

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metalyse 8000 units poeder en oplosmiddel voor een oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 8000 units (40 mg) tenecteplase.

Elke voorgevulde spuit bevat 8 ml oplosmiddel.

De gereconstitueerde oplossing bevat 1000 units (5 mg) tenecteplase per ml.

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

Tenecteplase is een fibrine-specifieke plasminogeen-activator geproduceerd in een chinese hamster ovarium cellijn met behulp van recombinante DNA-technieken.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Het poeder is wit tot gebroken wit.

Het oplosmiddel is helder en kleurloos.

De gereconstitueerde bereiding is een heldere en kleurloze tot licht gelige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

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

Lichaamsgewicht patiënt categorie (kg)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)	Overeenkomstig volume van de gereconstitueerde oplossing (ml)
< 60	6000	30	6
≥ 60 en < 70	7000	35	7
≥ 70 en < 80	8000	40	8
≥ 80 en < 90	9000	45	9
≥ 90	10.000	50	10

Voor details zie paragraaf 6.6: Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Ouderen (> 75 jaar)

Vanwege het grotere bloedingsrisico dient Metalyse met voorzichtigheid aan ouderen (> 75 jaar) te worden toegediend (zie de informatie over bloedingen in rubriek 4.4 en in de STREAM-studie in rubriek 5.1).

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Metalyse bij kinderen tot 18 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

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

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

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

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Adjuvante therapie

Ondersteunende antitrombotische therapie met plaatjesaggregatieremmers en anticoagulantia dient toegepast te worden volgens de huidige relevante behandelingsrichtlijnen voor de behandeling van patiënten met een myocardinfarct met ST-elevatie.

Zie voor coronaire interventie rubriek 4.4.

Ongefractioneerde heparine en enoxaparine zijn gebruikt als ondersteunende antitrombotische therapie in klinische studies met Metalyse.

Acetylsalicylzuur dient zo spoedig mogelijk na het optreden van de symptomen gestart te worden en dient levenslang te worden voortgezet, tenzij het gecontra-indiceerd is.

4.3 Contra-indicaties

Metalyse mag niet worden toegediend aan patiënten met een geschiedenis van anafylactische (d.w.z. levensbedreigende) reacties op één van de bestanddelen (d.w.z. tenecteplase of één van de hulpstoffen) of gentamicine (een residu uit het productieproces). Indien behandeling met Metalyse toch nodig wordt geacht, zullen voorzieningen voor reanimatie onmiddellijk beschikbaar moeten zijn in geval van nood.

Bovendien is Metalyse gecontra-indiceerd in de volgende situaties omdat trombolytische therapie is geassocieerd met een hoger risico op bloedingen:

- Een belangrijke bloedingsstoornis op dit moment of in de afgelopen 6 maanden
- Patiënten die een effectieve behandeling krijgen met orale anticoagulantia, bv. warfarine-natrium, (INR > 1,3) (zie rubriek 4.4, subrubriek “Bloedingen”)
- Elke voorgeschiedenis van beschadiging aan het centrale zenuwstelsel (bijvoorbeeld neoplasma, aneurysma, intracraniale of spinale operatie)
- Bekende haemorrhagische diathese
- Ernstige, ongecontroleerde hypertensie
- Grote operatie, biopsie van een parenchymaal orgaan of significant letsel in de afgelopen 2 maanden (dit omvat eveneens elk letsel geassocieerd met het huidige AMI)
- Recent hoofd- of schedelletsel
- Verlengde cardiopulmonaire resuscitatie (> 2 minuten) in de afgelopen 2 weken
- Acute pericarditis en/of sub-acute bacteriële endocarditis
- Acute pancreatitis
- Ernstige leverfunctiestoornis, met inbegrip van leverfalen, cirrose, portale hypertensie (oesophagus varices) en actieve hepatitis
- Actief ulcus pepticum
- Arteriële aneurysma en bekende arteriële/veneuze misvormingen
- Neoplasma met verhoogde kans op bloedingen
- Elke bekende voorgeschiedenis van een beroerte als gevolg van een bloeding of met een onbekende oorzaak
- Bekende voorgeschiedenis van een ischemische beroerte of een ‘transient ischaemic attack’ in de voorgaande 6 maanden
- Dementie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Coronaire interventie

Indien primaire percutane coronaire interventie (PCI) gepland staat volgens de huidige relevante behandelingsrichtlijnen, dan mag tenecteplase niet gegeven worden (zie rubriek 5.1 ASSENT-4-studie).

Patiënten die niet binnen het uur, zoals aanbevolen in richtlijnen, primaire PCI kunnen ondergaan en tenecteplase krijgen als primaire coronaire rekanalisatiebehandeling, moeten zonder vertraging worden overgebracht naar een instelling waar coronaire interventies kunnen worden uitgevoerd, voor angiografie en tijdige adjunctieve coronaire interventie binnen 6-24 uur of eerder, als dit medisch noodzakelijk is (zie rubriek 5.1 STREAM-studie).

Bloedingen

De meest gebruikelijke complicatie die men gedurende tenecteplase therapie tegenkomt is een bloeding. Het gelijktijdige gebruik van anticoagulatie met heparine kan bijdragen aan de bloeding. Omdat fibrine tijdens de tenecteplase therapie gelyseerd wordt, kan een bloeding op de recente prikplaats optreden. Daarom behoeft trombolytische therapie de nodige aandacht op alle mogelijke plaatsen waar bloedingen kunnen optreden (met inbegrip van plaatsen waar katheters worden ingebracht, arteriële en veneuze prikplaatsen, laesies en injectieplaatsen). Het gebruik van rigide katheters, intramusculaire injecties en niet-essentiële behandeling van de patiënt dient gedurende de behandeling met tenecteplase te worden vermeden.

Het meest frequent is hemorragie op de injectieplaats, en incidenteel zijn urogenitale en tandvlees bloedingen waargenomen.

Mochten ernstige bloedingen voorkomen, in het bijzonder cerebrale hemorragie, dan dient de gelijktijdige toediening van heparine onmiddellijk te worden gestaakt. Toediening van protamine dient

te worden overwogen als heparine is toegediend binnen 4 uur voor de aanvang van de bloeding. Bij de enkele patiënten die niet op deze conservatieve methoden reageren, kan weloverwogen gebruik van transfusieproducten aangewezen zijn. Transfusie van cryoprecipitaat, vers ingevroren plasma en bloedplaatjes dient te worden overwogen met, na iedere toediening, een klinische en laboratorium evaluatie. Bij infusie van cryoprecipitaat is de gewenste streefwaarde voor de fibrinogeenspiegel 1 g/l. Als laatste alternatief zijn antifibrinolytica beschikbaar.

In de volgende gevallen kunnen de risico's van het gebruik van therapie met tenecteplase toenemen en dienen deze afgewogen te worden tegen de verwachte voordelen:

- Systolische bloeddruk > 160 mm Hg
- Cerebrovasculaire aandoening
- Recente gastrointestinale of urogenitale bloeding (in de afgelopen 10 dagen)
- Hoge waarschijnlijkheid van een trombus in the linker harthelft bijvoorbeeld, mitralis stenose met atrium fibrilleren
- Elke bekende, recente (in de afgelopen 2 dagen) intramusculaire injectie
- Gevorderde leeftijd, dat wil zeggen ouder dan 75 jaar
- Laag lichaamsgewicht < 60 kg
- Patiënten die orale anticoagulantia krijgen: gebruik van Metalyse kan worden overwogen indien de dosering of de tijd sinds de laatste inname van de antistollingsmedicatie residuale werkzaamheid onwaarschijnlijk maakt en als de aangewezen test(s) op de antistollingswerking van het(de) betreffende geneesmiddel(en) geen klinisch relevante werking op het stollingssysteem laat/laten zien (bv. INR ≤ 1,3 voor vitamine K-antagonisten of uitslag(en) van (een) andere relevante test(s) voor andere orale anticoagulantia binnen de respectieve bovengrens van normaal).

Aritmieën

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

GPIIb/IIIa antagonisten

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

Overgevoeligheid/Herhaalde toedieningen

Er is geen langdurige antilichaamvorming tegen het tenecteplase-molecuul waargenomen na behandeling. Er is echter geen systematische ervaring met het herhaald toedienen van tenecteplase. Voorzichtigheid is geboden indien tenecteplase aan personen wordt toegediend met een bekende overgevoeligheid (anders dan anafylactische reactie) voor de werkzame stof, voor één van de hulpstoffen of voor gentamicine (een residu uit het productieproces). Mocht er een anafylactoïde reactie optreden, dan dient de injectie onmiddellijk te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gestart. Tenecteplase dient in elk geval niet opnieuw te worden toegediend voordat de hemostatische factoren zoals fibrinogeen, plasminogeen en alpha2-antiplasminen zijn beoordeeld.

Pediatrische patiënten

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die algemeen gebruikt worden in patiënten met AMI en tenecteplase.

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Metalyse bij zwangere vrouwen. Niet-klinische data die voor tenecteplase zijn verkregen hebben bloedingen met secundaire mortaliteit van moederdieren laten zien als gevolg van de bekende farmacologische werking van de werkzame stof, en in enkele gevallen zijn abortus en resorptie van de foetus opgetreden (deze effecten zijn uitsluitend bij herhaalde toediening waargenomen). Tenecteplase wordt niet teratogeen geacht (zie rubriek 5.3).

Het voordeel van behandeling dient te worden afgewogen tegen de potentiële risico's in geval van een myocard infarct tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens en ook geen niet-klinische studies betreffende de vruchtbaarheid beschikbaar voor tenecteplase (Metalyse).

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De hieronder genoemde bijwerkingen worden geclassificeerd naar frequentie en systeem/orgaanklasse. Frequentiegroeperingen worden bepaald aan de hand van de volgende verdeling: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden	Anafylactische reactie (inclusief rash, urticaria, bronchospasmen, laryngeaal oedeem)
Zenuwstelselaandoeningen	
Soms	Intracraniale hemorragie (zoals cerebrale bloeding, cerebraal hematoom, hemorragische beroerte, hemorragische transformatie van een beroerte, intracraniaal hematoom, subarachnoïdale bloeding) inclusief verwante symptomen als somnolentie, afasie, hemiparese, convulsie
Oogaandoeningen	
Soms	Oogbloeding
Hartaandoeningen	
Soms	Reperfusie-aritmieën (zoals asystolie, versnelde idioventriculaire aritmie, aritmie, extrasystolie, atriumfibrilleren, eerstegraads atrioventriculair blok tot atrioventriculair blok totaal, bradycardie, tachycardie, ventriculaire aritmie, ventrikelfibrilleren, ventriculaire tachycardie) treden tijdelijk op, in nauwe samenhang met de behandeling met tenecteplase. Reperfusie-aritmieën kunnen leiden tot hartstilstand, ze kunnen levensbedreigend zijn en conventionele anti-aritmische therapie kan nodig zijn.
Zelden	Pericardiale bloeding
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak	Bloedingen
Zelden	Embolie (trombotische embolisatie)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	Epistaxis
Zelden	Pulmonale hemorragie
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Gastrointestinale bloeding (zoals maagbloeding, maagzweerbloeding, rectale bloeding, haematemesis, melaena, mondbloeding)
Soms	Retroperitoneale bloedingen (zoals retroperitonaal hematoom)
Niet bekend	Misselijkheid, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Ecchymose
Nier-, en urinewegaandoeningen	
Vaak	Urogenitale bloeding (zoals hematurie, urinewegbloeding)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Injectieplaatsbloeding, punctieplaatsbloeding
Onderzoeken	
Zelden	Verlaagde bloeddruk
Niet bekend	Verhoogde lichaamstemperatuur
Letsels, intoxicaties en verrichtingencomplicaties	
Niet bekend	Vetembolie, wat kan leiden tot de bijbehorende gevolgen in betrokken organen

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

- Zeer vaak: hypotensie, hartslag en ritmestoornissen, angina pectoris,

- Vaak: terugkerende ischemie, hartfalen, myocard infarct, cardiogene shock, pericarditis, longoedeem
- Soms: hartstilstand, mitralisklep-incompetentie, pericardiale effusie, veneuze trombose, cardiale tamponade, myocardiale scheur
- Zelden: longembolie

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antitrombotica, enzymen; ATC-code: B01A D11

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Patency gegevens uit fase I en II angiografische onderzoeken wijzen erop dat tenecteplase, toegediend in een enkele intraveneuze bolus, effectief is in het oplossen van bloedproppen in de geïnfarcteerde slagader van patiënten met een AMI. Dit effect is dosis-gerelateerd.

ASSENT-2

Een grote mortaliteitsstudie (ASSENT-2) in ongeveer 17.000 patiënten toonde aan dat tenecteplase therapeutisch equivalent is aan alteplase in het doen afnemen van de mortaliteit (6,2% voor beide

behandelingen, na 30 dagen, bovengrens van de 95% CI voor het relatieve risico 1,124) en dat het gebruik van tenecteplase geassocieerd is met een significant lagere incidentie van niet-intracraniale bloedingen (26,4% versus 28,9%, $p=0,0003$). Dit vertaalt zich in een significant lagere behoefte aan transfusies (4,3% versus 5,5%, $p=0,0002$). Intracraniale hemorragie trad met een frequentie van 0,93% versus 0,94% respectievelijk voor tenecteplase en alteplase op.

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

ASSENT-4

De ASSENT-4 PCI studie was opgezet om aan te tonen of bij 4000 patiënten met grote myocardinfarcten voorbehandeling met een volledige dosis tenecteplase en gelijktijdig een enkelvoudige bolus ongefractioneerde heparine tot 4000 IU toegediend voorafgaande aan primaire PCI binnen 60 tot 180 minuten, zou leiden tot betere resultaten dan primaire PCI alleen. Het onderzoek werd vroegtijdig beëindigd met 1667 gerandomiseerde patiënten vanwege een numeriek hogere mortaliteit in de met tenecteplase voorbehandelde PCI groep. Het optreden van het primaire eindpunt, een samenstelling van overlijden, cardiogene shock of decompensatio cordis binnen 90 dagen, was significant hoger in de groep die het onderzochte regime van tenecteplase gevolgd door routine PCI kreeg: 18,6% (151/810) in vergelijking met 13,4% (110/819) in de groep die alleen PCI kreeg, $p=0,0045$. Dit significante verschil tussen beide groepen in het primaire eindpunt na 90 dagen was al in het ziekenhuis aanwezig en na 30 dagen.

Numeriek gezien waren alle componenten van het klinisch samengestelde eindpunt in het voordeel van het 'PCI-only' regime: overlijden: 6,7% vs 4,9% $p=0,14$; cardiogene shock: 6,3% vs 4,8% $p=0,19$; decompensatio cordis: 12,0% vs 9,2% $p=0,06$ respectievelijk. De secundaire eindpunten reïnfarct en herhaalde targetbloedvat revascularisatie waren significant verhoogd in de met tenecteplase voorbehandelde groep: reïnfarct: 6,1% vs 3,7% $p=0,0279$; herhaalde targetbloedvat revascularisatie: 6,6% vs 3,4% $p=0,0041$. De volgende bijwerkingen kwamen vaker voor met tenecteplase voorafgaand aan PCI: intracraniale bloeding: 1% vs 0% $p=0,0037$; beroerte: 1,8% vs 0% $p<0,0001$; grote bloedingen: 5,6% vs 4,4% $p=0,3118$; kleine bloedingen: 25,3% vs 19,0% $p=0,0021$; bloedtransfusies: 6,2% vs 4,2% $p=0,0873$; abrupte bloedvat afsluiting: 1,9% vs 0,1% $p=0,0001$.

STREAM-studie

De STREAM-studie was opgezet om de werkzaamheid en veiligheid te evalueren van een farmaco-invasieve strategie versus een strategie van standaard primaire PCI bij patiënten met een acuut ST-elevatie-myocardinfarct binnen 3 uur na het begin van de symptomen die niet binnen 1 uur na het eerste medische contact primaire PCI konden ondergaan. De farmaco-invasieve strategie bestond uit vroege fibrinolytische behandeling met tenecteplase-bolus en aanvullende antiplaatjes- en antistollingsbehandeling, gevolgd door angiografie binnen 6-24 uur of een coronaire 'rescue'-interventie.

De onderzoekspopulatie bestond uit 1892 patiënten, gerandomiseerd door middel van een interactieve voice response system. Het primaire eindpunt, een samenstelling van overlijden of cardiogene shock of congestief hartfalen of re-infarct binnen 30 dagen, werd bij 12,4% (116/939) van de patiënten in de farmaco-invasieve arm gezien versus 14,3% (135/943) van de patiënten in de primaire PCI-arm (relatief risico 0,86 (0,68-1,09)).

De afzonderlijke componenten van het primaire samengestelde eindpunt voor de farmaco-invasieve strategie versus primaire PCI werden met de volgende frequenties gezien:

	Farmaco-invasief (n=944)	Primaire PCI (n=948)	Pp
Samenstelling van overlijden, shock, congestief hartfalen, re-infarct	116/939 (12,4%)	135/943 (14,3%)	0,21
Mortaliteit door alle oorzaken	43/939 (4,6%)	42/946 (4,4%)	0,88
Cardiogene shock	41/939 (4,4%)	56/944 (5,9%)	0,13
Congestief hartfalen	57/939 (6,1%)	72/943 (7,6%)	0,18
Re-infarct	23/938 (2,5%)	21/944 (2,2%)	0,74
Cardiale mortaliteit	31/939 (3,3%)	32/946 (3,4%)	0,92

De waargenomen incidentie van ernstige en niet-ernstige non-ICH-bloedingen was in beide groepen gelijk:

	Farmaco-invasief (n=944)	Primaire PCI (n=948)	Pp
ernstige non-ICH-bloeding	61/939 (6,5%)	45/944 (4,8%)	0,11
niet ernstige non-ICH-bloeding	205/939 (21,8%)	191/944 (20,2%)	0,40

De incidentie van alle beroertes en intracraniale bloeding

	Farmaco-invasief (n=944)	Primaire PCI (n=948)	Pp
Totaal aantal beroertes (alle typen)	15/939 (1,6%)	5/946 (0,5%)	0,03*
Intracraniale bloeding	9/939 (0,96%)	2/946 (0,21%)	0,04**
Intracraniale bloeding na protocolwijziging tot de halve dosis bij patiënten ≥ 75 jaar	4/747 (0,5%)	2/758 (0,3%)	0,45

* De incidenties waren in beide groepen conform de verwachting bij STEMI-patiënten die met fibrinolytica of primaire PCI worden behandeld (zoals in eerdere studies werd gezien).

** De incidentie was in de farmaco-invasieve groep volgens de verwachting voor fibrinolyse met tenecteplase (zoals in eerdere studies werd gezien).

Nadat de tenecteplasedosis bij patiënten ≥ 75 jaar met de helft was verlaagd, zijn geen intracraniale bloedingen meer opgetreden (0 van de 97 patiënten) (95% BI: 0,0-3,7) versus 8,1% (3 van de 37 patiënten) (95% BI: 1,7-21,9) vóór de dosisverlaging. De grenzen van het betrouwbaarheidsinterval van de waargenomen incidenten voor en na de dosisverlaging overlappen elkaar.

Bij patiënten ≥ 75 jaar was de waargenomen incidentie van het samengestelde primaire werkzaamheidseindpunt voor de farmaco-invasieve strategie en primaire PCI als volgt: vóór de dosisverlaging 11/37 (29,7%) (95%-BI: 15,9- 47,0) versus 10/32 (31,3%) (95%-BI: 16,1-50,0), na de dosisverlaging: 25/97 (25,8%) (95%-BI: 17,4-35,7) versus 25/88 (24,8%) (95%-BI 19,3-39,0). In beide groepen zijn de grenzen van het betrouwbaarheidsinterval van de waargenomen incidenten voor en na de dosisverlaging overlappend.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie en distributie

Tenecteplase is een intraveneus toegediend, recombinant eiwit dat het plasminogeen activeert. Na intraveneuze toediening van een tenecteplase-bolus van 30 mg bij patiënten met een acuut myocardinfarct was de initiële geschatte plasmaconcentratie van tenecteplase $6,45 \pm 3,60 \mu\text{g/ml}$ (gemiddeld \pm SD). De distributiefase maakt $31\% \pm 22\%$ tot $69\% \pm 15\%$ (gemiddeld \pm SD) uit van de totale AUC na toediening van doses die variëren van 5 tot 50 mg.

Gegevens over weefseldistributie zijn verkregen uit onderzoeken met radioactief gelabeld tenecteplase bij ratten. De lever was het belangrijkste orgaan waarnaar tenecteplase werd gedistribueerd. Het is niet bekend of en in welke mate tenecteplase bindt aan plasmaproteïnen bij mensen. De gemiddelde verblijfstijd (MRT) in het lichaam is ongeveer 1 uur, terwijl het gemiddelde (\pm SD) distributievolume in 'steady state' (Vss) varieerde van $6,3 \pm 2$ l tot 15 ± 7 l.

Biotransformatie

Tenecteplase wordt uit de circulatie geklaard door binding aan specifieke receptoren in de lever gevolgd door katabolisatie tot kleine peptiden. De binding aan receptoren in de lever is echter gereduceerd in vergelijking tot het natuurlijke t-PA, resulterend in een verlengde halfwaardetijd.

Eliminatie

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

Toename van het lichaamsgewicht resulteerde in een bescheiden toename van de tenecteplase klaring en toename van de leeftijd resulteerde in een geringe afname van de klaring. In het algemeen vertonen vrouwen een lagere klaring dan mannen, maar dit kan worden verklaard door het algemeen lagere lichaamsgewicht van vrouwen.

Lineariteit/non-lineariteit

De analyse van dosislineariteit op basis van de AUC maakt het aannemelijk dat de farmacokinetiek van tenecteplase niet lineair is in het dosisbereik dat is onderzocht (5 tot 50 mg).

Nier- en leverfunctiestoornis

Omdat tenecteplase via de lever wordt geëlimineerd, is het niet waarschijnlijk dat een gestoorde nierfunctie invloed op de farmacokinetiek zal hebben. Dit wordt ondersteund door gegevens van dieren. Bij mensen is het effect van nier- en leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van tenecteplase echter niet specifiek onderzocht. Daarom wordt geen advies gegeven met betrekking tot de aanpassing van de tenecteplase-dosis bij patiënten met lever- en ernstige nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Met betrekking tot de indicatie en de toediening van een enkele dosis in mensen, was het testen van de reproductiviteitstoxiciteit beperkt tot een embryotoxiciteit studie in het konijn, als een gevoelige soort. Tenecteplase induceerde sterfte van de gehele toom gedurende de mid-embryonale periode. Als tenecteplase was toegediend gedurende de mid- of late embryonale periode lieten moederdieren

vaginale bloedingen zien op de dag na de eerste dosis. Secundaire sterfte werd 1-2 dagen later waargenomen. Gegevens over de foetale periode zijn niet beschikbaar.

Mutageniteit en carcinogeniteit worden niet verwacht bij deze klasse van recombinant eiwitten. Het testen van de genotoxiciteit en carcinogeniteit was niet nodig.

Er werd geen lokale irritatie van de bloedvaten gezien na intraveneuze, intra-arteriële of paraveneuze toediening van de uiteindelijke formulering van tenecteplase.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

L-arginine
Fosforzuur
Polysorbaat 20
Residu uit het productieproces: gentamicine

Oplosmiddel

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Metalyse is onverenigbaar met glucose-infusie oplossingen.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid van de ongeopende verpakking

2 jaar

De gereconstitueerde oplossing

Chemische en fysische stabiliteit na reconstitutie is aangetoond gedurende 24 uur bij 2-8°C en 8 uur bij 30°C.

Vanuit een microbiologisch standpunt dient de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de opslag na reconstitutie en de condities vóór gebruik. Deze condities zouden normaliter niet langer mogen zijn dan 24 uur bij 2 - 8°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht. Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

20 ml glazen injectieflacon type I, met een gecoat (B2-42) grijze rubberen stop en een flip-off kap, gevuld met poeder voor de oplossing voor injectie. Elke injectieflacon bevat 40 mg tenecteplase.
10 ml plastic spuit voorgevuld met 8 ml oplosmiddel.
Steriele flacon-adapter.
Steriele naald voor eenmalig gebruik.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Lichaamsgewicht patiënt categorie (kg)	Volume van de gereconstitueerde oplossing (ml)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)
< 60	6	6000	30
≥ 60 en < 70	7	7000	35
≥ 70 en < 80	8	8000	40
≥ 80 en < 90	9	9000	45
≥ 90	10	10.000	50

2. Controleer of de dop van de injectieflacon nog intact is.
3. Verwijder de flip-off kap van de flacon.
4. Verwijder de stop van de spuit. Schroef vervolgens onmiddellijk de voorgevulde spuit op de flacon-adapter en doorboor de flacondop in het midden met de scherpe punt van de flacon-adapter.
5. Voeg het water voor injectie toe aan de injectieflacon door de zuiger langzaam in te drukken, dit om schuimvorming te voorkomen.
6. Reconstitueer door voorzichtig te zwenken.
7. De gereconstitueerde bereiding resulteert in een kleurloze tot licht gele, heldere oplossing. Alleen een heldere oplossing zonder deeltjes dient te worden gebruikt.
8. Draai, direct voor toediening van de oplossing, de injectieflacon met de nog steeds bevestigde spuit om, zodat de spuit onder de injectieflacon zit.
9. Breng het juiste volume van de gereconstitueerde oplossing Metalyse over in de spuit, gebaseerd op het gewicht van de patiënt.
10. Koppel de spuit los van de flacon-adapter.
11. Metalyse moet intraveneus in ongeveer 10 seconden worden toegediend aan de patiënt. Het dient niet te worden toegediend in een lijn die glucose bevat.
12. Elke ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

Het oplossen kan tevens met de bijgevoegde naald uitgevoerd worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/00/169/005

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 februari 2001

Datum van laatste verlenging: 23 februari 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

25 juli 2018

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).