

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metalyse® 10.000 U Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Metalyse 10.000 U

1 Durchstechflasche enthält 10.000 U (50 mg) Tenecteplase.

1 Fertigspritze enthält 10 ml Wasser für Injektionszwecke.

Die gebrauchsfertige 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 Kulturen von Ovarialzellen 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. Die rekonstituierte Lösung ist klar und farblos bis leicht gelblich.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Metalyse ist 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 angezeigt.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

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

Die Anwendung von Metalyse sollte schnellstmöglich nach Symptombeginn erfolgen.

Metalyse muss körpertemperaturbezogen verabreicht werden, mit einer maximalen Dosis von 10.000 U (50 mg Tenecteplase). Das Injektionsvolumen zur Verabreichung der richtigen Dosis kann mittels des folgenden Schemas ermittelt werden:

Siehe oben stehende Tabelle

#### Ältere Personen (≥ 75 Jahre)

Aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos sollte Metalyse bei älteren Personen (≥ 75 Jahre) vorsichtig dosiert 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

Körpergewichtsbereich des Patienten (kg)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)	Entsprechendes Volumen der gebrauchsfertigen 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
Siehe Abschnitt 6.6: Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung			

18 Jahren) ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

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

Ein liegender intravenöser Zugang ist vor Gabe von Metalyse mit 0,9 % Kochsalzlösung zu spülen. Metalyse ist mit Glukose-lösung inkompatibel.

Andere Arzneimittel sollten der Injektionslösung nicht zugemischt werden.

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

#### Begleittherapie

Eine antithrombotische Begleittherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulanzen sollte nach Maßgabe der aktuellen relevanten und gültigen 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.

### 4.3 Gegenanzeigen

Metalyse darf nicht bei Patienten angewendet werden, die in der Anamnese anaphylaktische (d.h. lebensbedrohliche) Reaktionen gegen einen der Inhaltsstoffe (z.B. Tenecteplase oder einen der Bestandteile) oder Gentamicin (Spurenrückstand aus dem Herstellungsprozess) gezeigt haben. Wird die Behandlung mit Metalyse dennoch als notwendig erachtet, sollte für den Notfall die Ausstattung zur sofortigen Reanimation bereit stehen.

Da eine thrombolytische Therapie das Blutungsrisiko erhöht, darf Metalyse außerdem in folgenden Situationen nicht angewendet werden:

- Schwerwiegende Blutung (akut oder innerhalb der vergangenen 6 Monate)
- Patienten, die eine wirksame orale Antikoagulationstherapie erhalten, z.B. Warfarinnatrium (INR > 1,3) (siehe Abschnitt 4.4, Unterabschnitt „Blutungen“)

- Jede Erkrankung des zentralen Nervensystems (z.B. Neoplasma, Aneurysma, intrakranielle oder intraspinal 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
- Längerandauernde 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 aktiver 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

#### 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 wird, 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, damit innerhalb von 6–24 Stunden oder, falls medizinisch angezeigt, früher, eine Angiographie und eine rechtzeitige, damit verbundene Koronarintervention durchgeführt werden können (siehe Abschnitt 5.1 STREAM-Studie).

### Blutungen

Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung unter Tenecteplase sind Blutungen. Die Begleittherapie mit Heparin 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 schweren 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 damit 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. Dabei ist ein Fibrinogenspiegel von 1 g/Liter 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
- Zerebrovaskuläre Erkrankung
- Kurz zurückliegende gastrointestinale oder urogenitale Blutung (in den vergangenen 10 Tagen)
- Hochwahrscheinlicher Linksherzthrombus; z.B. Mitralklappenstenose mit Vorhofflimmern
- Jegliche bekannte intramuskuläre Injektion (in den vergangenen beiden Tagen)
- Höheres Alter (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 unterhalb des jeweiligen oberen Grenzwertes).

### Arrhythmien

Durch die Thrombolyse kann es zu Reperfusionarrhythmien kommen. Therapiemaß-

nahmen zur Beherrschung von Bradykardien und/oder ventrikulären Tachyarrhythmien (Schrittmacher, Defibrillator) sollten bei einer Gabe von Tenecteplase verfügbar sein.

### 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 einmaliger 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 Bestandteile oder Gentamicin (Spurenrückstand aus dem Herstellungsprozess) angewendet wird. Sollte eine anaphylaktoide Reaktion auftreten, ist die Injektion sofort abbrechen 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 (unter 18 Jahren) aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

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

Studien zu Wechselwirkungen von Tenecteplase mit anderen Arzneimitteln, die üblicherweise bei Patienten mit akutem Herzinfarkt eingesetzt werden, wurden nicht 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 bei Patienten mit akutem Herzinfarkt verabreicht werden und gleichzeitig mit Tenecteplase gegeben wurden.

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 nicht-klinischen Studien wurden bei Muttertieren Blutungen und als Sekundärfolge Todesfälle aufgrund des bekannten pharmakologischen Wirkmechanismus des Wirkstoffes beobachtet. In einigen Fällen kam es zu Fehlgeburten und zur Resorption der Feten (diese Wirkungen wurden nur bei Mehrfachgabe beobachtet). Tenecte-

plase 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. Muttermilch sollte innerhalb der ersten 24 Stunden nach der thrombolytischen Therapie verworfen werden.

### Fertilität

Für Tenecteplase (Metalyse) liegen weder klinische Daten noch nicht-klinische 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 schwere Blutungen erlitten, wurden Todesfälle und bleibende Behinderungen berichtet.

### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die nachfolgenden Nebenwirkungen werden nach Häufigkeit und nach System-Organ-Klassen geordnet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 3

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

- sehr häufig (> 1/10): niedriger Blutdruck, Herzfrequenz- und Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris
- häufig (> 1/100, < 1/10): erneute Ischämie, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, kardiogener Schock, Perikarditis, Lungenödem
- gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100): Herzstillstand, Mitralklappeninsuffizienz, Perikarderguss, venöse Thrombosen, Herz tamponade, Myokardruptur
- selten (> 1/10.000, < 1/1.000): Lungenembolie

Diese kardiovaskulären Ereignisse können lebensbedrohlich sein und zum Tod führen.

Tabelle 1 zeigt die Häufigkeit der Nebenwirkungen

Systemorganklassen	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten:	anaphylaktoide Reaktion (einschließlich Hautausschlag, Urtikaria, Bronchospasmus, Larynxödem)
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich:	intrakranielle Blutungen (z. B. zerebrale Blutungen, zerebrale Hämatome, hämorrhagischer Schlaganfall, sekundär hämorrhagischer Schlaganfall, intrakranielle Hämatome, subarachnoidale Blutung) einschließlich Begleitsymptome wie Schläfrigkeit, Aphasie, Hemiparese und Krampfanfälle
Augenerkrankungen	
Gelegentlich:	Augenblutungen
Herzerkrankungen	
Gelegentlich:	Reperusions-Arrhythmien (z. B. Asystolie, akzelerierte idioventrikuläre Arrhythmie, Arrhythmien, 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. Reperusions-Arrhythmien können zu Herzstillstand führen, lebensbedrohlich sein und die Anwendung konventioneller antiarrhythmischer Therapien erforderlich machen.
Selten:	perikardiale Blutung
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig:	Blutungen
Selten:	Embolien (thrombotische Embolisierung)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	
Häufig:	Nasenbluten
Selten:	pulmonale Blutungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	
Häufig:	gastrointestinale Blutungen (z. B. Magenblutungen, Magenulkus-Blutungen, rektale Blutungen, Hämatemesis, Meläna, Blutungen im Mund)
Gelegentlich:	retroperitoneale Blutungen (z. B. retroperitoneale Hämatome)
Nicht bekannt:	Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Ekchymosen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	urogenitale Blutungen (z. B. Hämaturie, Blutungen der Harnwege)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Blutungen an der Injektionsstelle, Blutungen an der Punktionsstelle
Untersuchungen	
Selten:	Blutdrucksenkung
Nicht bekannt:	erhöhte Körpertemperatur
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Nicht bekannt:	Fettembolie, die zu entsprechenden Folgen in den betroffenen Organen führen kann

#### 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung könnte eine erhöhte Blutungsgefahr bestehen. 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: Antithrombotika, ATC-Code: B01A D11

#### Wirkmechanismus

Tenecteplase ist ein rekombinanter fibrin-spezifischer Plasminogen-Aktivator, der durch Modifizierung von natürlichem t-PA an drei Stellen des Moleküls entsteht. Er bindet an das Fibrin 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 30 Tage nicht beobachtet.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Daten zur Wiedereröffnungsrate 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 Sterblichkeitsstudie (ASSENT-2) mit etwa 17.000 Patienten zeigte, dass Tenecteplase zu Alteplase hinsichtlich der Sterblichkeitssenkung therapeutisch äquivalent ist (6,2 % in beiden Therapiegruppen nach 30 Tagen, die Obergrenze des 95 % Konfidenzintervalls (CI) des relativen Risiko-verhältnisses beträgt 1,124), und dass es unter Tenecteplase zu signifikant weniger nicht-zerebralen 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 zu Wiedereröffnungsraten 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 IU unfractioniertem Heparin vor der innerhalb von 60–180 min durchzuführenden Perkutanen Koronaren Intervention (PCI) im Vergleich zur primären PCI allein zeigen. Die Studie wurde bei



einer Zahl von 1.667 randomisierten Patienten vorzeitig wegen höherer Mortalität im Lyse-PCI Arm („facilitated“ PCI) im Vergleich zur primären PCI allein abgebrochen. Der primäre Endpunkt – zusammengesetzt aus Tod und/oder kardiogenem Schock und/oder Herzinsuffizienz innerhalb 90 Tagen – wurde signifikant häufiger in der mit Tenecteplase vorbehandelten „facilitated“ PCI-Gruppe beobachtet: 18,6 % (151/810) gegenüber 13,4 % (110/819) in der Gruppe mit primärer PCI allein,  $p = 0,0045$ . Dieser signifikante Unterschied im primären Endpunkt nach 90 Tagen zeigte sich bereits während der Hospitalzeit und nach 30 Tagen.

Numerisch zeigten die Einzelkomponenten des primären Endpunktes bereits einen Trend zugunsten der primären PCI allein: Tod: 6,7 % im Vergleich zu 4,9 % ( $p = 0,14$ ); kardiogener Schock: 6,3 % im Vergleich zu 4,8 % ( $p = 0,19$ ); Myokardinsuffizienz: 12,0 % im Vergleich zu 9,2 % ( $p = 0,06$ ). Die sekundären Endpunkte Reinfarkt und neuerliche Revaskulation des Gefäßes waren in der mit Tenecteplase vorbehandelten Gruppe signifikant erhöht: Reinfarkt: 6,1 % versus 3,7 % ( $p = 0,0279$ ); neuerliche Revaskulation des Gefäßes: 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 Antikoagulantien, gefolgt von einer Angiographie innerhalb von 6–24 Stunden oder einer Rescue-Koronarintervention.

Die Studienpopulation bestand aus 1892 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 oben stehende Tabellen

Nach der Halbierung der Tenecteplase-Dosis bei Patienten  $\geq 75$  Jahren traten keine weiteren intrakraniellen Blutungen auf

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-zerebraler Blutungen war in beiden Gruppen vergleichbar:

	<b>Pharmako-invasiv (n = 944)</b>	<b>Primäre PCI (n = 948)</b>	<b>p</b>
Stärkere nicht-zerebrale Blutungen	61/939 (6,5 %)	45/944 (4,8 %)	0,11
Leichte nicht-zerebrale 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*
Intrakranielle Blutung	9/939 (0,96 %)	2/946 (0,21 %)	0,04**
Intrakranielle 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).

(0 von 97 Patienten) (95 %-Konfidenzintervall 0,0–3,7) versus 8,1 % (3 von 37 Patienten) (95 %-Konfidenzintervall 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 %-Konfidenzintervall 15,9–47,0) versus 10/32 (31,3 %) (95 %-Konfidenzintervall 16,1–50,0), nach der Dosisreduktion 25/97 (25,8 %) (95 %-Konfidenzintervall 17,4–35,7) versus 25/88 (28,4 %) (95 %-Konfidenzintervall 19,3–39,0). In beiden Gruppen überschneiden 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 ( $V_{ss}$ ) reicht von  $6,3 \pm 2$  L bis  $15 \pm 7$  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 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 Bereich 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  $129 \pm 87$  min und die Plasmaclearance  $119 \pm 49$  ml/min.

Mit steigendem Körpergewicht nimmt die Plasmaclearance 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 wurde 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 Dosierungen, welche die in der Klinik verwendeten deutlich überstiegen.

Im Hinblick auf die Indikation und die Einmalgabe beim Menschen wurde die Reproduktionstoxizität als Embryotoxizitätsstudie an Kaninchen als sensibler Tierspezies beschränkt. 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

Körpergewicht des Patienten (kg)	Entsprechendes Volumen der gebrauchsfertigen 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

endgültigen Formulierung von Tenecteplase kam es zu lokalen Reizungen der Blutgefäße.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

#### Pulver

L-Arginin  
Phosphorsäure  
Polysorbat 20

#### Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Metalyse ist mit Glukoselösungen nicht kompatibel.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Haltbarkeit bei handelsüblicher Verpackung  
2 Jahre

Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung  
Chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden bei 2–8 °C und für 8 Stunden bei 30 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort nach ihrer Herstellung verwendet werden. Andernfalls liegen Aufbewahrungsdauer und Lagerbedingungen 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.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

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

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

10-ml-Kunststoffspritze, gefüllt mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke, zur Herstellung des gebrauchsfertigen Arzneimittels. Steriler Transfer-Adapter.

Sterile Injektionsnadel zum einmaligen Gebrauch.

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

Die Herstellung der Metalyse-Lösung erfolgt durch Zugabe der gesamten Menge Wasser

für Injektionszwecke aus der Fertigspritze in die Injektionsflasche mit dem Pulver.

- Versichern Sie sich, dass die Injektionsflasche mit der dem Körpergewicht des Patienten entsprechenden Wirkstärke gewählt wurde.  
Siehe oben stehende Tabelle
- Prüfen Sie die Unversehrtheit der Schutzkappe der Injektionsflasche.
- Entfernen Sie die Schutzkappe von der Injektionsflasche.
- Entfernen Sie die Schutzkappe von der Fertigspritze. Schrauben Sie gleich danach die Spritze auf den beigefügten Adapter, setzen Sie den Adapter auf die Injektionsflasche, und durchbohren Sie dabei mit dem Dorn den Stopfen in der Mitte.
- Injizieren Sie langsam (zur Vermeidung von Schaumbildung) das Wasser für Injektionszwecke in die Injektionsflasche, indem Sie den Spritzenstempel niederdrücken.
- Lösen Sie das Pulver durch vorsichtiges Schwenken.
- Die rekonstituierte Lösung ist farblos bis schwach gelblich und klar. Nur klare, partikelfreie Lösungen verwenden.
- Drehen Sie die Injektionsflasche samt Spritze unmittelbar vor Gabe der Lösung um, so dass sich nun die Spritze unten befindet.
- Ziehen Sie das erforderliche Volumen Metalyse-Lösung in die Spritze auf, entsprechend dem Körpergewicht des Patienten.
- Lösen Sie die Spritze von der Injektionsflasche.
- Metalyse wird intravenös innerhalb etwa 10 Sekunden verabreicht. Die Lösung nicht über eine Infusionsleitung geben, die Glukose enthält.
- Nicht verbrauchte Lösung sollte verworfen werden.

Alternativ kann die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung auch mit Hilfe der beigefügten Nadel 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  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

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

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**

September 2014

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