

## Metalyse<sup>®</sup>

M R EF

### Boehringer Ingelheim

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 10000 enheter  
(Vitt till benvitt pulver. Den färdiga lösningen är klar och färglös till svagt gul.)

Antitrombotiska medel

### Aktiv substans:

Tenecteplas

### ATC-kod:

B01AD11

Läkemedel från Boehringer Ingelheim omfattas av  
Läkemedelsförsäkringen.

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 10/2017*

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## Indikationer

Trombolytisk behandling av vuxna vid misstänkt hjärtinfarkt med kvarstående ST-höjning och symptomdebut inom 6 timmar eller nytillkommet vänstersidigt grenblock.

## **Kontraindikationer**

Metalyse får inte ges till patienter med anamnes av anafylaktiska (dvs livshotande) reaktioner mot något av innehållsämnen (tenecteplas eller något hjälpämne) eller gentamicin (ett spårämne som återstår från tillverkningsprocessen). Om behandling med Metalyse trots detta bedöms vara nödvändig, bör utrustning för hjärt-lung-räddning alltid finnas omedelbart tillgänglig.

Dessutom skall Metalyse inte användas vid följande tillstånd eftersom trombolytisk behandling är förknippad med en ökad blödningsrisk:

- Signifikant blödningsrubbing, pågående eller under de senaste 6 månaderna
- Patienter som får effektiv oral antikoagulantia-behandling, till exempel warfarinnatrium (INR > 1,3) (se avsnitt Varningar och försiktighet, underrubrik "Blödning")
- Anamnes på sjukdom i centrala nervsystemet (t ex neoplasm, aneurysm, intrakraniell eller intraspinal kirurgi)
- Känd blödningsbenägenhet
- Svår okontrollerad hypertoni
- Större kirurgiska ingrepp, biopsi av parenkymatösa vävnader eller signifikant trauma under de senaste 2 månaderna (detta innefattar även trauma i samband med den pågående hjärtinfarkten)
- Färskt skalltrauma
- Hjärt-lunglivräddning (> 2 min) under de senaste 2 veckorna
- Akut perikardit och/eller subakut bakteriell endokardit
- Akut pankreatit

- Uttalad nedsättning av leverfunktionen; såsom leverinsufficiens, cirrhos, aktiv hepatit och portal hypertension med esofagusvaricer.
- Pågående gastrointestinal ulcussjukdom
- Arteriellt aneurysm och känd arterio-venös missbildning
- Neoplasm med ökad blödningsrisk
- Känd anamnes på hemorragisk stroke eller stroke av okänd genes
- Känd anamnes på ischemisk stroke eller transitorisk ischemisk attack under de föregående 6 månaderna
- Demens

## Dosering

### Dosering

Behandling med Metalyse skall ske under adekvat övervakning och inledas av läkare med erfarenhet av trombolytisk behandling.

Behandling med Metalyse skall påbörjas så snart som möjligt efter symptomdebut.

Metalyse skall doseras baserat på kroppsvikt, med en maximal dos av 10 000 enheter (50 mg tenecteplas). Den volym som behövs för att tillföra rätt dos kan beräknas ur följande tabell:

| Patientens kroppsvikt (kg) | Tenecteplas (E) | Tenecteplas (mg) | Motsvarande volym färdigberedd lösning (ml) |
|----------------------------|-----------------|------------------|---|
| < 60                       | 6 000           | 30               | 6   |
| ≥ 60 - < 70                | 7 000           | 35               | 7   |

| Patientens kroppsvikt (kg) | Tenecteplas (E) | Tenecteplas (mg) | Motsvarande volym färdigberedd lösning (ml) |
|----------------------------|-----------------|------------------|---|
| ≥ 70 - < 80                | 8 000           | 40               | 8   |
| ≥ 80 - < 90                | 9 000           | 45               | 9   |
| ≥ 90                       | 10 000          | 50               | 10  |

För detaljerad information, se avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring.

### *Äldre (≥ 75 år)*

Metalyse bör användas med försiktighet till äldre (≥75 år) på grund av en högre blödningsrisk (se information om blödning i avsnitt Varningar och försiktighet och avsnitt Farmakodynamik om STREAM-studien).

### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för Metalyse för barn (under 18 år) har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

### **Administreringsätt**

Dosen ska ges som intravenös engångsbolus under ca 10 sekunder.

Existerande infartskanyler ska endast användas för tillförel av Metalyse i 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning. Metalyse är ej blandbart med glukos.

Inga andra läkemedel skall tillsättas injektionsvätskan.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring.

## **Understödjande behandling**

Understödjande antitrombotisk behandling med trombocythämmare och antikoagulantia skall ges enligt gällande relevanta behandlingsrekommendationer för behandling av patienter med hjärtinfarkt med ST-höjning.

För koronarintervention, se avsnitt Varningar och försiktighet.

Ofraktionerat heparin och enoxaparin har använts som understödjande antitrombotisk behandling vid kliniska studier med Metalyse.

Acetylsalicylsyra ska sättas in så snart som möjligt efter symptomdebut och behandlingen ska fortgå livet ut om den inte är kontraindicerad.

## **Varningar och försiktighet**

### **Koronarintervention**

Om primär perkutan koronar intervention (PCI, Percutaneous Coronary Intervention) är planerad enligt gällande relevanta behandlingsrekommendationer så ska tenecteplas inte ges (se avsnitt Farmakodynamik, ASSENT-4 studien).

Patienter som inte kan genomgå primär PCI inom en timme enligt behandlingsrekommendationerna och som får tenecteplas som primär koronar rekanaliseringsbehandling, bör utan fördröjning flyttas över till en avdelning med möjlighet till koronarintervention, för angiografi och koronarintervention som tilläggsbehandling inom 6-24 timmar eller tidigare om medicinskt motiverat (se avsnitt Farmakodynamik, STREAM studien).

## Blödning

Den vanligaste komplikationen vid behandling med tenecteplas är blödning. Samtidig behandling med heparin ökar risken för blödningar. Blödning från nyligen punkterade kärl kan förekomma och trombolytisk behandling kräver noggrann uppmärksamhet av alla tänkbara blödningsställen (inklusive infarter för katetrar, arteriella och venösa punktionsställen, operationssår och punktionsställen efter nålar). Användning av stela katetrar, intramuskulära injektioner och andra ingrepp på patienten skall undvikas under behandling med tenecteplas.

De vanligast förekommande blödningsställena är blödningar vid injektionsstället, samt genitouretal eller gingival blödning.

Vid allvarlig blödning, särskilt vid cerebrala blödningar, ska samtidig heparintillförsel omedelbart avslutas. Tillförsel av protamin bör övervägas om heparin har tillförts under de senaste 4 timmarna innan blödningen började. Hos det fåtal patienter som inte svarar på dessa konservativa åtgärder kan behandling med transfusioner vara indicerad. Transfusion med kryoprecipitat, färskfrusen plasma och trombocyter bör övervägas med stöd av klinisk och laboratoriemässig utvärdering efter varje administrering. Fibrinogennivån bör vara 1 g/l vid kryoprecipitat-infusion. Antifibrinolytiska läkemedel finns tillgängliga som ett sista alternativ.

Vid följande tillstånd kan risken vid behandling med tenecteplas vara ökad och skall noggrant vägas mot förväntad nytta av behandlingen.

- Systoliskt blodtryck > 160 mm Hg
- Cerebrovaskulär sjukdom

- Nyligen genomgången gastrointestinal eller genitouretal blödning (under de senaste 10 dagarna)
- Hög sannolikhet för trombos i vänster hjärthalva, t ex mitralisstenos med förmaksflimmer
- Nyligen given intramuskulär injektion (under de senaste 2 dagarna)
- Hög ålder (> 75 år)
- Låg kroppsvikt (< 60 kg)
- Patienter som får orala antikoagulantia: Användning av Metalyse kan övervägas då dos eller tid sedan senaste intag av koagulationsbehandling gör kvarvarande effekt osannolik och ifall lämpliga tester av antikoagulationsseffekt för produkten inte uppvisar kliniskt relevant påverkan på koagulationssystemet (till exempel INR  $\leq 1,3$  för vitamin K-antagonister eller om andra relevanta tester för andra orala antikoagulantia är inom motsvarande övre gränsvärde för normal).

### **Arytmier**

Koronar trombolys kan orsaka arytmier i samband med reperfusion. Antiarytmisk behandling av bradykardi och/eller ventrikulär takyarytmi (pacemaker, defibrillator) bör finnas tillgänglig när tenecteplas ges.

### **GPIIb/IIIa antagonister**

Samtidig behandling med GPIIb/IIIa antagonister ökar risken för blödning.

### **Överkänslighet/Upprepad tillförsel**

Någon varaktig bildning av antikroppar mot tenecteplas har inte observerats efter behandling.

Det finns dock inte någon systematisk erfarenhet av upprepad tillförsel av tenecteplas. Försiktighet ska iakttas vid administrering av tenecteplas till personer med känd överkänslighet (annan än anafylaktisk reaktion) mot den aktiva substansen tenecteplas, något av hjälpämnen eller gentamicin (ett spårämne som återstår från tillverkningsprocessen). Om en anafylaktoid reaktion skulle inträffa, ska injektionen avbrytas omedelbart och lämplig behandling sättas in. Tenecteplas ska ej administreras på nytt innan bedömning av hemostatiska faktorer som fibrinogen, plasminogen och alfa 2-antiplasmin har gjorts.

### **Pediatrik population**

Metalyse rekommenderas inte för användning till barn (under 18 år), eftersom data beträffande säkerhet och effekt saknas.

### **Interaktioner**

Inga formella interaktionsstudier med tenecteplas och läkemedel som ofta används i samband med akut hjärtinfarkt har utförts. Analys av data från minst 12 000 patienter som behandlats under fas I, II och III har dock inte påvisat några kliniskt relevanta interaktioner vid samtidig behandling med tenecteplas och läkemedel som vanligen används vid akut hjärtinfarkt.

Läkemedel som påverkar koagulationen eller trombocytfunktionen (t ex tiklopidin, klopido-rel, lågmolekylärt heparin) kan öka risken för blödning före, under och efter behandling med tenecteplas.

Samtidig behandling med GPIIb/IIIa antagonister ökar risken för blödning.

### **Graviditet**



Kategori D.

Det finns begränsad mängd data från användning av Metalyse hos gravida. Prekliniska data utförda med tenecteplas har visat blödning med sekundär mortalitet för moderdjuren på grund av den aktiva substansens kända farmakologiska effekt och i ett fåtal fall förekom abort och resorption av fostret (effekter som enbart observerats vid upprepad dosering). Tenecteplas anses inte vara teratogent (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Fördelarna med behandlingen måste vägas mot de potentiella blödningsriskerna i händelse av hjärtinfarkt under graviditet.

## **Amning**

Grupp IVa.

Det är inte känt om tenecteplas utsöndras i bröstmjolk hos människor. Under de första 24 timmarna efter trombolytisk behandling bör amning undvikas.

## **Fertilitet**

Varken kliniska data eller prekliniska fertilitetsstudier finns tillgängliga för tenecteplas (Metalyse).

## **Trafik**

Ej relevant.

## **Biverkningar**

Sammanfattning av säkerhetsprofilen :

Blödning är en mycket vanlig biverkan i samband med behandling med tenecteplas. Den vanligaste typen är ytliga blödningar vid injektionsstället. Ekkymoser är vanligt förekommande, men

behöver sällan åtgärdas. Död och permanent funktionsnedsättning har rapporterats hos patienter med stroke (inklusive intrakraniella blödningar) och andra allvarliga blödningar.

Sammanfattande lista över biverkningar :

Biverkningarna har sorterats enligt frekvens och systemorganklass. Frekvensgrupperna definieras enligt följande kategorier: Mycket vanliga (>1/10), vanliga (>1/100, <1/10), mindre vanliga (>1/1 000, <1/100), sällsynta (>1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000).

Tabell 1 visar biverkningarnas frekvens

| <b>Systemorganklass</b>                   | <b>Biverkning</b>   |
|---|---|
| <i>Immunsystemet</i>                      |   |
| Sällsynta                                 | Anafylaktiska reaktioner (inklusive utslag, urtikaria, bronkospasm, larynxödem)   |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i> |   |
| Mindre vanliga                            | Intrakraniell blödning (som cerebral blödning, cerebralt hematom, hemorragisk stroke, hemorragisk transformationsstroke, intrakraniellt hematom, subarachnoidalblödning) inklusive associerade symtom som somnolens, afasi, hemipares, konvulsioner |
| <i>Ögon</i>                               |   |

## Systemorganklass

Mindre vanliga

*Hjärtat*

Mindre vanliga

Sällsynta

*Blodkärl*

Mycket vanliga

Sällsynta

*Andningsvägar, bröstorg och mediastinum*

Vanliga

Sällsynta

*Magtarmkanalen*

Vanliga

## Biverkning

Ögonblödning

Reperfusionarytmier (som asystoli, accelererad idioventrikulär arytm, arytm, extrasystoli, förmaksflimmer, AV-block grad 1 till 3, bradykardi, takykardi, ventrikulär arytm, ventrikulärt flimmer, ventrikulär takykardi) förekommer i ett nära tidsmässigt samband med behandling med tenecteplas. Reperfusionarytmier kan leda till hjärtstillestånd, kan vara livshotande och kan kräva konventionell antiarytmisk behandling.

Hemoperikardium

Blödning

Emboli (trombotisk embolisering)

Epistaxis

Lungblödning

Gastrointestinal blödning (som magblödning, blödande magsår, rektalblödning, hematemes, melena, munblödning)

## Systemorganklass

Mindre vanliga

Ingen känd frekvens

*Hud och subkutan vävnad*

Vanliga

*Njurar och urinvägar*

Vanliga

*Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*

Vanliga

*Undersökningar*

Sällsynta

Ingen känd frekvens

*Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer*

Ingen känd frekvens

## Biverkning

Retroperitoneal blödning (som retroperitonealt hematom)

Illamående, kräkningar

Ekkymoser

Urogenital blödning (som hematuri, blödning i urinvägarna)

Blödning vid injektionsstället, blödning vid punktionsställe

Minskat blodtryck

Ökad kroppstemperatur

Fettemboli, som kan leda till följdverknningar i berörda organ

Liksom med andra trombolytiska medel har följande händelser rapporterats efter hjärtinfarkt och/eller behandling med trombolytika:

- mycket vanliga: hypotension, förändrad puls och hjärtrytm, angina pectoris
- vanliga: återkommande ischemi, hjärtsvikt, hjärtinfarkt, kardiogen chock, perikardit, lungödem
- mindre vanliga: hjärtstillestånd, mitralisinsufficiens, perikardiell utgjutning, ventrombos, hjärttamponad, myokardruptur
- sällsynta: lungemboli

Dessa kardiovaskulära händelser kan vara livshotande och letala.

### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## **Överdoser**

Vid överdosering kan det finnas en ökad blödningsrisk. Vid svår och ihållande blödning bör substitutionsterapi övervägas (plasma, trombocyter), se även avsnitt Varningar och försiktighet.

## **Farmakodynamik**

### **Verkningsmekanism**

Tenecteplas är en rekombinant fibrin-specifik plasminogen-aktivator vars ursprung är kroppseget t-PA som modifierats på tre platser i proteinstrukturen. Substansen binds till fibrinkomponenten i tromben (blodkoaglet) och omvandlar selektivt trombinbundet plasminogen till plasmin, vilket bryter ned fibrinstrukturen i tromben. Tenecteplas har högre fibrinspecificitet och större motståndskraft mot inaktivering av den endogena inhibitorn (PAI-1) än kroppseget t-PA.

### **Farmakodynamisk effekt**

Efter tillförelse av tenecteplas, har man observerat en dosberoende förbrukning av  $\alpha$ 2-antiplasmin (plasmininhibitorn i vätskefasen) och

som följd av detta en ökad nivå av systemisk plasminbildning. Den avsedda effekten är att åstadkomma en plasminaktivering. I jämförande kliniska studier sågs en minskning av fibrinogennivån med mindre än 15 % och plasminogennivån med mindre än 25 % efter behandling med maximal dos tenecteplas (10 000 E, motsv. 50 mg), medan alteplas minskade fibrinogen- och plasminogennivåerna med ca 50%. Ingen kliniskt relevant bildning av antikroppar kunde påvisas efter 30 dagar.

### **Klinisk effekt och säkerhet**

Data från angiografiska fas I och II-studier talar för att tenecteplas, tillfört som intravenös engångsbolus, effektivt löser blodproppar i infarktrelaterade artärer hos patienter med akut hjärtinfarkt. Effekten är dosberoende.

### **ASSENT-2**

En stor mortalitetsstudie (ASSENT 2) på ca 17 000 patienter visade att tenecteplas är terapeutiskt likvärdig med alteplas beträffande reduktion av mortalitet (6,2% för båda behandlingarna efter 30 dagar, övre gräns för 95%-konfidensintervall för relativ riskkvot 1,124) och att användning av tenecteplas innebär signifikant lägre incidens extrakraniella blödningar (26,4% jämfört med 28,9%,  $p=0,0003$ ) vilket leder till ett signifikant lägre behov av transfusioner (4,3% jämfört med 5,5%,  $p=0,0002$ ). Intrakraniella blödningar förekom hos 0,93% i tenecteplasgruppen och 0,94% i alteplasgruppen.

Begränsade kliniska och angiografiska data talar för att patienter med hjärtinfarkt kan behandlas framgångsrikt, även när behandlingen påbörjats senare än 6 timmar efter symtomdebut.

## ASSENT-4

Studien ASSENT-4 PCI lades upp för att utvisa om 4000 patienter med stor hjärtinfarkt som förbehandlades med full dos tenecteplas och samtidigt en engångsbolus med upp till 4000 IE ofraktionerat heparin administrerat före primär PCI under 60-180 minuter leder till bättre resultat än primär PCI enbart. Studien avslutades i förtid när 1667 patienter hade randomiserats. Anledningen var en numerärt högre mortalitet i den PCI-grupp som fick tenecteplas. Förekomsten av primär endpoint, sammansatt av död eller kardiogen chock eller kronisk hjärtinsufficiens inom 90 dagar, var signifikant högre i gruppen som fick försöksmedicineringsmedlet med tenecteplas omedelbart följt av rutinmässig PCI: 18,6% (151/810) jämfört med 13,4% (110/819) i gruppen som enbart behandlades med PCI,  $p=0,0045$ . Denna signifikanta skillnad mellan grupperna beträffande primär endpoint efter 90 dagar, fanns redan under sjukhusperioden och efter 30 dagar.

Numeriskt visade alla delar av den kliniskt sammansatta endpointen fördel för behandlingen med enbart PCI: Dödsfall: 6,7% jämfört med 4,9%  $p=0,14$ , kardiogen chock: 6,3% jämfört med 4,8%  $p=0,19$ , kronisk hjärtinsufficiens: 12,0% jämfört med 9,2%  $p=0,06$ . Sekundära endpoints, reinfarkt och upprepad revaskularisering av behandlade kärl, ökade signifikant i gruppen som behandlats med tenecteplas: reinfarkt: 6,1% jämfört med 3,7%  $p=0,0279$ , upprepad revaskularisering av behandlade kärl: 6,6% jämfört med 3,4%  $p=0,0041$ . Följande biverkningar förekom oftare med tenecteplas före PCI: intrakraniell blödning: 1% jämfört med 0%  $p=0,0037$ , stroke: 1,8% jämfört med 0%  $p<0,0001$ , större blödning: 5,6% jämfört med 4,4%  $p=0,3118$ , mindre blödning: 25,3% jämfört med 19,0%  $p=0,0021$ , blodtransfusioner: 6,2% jämfört med 4,2%  $p=0,0873$ , abrupt slutning av kärl: 1,9% jämfört med 0,1%  $p=0,0001$ .

## STREAM-studien

STREAM-studien var utformad för att utvärdera effekt och säkerhet av en farmakoinvasiv strategi jämfört med en strategi med primär PCI hos patienter med akut ST-höjningsinfarkt inom 3 timmar från symptomdebut, vilka inte kunde genomgå primär PCI inom en timme från första medicinska kontakt. Den farmakoinvasiva strategin bestod i tidig fibrinolytisk behandling med en bolusdos tenecteplas samt ytterligare trombocythämmande och antikoagulationsbehandling följt av angiografi inom 6-24 timmar eller s.k. rescue koronarintervention.

Studiepopulationen bestod av 1 892 patienter som randomiserades genom ett interaktivt talsvarssystem. Den primära endpointen, sammansatt av död eller kardiogen chock eller hjärtsvikt eller re-infarkt inom 30 dagar, observerades hos 12,4 % (116/939) för den farmakoinvasiva behandlingsarmen jämfört med 14,3 % (135/943) i den primära PCI-armen (relativ risk 0,86 (0,68-1,09)). Enskilda komponenter från den primära sammansatta endpointen för den farmakoinvasiva strategin respektive primär PCI observerades med följande frekvenser:

|   | <b>Farmakoinvasiv<br/>(n=944)</b> | <b>Primär PCI<br/>(n=948)</b> | <b>p</b> |
|---|-----------------------------------|-------------------------------|----------|
| Sammanfatt<br>död, chock,<br>hjärtsvikt,<br>reinfarkt | 116/939<br>(12,4%)                | 135/943<br>(14,3%)            | 0,21     |
| Mortalitet<br>oavsett orsak                           | 43/939 (4,6%)                     | 42/946 (4,4%)                 | 0,88     |
| Kardiogen chock                                       | 41/939 (4,4%)                     | 56/944 (5,9%)                 | 0,13     |
| Hjärtsvikt  | 57/939 (6,1%)                     | 72/943 (7,6%)                 | 0,18     |



|            | <b>Farmakoinvasiv<br/>(n=944)</b> | <b>Primär PCI<br/>(n=948)</b> | <b>p</b> |
|------------|-----------------------------------|-------------------------------|----------|
| Re-infarkt | 23/938 (2,5%)                     | 21/944 (2,2%)                 | 0,74     |
| Hjärtdöd   | 31/939 (3,3%)                     | 32/946 (3,4%)                 | 0,92     |

Den observerade incidensen större och mindre extrakraniella blödningar var liknande inom båda grupperna:

|                               | <b>Farmakoinvasiv<br/>(n=944)</b> | <b>Primär PCI<br/>(n=948)</b> | <b>p</b> |
|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|----------|
| Större extrakraniell blödning | 61/939 (6,5%)                     | 45/944 (4,8%)                 | 0,11     |
| Mindre extrakraniell blödning | 205/939 (21,8%)                   | 191/944 (20,2%)               | 0,40     |

Incidens av total stroke och intrakraniell blödning:

|   | <b>Farmakoinvasiv<br/>(n=944)</b> | <b>Primär PCI<br/>(n=948)</b> | <b>p</b> |
|---|-----------------------------------|-------------------------------|----------|
| Total stroke (alla typer)   | 15/939 (1,6%)                     | 5/946 (0,5%)                  | 0,03*    |
| Intrakraniell blödning  | 9/939 (0,96%)                     | 2/946 (0,21%)                 | 0,04**   |
| Intrakraniell blödning efter ändring av studieprotokoll till halverad dos för patienter $\geq 75$ år: | 4/747 (0,5%)                      | 2/758 (0,3%)                  | 0,45     |

\* incidensen i båda grupper är de som förväntas hos STEMI-patienter som behandlas med fibrinolytika eller primär PCI (som observerats i tidigare studier).

\*\* incidensen i den farmakoinvasiva gruppen är som förväntad för fibrinolys med tenecteplas (som observerats i tidigare studier).

Efter halveringen av tenecteplasdosen hos patienter  $\geq 75$  år observerades ingen ytterligare intrakraniell blödning (0 av 97 patienter) (95% KI: 0,0-3,7) mot 8,1% (3 av 37 patienter) (95% KI: 1,7-21,9) innan dosreduktion. Gränserna för konfidensintervallet för de observerade incidenserna före och efter dosreduktion överlappar.

Hos patienter  $\geq 75$  år var den observerade incidensen för sammansatt primär endpoint för farmakoinvasiv strategi jämfört med primär PCI följande: Före dosreduktion 11/37 (29,7%) (95% KI: 15,9-47,0) mot 10/32 (31,3%) (95% KI: 16,1-50,0), efter dosreduktion: 25/97 (25,8%) (95% KI: 17,4-35,7) mot 25/88 (24,8%) (95% KI: 19,3-39,0). Gränserna för konfidensintervallet för de observerade incidenserna före och efter dosreduktion överlappar för båda grupperna.

## **Farmakokinetik**

### **Absorption och distribution**

Tenecteplas är ett intravenöst tillfört, rekombinant protein som aktiverar plasminogen.

Efter intravenös bolusdos på 30 mg tenecteplas hos patienter med akut hjärtinfarkt, beräknas den initiala plasmakoncentrationen av tenecteplas vara  $6,45 \pm 3,60$   $\mu\text{g/ml}$  (medelvärde  $\pm$

standardavvikelse). Distributionsfasen representerar  $31\% \pm 22\%$  till  $69\% \pm 15\%$  (medelvärde  $\pm$  standardavvikelse) av den totala AUC efter administration av doser mellan 5 och 50 mg.

Data beträffande fördelning till vävnader har erhållits genom studier av radioaktivt märkt tenecteplas i råttor. Tenecteplas distribuerades framförallt till levern. Det är inte känt om eller i vilken utsträckning tenecteplas binds till plasmaproteiner hos människan. Medelresidenstiden (MRT, mean residence time) i kroppen är ungefär 1 timme och genomsnittliga ( $\pm$  standardavvikelse) distributionsvolymen vid steady state ( $V_d,ss$ ) låg mellan  $6,3 \pm 2$  liter till  $15 \pm 7$  liter.

## **Metabolism**

Tenecteplas avlägsnas från cirkulationen genom bindning till specifika receptorer i levern följt av nedbrytning till små peptider. Bindningen till hepatiska receptorer är dock reducerad jämfört med kroppseget t-PA, vilket resulterar i en förlängd halveringstid.

## **Eliminering**

Efter en intravenös bolusdos av tenecteplas till patienter med akut hjärtinfarkt, uppvisade tenecteplas-antigen en bifasisk elimination från plasma. Clearance av tenecteplas är inte dosberoende inom det terapeutiska dosintervallet. Den initiala, dominerande halveringstiden är  $24 \pm 5.5$  min (medelvärde  $\pm$  S.D.), vilket är 5 gånger längre än för kroppseget t-PA. Terminal halveringstid är  $129 \pm 87$  min och plasma clearance är  $119 \pm 49$  ml/min.

Ökande kroppsvikt medförde en måttlig ökning av clearance för tenecteplas, och ökande ålder medförde en lätt minskning av clearance. Kvinnor uppvisar i allmänhet lägre clearance än män, men detta kan förklaras av att kvinnor i allmänhet har lägre kroppsvikt.

## **Linjäritet/icke-linjäritet**

Analys av doslinjäritet baserat på AUC antyder att tenecteplas uppvisar icke-linjär farmakokinetik i det studerade dosintervallet, det vill säga 5-50 mg.

## **Njur- och leverfunktionsnedsättning**

Eftersom tenecteplas elimineras via levern, förväntas inte nedsatt njurfunktion påverka dess farmakokinetik. Detta stöds även av djurdata. Dock har njur- eller leverfunktionsnedsättningens påverkan på human farmakokinetik inte studerats specifikt. Följaktligen kan ingen vägledning ges för justering av tenecteplasdos till patienter med lever- och allvarlig njurinsufficiens.

## **Prekliniska uppgifter**

Intravenös engångstillförel till råttor, kanin och hund medförde endast dosberoende och reversibla förändringar av koagulationsparametrar med lokal blödning vid injektionsstället, vilket ansågs vara en följd av de farmakodynamiska effekterna av tenecteplas. Toxicitetsstudier med upprepad dosering till råttor och hund bekräftade ovanstående. Durationen av studierna begränsades dock till 2 veckor pga bildning av antikroppar mot det humana proteinet tenecteplas, vilket ledde till anafylaxi.

Säkerhetsfarmakologiska data från apa visade reducerat blodtryck följt av EKG-förändringar, men detta inträffade vid betydligt högre exponering än vid klinisk dosering.

Med hänsyn till indikationen och behandlingen av människa med engångsdos begränsades reproduktionsstudier till en

embryotoxicitetsstudie på kanin (känsligt djurslag). Tenecteplas givet under den mellersta embryonala perioden orsakade total embryonal mortalitet. När tenecteplas gavs under den mellersta eller sena embryonala perioden uppvisade moderdjuren vaginalblödningar dagen efter första dosering. Sekundär mortalitet sågs 1-2 dagar senare. Data från fosterperioden finns ej tillgängliga.

Mutagenicitet och karcinogenicitet förväntas ej för denna klass av rekombinanta proteiner och undersökning av genotoxicitet och karcinogenicitet ansågs inte nödvändig.

Ingen lokal irritation av blodkärlen har observerats efter intravenös, intra-arteriell eller extravasal tillförsel av den slutliga beredningsformen av tenecteplas.

## **Innehåll**

### **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

Varje injektionsflaska innehåller 10 000 enheter (50 mg) tenecteplas.

Varje förfylld spruta innehåller 10 ml vätska.

Den färdigberedda lösningen innehåller 1 000 enheter (5 mg) tenecteplas per ml.

Styrkan av tenecteplas uttrycks i enheter (E) med hjälp av en referensstandard, som är specifik för tenecteplas och inte är jämförbar med enheter som används för andra trombolytiska medel.

Tenecteplas är en fibrin-specifik plasminogen-aktivator som produceras med hjälp av ovarialceller från kinesisk hamster genom rekombinant DNA-teknik.

## **Förteckning över hjälpämnen**

### **Pulver**

L-arginin

fosforsyra

polysorbat 20

Spårrest från tillverkningsprocessen: gentamicin

### **Vätska**

Vatten för injektionsvätskor

## **Blandbarhet**

Metalyse får inte blandas med infusionsvätskor som innehåller glukos.

## **Miljöpåverkan**

### *Tenecteplas*

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

## **Detaljerad miljöinformation**

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljörisk-bedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror,

peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

### **Hållbarhet**

Hållbarhet i originalförpackningen

2 år

Färdigberedd lösning:

Kemisk och fysikalisk hållbarhet under användning har visats under 24 timmar vid 2 - 8° C och under 8 timmar vid 30° C.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska den färdigberedda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är lagringstid och lagringsförhållanden användarens ansvar och bör normalt inte överskrida 24 timmar vid 2 °C - 8 °C.

### **Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

### **Särskilda anvisningar för destruktion**

Den färdiga Metalyse injektionsvätskan ska beredas genom att tillsätta hela volymen vatten för injektionsvätskor från den förfyllda sprutan till injektionsflaskan, som innehåller pulver för injektion.

1. Välj lämplig storlek på injektionsflaskan beroende på patientens vikt.

| Patientens kroppsvikt (kg) | Volym färdigberedd lösning (ml) | Tenecteplas (E) | Tenecteplas (mg) |
|----------------------------|---------------------------------|-----------------|------------------|
| < 60                       | 6                               | 6 000           | 30               |
| ≥ 60 - < 70                | 7                               | 7 000           | 35               |
| ≥ 70 - < 80                | 8                               | 8 000           | 40               |
| ≥ 80 - < 90                | 9                               | 9 000           | 45               |
| ≥ 90                       | 10                              | 10 000          | 50               |

2. Kontrollera att locket till injektionsflaskan är intakt.
  3. Ta bort locket från injektionsflaskan.
  4. Ta bort locket från sprutan. Skruva sedan omedelbart fast den förfyllda sprutan på injektionsflaskans adapter och punktera injektionsflaskans propp på mitten med piggen på flaskans adapter.
  5. Tillsätt vatten för injektionsvätskor till injektionsflaskan genom att trycka ner sprutans kolv långsamt för att undvika skumbildning.
  6. Lös upp pulvret genom att snurra försiktigt.
  7. Den färdigberedda lösningen är en färglös till svagt gul, klar lösning. Endast klar lösning, utan partiklar, ska användas.
  8. Omedelbart före administrering av lösningen ska injektionsflaskan vändas upp och ned med sprutan fortfarande ansluten, så att sprutan hamnar under injektionsflaskan.
  9. Överför avsedd volym av den färdigberedda lösningen av Metalyse till sprutan, baserat på patientens vikt.
  10. Ta loss sprutan från injektionsflaskans adapter.
  11. Metalyse ska ges intravenöst under ca 10 sekunder. Det ska inte ges i en kanyl som innehåller glukos.
  12. Ej använd färdigberedd lösning ska destrueras.
- Alternativt kan den färdiga lösningen beredas med hjälp av nålen som finns i förpackningen.



Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **Förpackningsinformation**

*Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 10000 enheter Vitt* till benvitt pulver. Den färdiga lösningen är klar och färglös till svagt gul.

1 styck injektionsflaska och förfylld spruta (fri prissättning), EF

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:  
Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 10000 enheter