

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-Aktivatoren, 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 Linkschenkelblock 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

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

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:

Siehe Tabelle oben

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. Warfarinatrium (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
- Arteriell Aneurysma und bekannte arteriovenöse Missbildungen
- Neoplasma mit erhöhtem Blutungsrisiko
- Hämorrhagischer Schlaganfall oder Schlaganfall unklarer Genese in der Anamnese
- Bekannter ischämischer Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke in den vergangenen 6 Monaten
- Demenz

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 ein-

gesetzt 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 α_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 Arzneimittel-

ten, 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 Systemorgan-

klassen 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).

Siehe Tabelle 1

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, Herzbeutelamponade, 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 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: B01AD11

Wirkmechanismus

Tenecteplase ist ein rekombinanter fibrin-spezifischer 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.

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
Herzkrankungen	
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

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 Mortalitätssenkung 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. unfractioniertem 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 zu-

sätzlichen 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).

Siehe unten stehende Tabellen

Nach der Halbierung der Tenecteplase-Dosis bei Patienten ≥ 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 ≥ 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 ± 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.

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

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

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

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

Gesamtinzidenz von Schlaganfällen und intrakraniellen Blutungen:

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

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 $24 \pm 5,5$ min (Mittelwert \pm 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 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.

Siehe Tabelle unten

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.

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

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

Januar 2024

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt