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.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung
Jede 25-mg-Durchstechflasche enthält 2,0 mg Polysorbat 20 (E 432).
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.

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. 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

Arzneimittel mit Einfluss auf Blutgerinnung/Thrombozytenfunktion
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, die eine wirksame Antikoagulation erhalten (z. B. Vitamin-K-Antagonisten mit INR > 1,7) (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 (siehe Abschnitt 4.4)
- Große Operation, Biopsie eines parenchymatösen Organs oder schweres Trauma in den letzten zwei Monaten
- Kürzlich erlittene Kopf- oder Schädelverletzung
- Bakterielle Endokarditis, Perikarditis
- Akute Pankreatitis
- Schwere Leberfunktionsstörung einschließlich Leberversagen, Zirrhose, Pfortaderhochdruck (Ösophagusvarizen) und aktive Hepatitis
- Aktive ulzerative gastrointestinale Erkrankung
- Bekanntes arterielles Aneurysma und/oder arteriovenöse Missbildungen
- Neoplasma mit erhöhtem Blutungsrisiko
- 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^3
- Systolischer Blutdruck > 185 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 110 mmHg oder wenn der Blutdruck unter sorgfältiger Behandlung nicht unter diese Werte gesenkt werden kann
- Blutzucker < 50 mg/dl (siehe Abschnitt 4.4) 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. Die Behandlung darf nur unter der Verantwortung von und Überwachung durch Ärzte durchgeführt 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 Indikationsprüfung 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
- Mit oralen Antikoagulanzien 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 ≤ 1,7 für Vitamin-K-Antagonisten oder entsprechende Tests für andere orale Antikoagulanzien liegen unterhalb des jeweiligen oberen Grenzwertes), siehe Abschnitt 4.3
- Länger andauernde (> 2 Minuten) oder traumatische Wiederbelebungsmaßnahmen oder Herzdruckmassage.

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 ischämischem Schlaganfall kann durch die Anwendung von Metalyse erhöht sein.

Dies trifft insbesondere in den folgenden Fällen zu:

- 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 und/oder Mortalität 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.

Thromboembolie

Die Anwendung von Metalyse kann das Risiko für thromboembolische Ereignisse bei Patienten mit bestehenden Thromben, z. B. Linksherzthrombus (Mitralklappenstenose oder Vorhofflimmern usw.), erhöhen.

Überwachung des Blutdrucks

Es ist eine Blutdrucküberwachung in den ersten 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 einer thrombolytischen Therapie wird bei Patienten, die bereits einen Schlaganfall erlitten haben, oder bei Patienten mit bekanntermaßen unkontrolliertem Diabetes als weniger günstig, aber immer noch positiv angesehen (siehe auch Abschnitt 4.3).

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei einer Anwendung von Metalyse ist bei AIS-Patienten eingehend zu prüfen, wenn Folgendes zutrifft:

- Krampfanfall bei Einsetzen eines Schlaganfalls. (Eine thrombolytische Therapie bei diesen Patienten nur dann in Betracht ziehen, wenn kein Verdacht auf einen *Stroke Mimic* oder ein signifikantes Kopftrauma besteht).
- Bei Patienten mit einem anfänglichen Blutzuckerwert < 50 mg/dl kann eine Thrombolyse in Betracht gezogen werden, nachdem die Blutzuckerwerte auf einen normalen Wert korrigiert wurden, sofern die AIS-Diagnose bestehen bleibt (siehe Abschnitt 4.3).

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.

Metalyse enthält Polysorbat 20

Dieses Arzneimittel enthält 2,0 mg Polysorbat 20 pro 25-mg-Durchstechflasche. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

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 ischämischem 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. Diese Präparate sollen in den ersten 24 Stunden nach der Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls mit Metalyse vermieden werden. Hinsichtlich der Vorbehandlung mit diesen Substanzen siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4.

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 sehr 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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 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 Reperfusionsarrhythmien 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	intrakraniale 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de 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 α2-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 ischämischem 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 Hämatome vom Typ 2 (d. h. Hämatome, die ≥ 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 ≥ 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 ± 3,60 µg/ml (Mittelwert ± SD). Die Verteilungsphase macht 31 % ± 22 % bis 69 % ± 15 % (Mittelwert ± 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 (± SD) Verteilungsvolumen im Steady State (Vss) reicht von 6,3 ± 2 l bis 15 ± 7 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 ± 5,5 min (Mittelwert ± SD), entsprechend einer fünffachen Verlängerung im Vergleich zu natürlichem t-PA. Die terminale Halbwertszeit beträgt 129 ± 87 min und die Plasmaclearance 119 ± 49 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 % (E 338)
Polysorbat 20 (E 432)
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

Juni 2025

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