МИНЗДРАВ РОССИИ
П N016055/01-140116
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Метализе®

Регистрационный номер: П N016055/01

Торговое название препарата: МЕТАЛИЗЕ

Международное непатентованное название: тенектеплаза

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

Состав на 1 флакон

Дозировка 40 мг

Активное вещество:

Тенектеплаза (TNK-tPA): 40 мг (8 000 ЕД);

Вспомогательные вещества: аргинин (основание) 417,6 мг; кислота фосфорная 85% (до pH около 7,3) 128,0 мг; полисорбат-20 (твин-20) 3,2 мг.

Дозировка 50 мг

Активное вещество:

Тенектеплаза (TNK-tPA): 50 мг (10 000 ЕД);

Вспомогательные вещества: аргинин (основание) 522,0 мг; кислота фосфорная 85% (до pH около 7,3) 160,0 мг; полисорбат-20 (твин-20) 4,0 мг.

Растворитель: вода для инъекций 8 мл (объем для дозировки 40 мг), 10 мл (объем для дозировки 50 мг).

Активность тенектеплазы измеряется в единицах действия (ЕД), рассчитанных с использованием специального стандарта активности тенектеплазы и несовместимых с единицами измерения активности других тромболитических средств.

В 1 мл разведенного раствора содержится 1 000 ЕД (5 мг) тенектеплазы.

Описание

Лиофилизат: аморфная масса белого или светло-желтого цвета.

Восстановленный раствор: прозрачный бесцветный или светло-желтый раствор.

Растворитель (вода для инъекий): бесцветная прозрачная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: фибринолитическое средство

КОД АТХ: B01AD11

Фармакологические свойства

Тенектеплаза - рекомбинантный фибрин-специфический активатор плазминогена, является производным естественного тканевого активатора плазминогена, модифицированного в трех участках. Тенектеплаза связывается с фибриновым компонентом тромба и избирательно катализирует превращение связанного с тромбом плазминогена в плазмин, который разрушает фибриновую основу тромба. В сравнении с естественным тканевым активатором плазминогена, тенектеплаза обладает более высоким сродством к фибрину и устойчивостью к инактивирующему действию эндогенного ингибитора активатора плазминогена I.

После введения тенектеплазы наблюдается дозозависимое потребление α2-антиплазмина (ингибитор плазмина в жидкой фазе) с последующим повышением концентрации системного плазмина, что соответствует предполагаемому эффекту активации плазминогена. В сравнительных исследованиях у пациентов, получавших максимальные дозы тенектеплазы (10 000 ЕД, экв. 50 мг), отмечено снижение концентрации фибриногена менее чем на 15%, а концентрации плазминогена менее, чем на 25%, применение алтеплазы приводило к снижению концентрации фибриногена и плазминогена приблизительно на 50%. Через 30 дней после начала применения МЕТАЛИЗЕ антитела к тенектеплазе не были выявлены.

Ангиографические данные показывают, что однократное внутривенное введение тенектеплазы способствует реканализации артерии, вследствие тромбоза которой развился острый инфаркт миокарда. Этот эффект является дозозависимым. Применение тенектеплазы снижает уровень смертности от инфаркта миокарда (на 6,2% через 30 дней). При применении тенектеплазы частота кровотечений (исключая внутричерепные) составляет 26,4% (ниже, чем при использовании алтеплазы - 28,9%, $p = 0,0003$). Снижение риска кровотечений, вероятно, связано с более высокой специфичностью тенектеплазы в отношении фибрина, а также с подбором режима терапии в зависимости от массы тела пациентов. Поэтому потребность в трансфузионной терапии при использовании тенектеплазы существенно ниже (4,3% в группе тенектеплазы и 5,5% в группе алтеплазы). Частота внутричерепных кровоизлияний составила 0,93% в группе тенектеплазы и 0,94% в группе алтеплазы. В случаях, когда лечение было начато позже, чем через 6 часов после появления симптомов инфаркта миокарда, применение тенектеплазы (по сравнению с алтеплазой) имело преимущества по показателям 30-дневной смертности (4,3% в группе тенектеплазы и 9,6% в группе алтеплазы), частоты инсульта (0,4% и 3,3%, соответственно) и частоты внутричерепных кровоизлияний (0% и 1,7%, соответственно).

Фармакокинетика

Всасывание и распределение

После в/в болюсного введения 30 мг тенектеплазы у пациентов с ОИМ, изначально оцениваемая концентрация тенектеплазы в плазме составляла 6,45 ± 3,60 мкг/мл (среднее значение +/- стандартное отклонение (СО)). Фаза распределения составляет от 31% ± 22% до 69% ± 15% (среднее значение +/- СО) от общей площади под фармакокинетической кривой (AUC - площадь под кривой "концентрация-время") после введения доз в диапазоне от 5 мг до 50 мг.

Среднее время удерживания в организме составляет приблизительно 1 ч, а средний объем распределения (+/- СО) в равновесном состоянии варьирует от 6,3 ± 2 л до 15 ± 7 л.

Метаболизм

Тенектеплаза выводится из кровотока путем связывания со специфическими рецепторами в печени и деградации с образованием небольших пептидов.

Связывание с печеночными рецепторами невелико по сравнению с нативным тканевым активатором плазминогена, что приводит к увеличению периода полувыведения.

Выведение

После однократной инъекции тенектеплазы у пациентов с острым инфарктом миокарда отмечено двухфазное выведение антигена тенектеплазы из плазмы крови. При использовании препарата в терапевтических дозах зависимости характера выведения тенектеплазы от введенной дозы не наблюдается. Начальный преобладающий период полувыведения составляет 24 ± 5,5 мин (среднее значение +/- СО), что в 5 раз больше периода полувыведения естественного тканевого активатора плазминогена. Конечный период полувыведения составляет 129 ± 87 мин; плазменный клиренс - 119 ± 49 мл/мин.

При повышенной массе тела наблюдается умеренное увеличение показателя клиренса плазмы, с увеличением возраста отмечается уменьшение этого показателя. У женщин показатели клиренса плазмы обычно ниже, чем у мужчин, что может объясняться более низкой массой тела у женщин.

Линейность/нелинейность

Анализ линейности дозы на основании значений площади под фармакокинетической кривой предположил, что тенектеплаза демонстрирует нелинейную фармакокинетику в исследуемом диапазоне доз (от 5 мг до 50 мг).

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек и печени

Тенектеплаза выводится с желчью, поэтому предполагается, что нарушение функции почек не приводит к изменению фармакокинетики МЕТАЛИЗЕ. Исследование фармакокинетики при нарушении функции печени не проводилось.

Показания к применению

Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда (ОИМ).

Противопоказания

- Заболевания, сопровождающиеся значительными кровотечениями в течение последних 6 месяцев, геморрагический диатез;
- Одновременная терапия пероральными антикоагулянтами, например, варфарином натрия (международное нормализованное отношение > 1,3) (см. «Особые указания», раздел Кровотечение);
- Заболевания центральной нервной системы (ЦНС) в анамнезе (новообразования, аневризма, хирургическое вмешательство на головном и спинном мозге);
- Тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия;
- Крупные оперативные вмешательства, биопсия паренхиматозного органа или значительная травма в течение последних 2 месяцев (в том числе травма в сочетании с ОИМ в настоящее время), недавно перенесенные черепно-мозговые травмы;
- Длительная или травматичная сердечно-легочная реанимация (> 2 мин) в течение последних 2 недель;
- Тяжелое нарушение функции печени, в том числе печеночная недостаточность, цирроз, портальная гипертензия (в том числе с варикозным расширением вен пищевода) и активный гепатит;
- Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- Аневризма артерии или наличие артериального/венозного порока развития сосудов;
- Новообразование с повышенным риском развития кровотечения;
- Острый перикардит и/или подострый бактериальный эндокардит;
- Острый панкреатит;
- Повышенная чувствительность к активному веществу (тенектеплазе), гентамицину (остаточные следы от процесса производства) или к любому вспомогательному веществу;
- Геморрагический инсульт или инсульт неизвестной этиологии в анамнезе;
- Ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в течение последних 6 месяцев.

С осторожностью

При назначении МЕТАЛИЗЕ следует тщательно оценить степень предполагаемой пользы и возможного риска кровотечения в следующих случаях:

- Систолическое артериальное давление > 160 мм рт. ст.;
- Недавно перенесенное кровотечение из желудочно-кишечного или мочеполового тракта (в течение последних 10 дней);
- Недавно выполненная внутримышечная инъекция (в течение последних 2 дней);
- Пожилой возраст (старше 75 лет);
- Низкая масса тела < 60 кг;
- Цереброваскулярные заболевания;
- Одновременная терапия антикоагулянтами (применение МЕТАЛИЗЕ может рассматриваться в том случае, если соответствующие значения тестов антикоагулянтной активности препаратов не превышают верхнюю границу нормы референсного диапазона).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Опыт применения МЕТАЛИЗЕ у беременных женщин ограничен.

Нет данных о выведении тенектеплазы с грудным молоком.

Следует соотносить степень возможного риска и предполагаемой пользы при назначении препарата в случае развития ОИМ во время беременности и лактации.

Способ применения и дозы

Препарат предназначен для тромболитической терапии острого инфаркта миокарда. Терапия должна быть начата как можно ранее после выявления симптомов.

Доза МЕТАЛИЗЕ рассчитывается в зависимости от массы тела, максимальная доза не должна превышать 10 000 ЕД (50 мг тенектеплазы). Объем раствора для введения необходимой дозы рассчитывается по таблице:

Масса тела пациента (кг)	Тенектеплаза (ЕД)	Тенектеплаза (мг)	Объем приготовленного раствора (мл)
<60	6 000	30	6
≥60 - <70	7 000	35	7
≥70 - <80	8 000	40	8
≥80 - <90	9 000	45	9
≥90	10 000	50	10

Необходимая доза препарата вводится путем быстрой *однократной* внутривенной инъекции в течение 5 - 10 сек.

Установленный ранее катетер для внутривенного введения, только 0,9% раствора натрия хлорида, может быть использован для введения МЕТАЛИЗЕ.

После введения МЕТАЛИЗЕ катетер необходимо промыть перед дальнейшим его использованием для введения других лекарственных средств.

Препарат МЕТАЛИЗЕ нельзя смешивать с другими лекарственными средствами (в том числе с гепарином) ни во флаконе для инфузии, ни в общей системе для внутривенного введения.

Вспомогательная терапия:

Вспомогательная антитромботическая терапия показана у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST согласно текущим российским и международным рекомендациям.

МЕТАЛИЗЕ не совместим с раствором декстрозы.

Приготовление раствора для внутривенного введения

Для растворения МЕТАЛИЗЕ необходимо добавить полный объем воды для инъекций, содержащийся в прилагаемом шприце, во флакон с порошком.

1. Убедитесь, что флакон имеет объем, достаточный для приготовления раствора препарата в соответствии с массой тела пациента (см. «Способ применения и дозы»).
2. Проверьте целостность крышки флакона.
3. Откройте защитную крышку флакона.
4. Удалите защитный колпачок со шприца. Затем сразу же навинтите прилагаемый шприц на адаптер для флакона и проткните острием адаптера пробку флакона в центре.
5. Медленно нажимая на поршень шприца, добавьте во флакон воду для инъекций, избегайте появления пены.
6. Растворите порошок, осторожно вращая флакон.
7. Приготовленный раствор должен быть прозрачным, бесцветным или бледно-желтого цвета. Для введения может быть использован только прозрачный раствор, не содержащий видимых частиц.
8. Непосредственно перед применением переверните флакон с присоединенным к нему шприцем таким образом, чтобы шприц находился внизу.
9. Наберите в шприц необходимый объем приготовленного раствора, рассчитанный в зависимости от массы тела пациента.
10. Отсоедините шприц от адаптера флакона.
11. МЕТАЛИЗЕ следует вводить внутривенно в течение 5 - 10 сек. Для введения МЕТАЛИЗЕ не следует использовать катетер, через который проводилось введение декстрозы.
12. Неиспользованный раствор должен быть уничтожен.

13. Разведение препарата можно также осуществлять с помощью прилагаемой иглы.

Побочное действие

Наиболее часто встречающимся побочным эффектом, связанным с применением МЕТАЛИЗЕ, является кровотечение. Кровотечение в любом месте/полости тела может привести к жизнеугрожающей ситуации, инвалидности или смерти.

Типы кровотечений, связанных с тромболитической терапией, могут быть разделены на две большие группы:

- наружное кровотечение (как правило, из мест пункций кровеносных сосудов);

- внутренние кровотечения (в любой части или полости тела).

Нарушения со стороны иммунной системы:

анафилактоидные реакции, включающие сыпь, крапивницу, бронхоспазм, отёк гортани.

Нарушения со стороны нервной системы:

внутричерепное кровоизлияние (кровоизлияние в мозг, мозговая гематома, геморрагический инсульт, геморрагическая трансформация инсульта, внутричерепная гематома, субарахноидальное кровотечение).

С внутричерепными кровоизлияниями могут быть связаны следующие неврологические синдромы: сонливость, афазия, гемипарез, судороги.

Нарушения со стороны органа зрения:

внутриглазное кровоизлияние.

Нарушения со стороны сердца:

реперфузионные аритмии (асистолия, идиовентрикулярная тахиаритмия, аритмия, экстрасистолия, фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная блокада от I степени до полной блокады, брадикардия, тахикардия, желудочковая аритмия, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия), перикардиальное кровотечение.

Реперфузионные аритмии могут привести к остановке сердца, угрожать жизни и потребовать применения общепринятой антиаритмической терапии.

Сосудистые нарушения:

кровотечение, эмболии.

Нарушения со стороны органов дыхания, органов грудной полости и средостения:

носовое кровотечение, легочное кровотечение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

желудочно-кишечное кровотечение (желудочное кровотечение, кровотечение из язвы желудка, кровотечение из прямой кишки, кровавая рвота, мелена, кровотечение из ротовой полости), тошнота, рвота, кровотечение в забрюшинное пространство (забрюшинная гематома).

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:

экхимозы.

Нарушения со стороны почек и мочеполового тракта:

урогенитальные кровотечения (гематурия, кровотечения из мочевыводящих путей).

Нарушения общего характера и реакции в месте введения препарата:

наружные кровотечения, обычно из мест пункций или из поврежденных кровеносных сосудов.

Реакции, выявленные при специальных исследованиях:

снижение артериального давления, повышение температуры тела.

Повреждения, токсические явления и осложнения вследствие процедур, связанных с применением препарата:

жировая эмболия, которая может привести к соответствующим последствиям со стороны затронутых внутренних органов.

Хирургические и терапевтические процедуры:

необходимость в переливании крови.

Передозировка

При передозировке препарата возможно увеличение риска развития кровотечения. В случае продолжительного значительного кровотечения может потребоваться переливание крови.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

Нет данных о наличии клинически значимых взаимодействий МЕТАЛИЗЕ с другими препаратами, часто применяемыми у пациентов с ОИМ.

Лекарственные препараты, изменяющие коагуляционные свойства крови, а также препараты, влияющие на функцию тромбоцитов, могут увеличивать риск развития кровотечения, если они используются до, одновременно или после назначения МЕТАЛИЗЕ.

Препарат несовместим с растворами декстрозы.

Инъекционный раствор МЕТАЛИЗЕ не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

Особые указания

Назначение МЕТАЛИЗЕ должен проводить специалист, имеющий опыт проведения тромболитической терапии и возможность контроля ее эффективности. Это не исключает возможность применения МЕТАЛИЗЕ на догоспитальном этапе. Как и другие тромболитические средства, введение МЕТАЛИЗЕ рекомендуется проводить в условиях, когда имеется в наличии стандартное реанимационное оборудование и лекарственные средства.

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ)

Пациенты, получающие препарат МЕТАЛИЗЕ как первичную терапию для восстановления коронарного кровотока, должны быть незамедлительно переведены в отделение, имеющее возможность проведения ангиографии и своевременного коронарного вмешательства в течение 6-24 часов или ранее, при наличии медицинских показаний.

Первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ)

Если запланировано ЧКВ в соответствии с действующими рекомендациями (стандартами лечения), не следует предварительно применять МЕТАЛИЗЕ в полной дозе совместно с однократным болюсом в дозе до 4000 МЕ нефракционированного гепарина, вводимых в промежутке времени 60-180 минут до первичного ЧКВ у пациентов с обширным инфарктом миокарда.

Кровотечение

Наиболее частым осложнением, связанным с применением МЕТАЛИЗЕ, является кровотечение. Одновременное использование гепарина может способствовать возникновению кровотечения. После растворения фибрина в результате применения МЕТАЛИЗЕ, возможно возникновение кровотечения в местах недавно выполненных пункций и инъекций. Поэтому тромболитическое лечение требует тщательного наблюдения за зонами возможного возникновения кровотечения (включая место введения катетера, артериальных и венозных пункций, разрезов и инъекций). Следует избегать применения жестких катетеров, внутримышечных инъекций и необоснованных манипуляций во время лечения МЕТАЛИЗЕ.

В случае возникновения серьезного кровотечения, в особенности, внутричерепного кровоизлияния, одновременное введение гепарина должно быть немедленно прекращено. Возможно назначение протамина сульфата, если гепарин был назначен в течение 4 часов до возникновения кровотечения. Когда консервативная терапия не эффективна, может быть показано введение трансфузионных препаратов. Трансфузионное введение криопреципитата, свежей замороженной плазмы и тромбоцитов может быть назначено в соответствии с клиническими и лабораторными показателями, определяемыми повторно после каждого введения. Инфузию криопреципитата желательно проводить

до достижения концентрации фибриногена около 1 г/л. Возможно также применение антифибринолитических средств.

Аритмии

Коронарный тромболизис может сопровождаться возникновением аритмии, связанной с реперфузией. Реперфузионные аритмии могут привести к остановке сердца, угрожать жизни и потребовать применения общепринятой антиаритмической терапии.

Антагонисты гликопротеина IIb/IIIa

Сопутствующее применение антагонистов гликопротеина IIb/IIIa увеличивает риск кровотечения.

Тромбоэмболия

Применение МЕТАЛИЗЕ может сопровождаться увеличением риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с тромбозом левых отделов сердца, в том числе при митральном стенозе или фибрилляции предсердий.

Гиперчувствительность

Образование антител к молекуле тенектеплазы после лечения не выявлено. Однако, опыт повторного применения МЕТАЛИЗЕ отсутствует. Анафилактоидные реакции, связанные с применением МЕТАЛИЗЕ, наблюдались редко и могли быть причиной гиперчувствительности к тенектеплазе, гентамицину (следовые количества, используется в процессе производства) или к любому другому вспомогательному веществу. В случае проявления анафилактоидной реакции, введение инъекции должно быть прекращено.

Приготовленный раствор

Приготовленный раствор остается стабильным в течение 24 часов при температуре 2-8°С и в течение 8 часов при температуре 30°С.

С микробиологической точки зрения, раствор следует использовать сразу после приготовления. Если раствор был приготовлен заранее и не введен, срок и условия его хранения до использования переходят под ответственность специалиста, назначающего препарат; срок хранения обычно не превышает 24 часов при температуре 2-8°С и 8 часов при температуре 30°С.

Неполностью использованный раствор необходимо уничтожить (см. «Способ применения и дозы»).

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 40 мг, 50 мг.

По 40 мг (8 000 ЕД) или 50 мг (10 000 ЕД) действующего вещества во флакон из бесцветного стекла (тип I). Флакон укупорен серой бромбутиловой пробкой, закатанной алюминиевым колпачком, и пластмассовой защитной крышкой (желто-зеленого цвета для 40 мг и красного цвета для 50 мг).

По 8 мл или 10 мл растворителя в шприце пластмассовом, в комплекте с одноразовой иглой и адаптером.

Флакон, шприц, адаптер и иглу с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 30°С, в защищенном от света месте, недоступном для детей.

Срок годности

Лиофилизат - 2 года.

Растворитель - 3 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

Отпускают по рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

«Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ»

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне, Германия

Производитель

«Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ»

Биркендорфер Штрассе 65, 88397 Биберах-на-Риссе, Германия

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России

ООО «Берингер Ингельхайм»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А стр.3

Тел: +7 (495) 544 50 44

Факс: +7 (495) 544 56 20

Менеджер по регистрации
ООО «Берингер Ингельхайм» Т.А. Морозова
CCDS 0245-06