihnen Metalyse so rasch als möglich nach Beginn Ihres Schlaganfalls als einmalige Dosis verabreichen.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

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

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

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

- Blutungen
- Blutungen in das Gehirn (Hirnblutung); als Folge von Blutungen in das Gehirn oder von anderen schwerwiegenden Blutungen können Todesfälle oder bleibende Behinderungen auftreten

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

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

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

- Blutungen in den Bauchraum (retroperitoneale Blutung)
- Blutungen (Hämorrhagien) im Auge

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen):

- niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- Lungenblutung (pulmonale Blutung)
- Überempfindlichkeit (anaphylaktoide Reaktionen), z. B. Ausschlag, Nesselsucht (Urtikaria),

- Schwierigkeiten beim Atmen (Bronchospasmen)
- Blutungen in die Umgebung des Herzens (Hämopericardium)
- Blutgerinnsel in der Lunge (Lungenembolie) und in den Gefäßen anderer Organe (thrombotische Embolisierung)

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

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

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

### **Meldung von Nebenwirkungen**

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

## **5. Wie ist Metalyse aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „EXP“ und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Nicht über 30 °C lagern.

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

Nachdem Metalyse rekonstituiert wurde, kann es für 24 Stunden bei 2-8 °C und für 8 Stunden bei 30 °C gelagert werden. Ihr Arzt wird jedoch aus mikrobiologischen Gründen die rekonstituierte Injektionslösung normalerweise sofort anwenden.

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

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Metalyse enthält**

- Der Wirkstoff ist: Tenecteplase.
  - Jede Durchstechflasche enthält 5 000 Einheiten (25 mg) Tenecteplase. Nach Rekonstitution mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält jeder ml 1 000 U Tenecteplase.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Arginin, Phosphorsäure 85 % und Polysorbat 20.
- Gentamicin kann in Spuren als Rückstand aus dem Herstellungsprozess enthalten sein.

## **Wie Metalyse aussieht und Inhalt der Packung**

Der Umkarton enthält eine Durchstechflasche mit gefriergetrocknetem Pulver mit 25 mg Tenecteplase.

## **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

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

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.**

**Weitere Informationsquellen**

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

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