

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к специалистам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Нектелиза, 50 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тенектеплаза*.

Каждый флакон препарата содержит 50 мг (10 000 ЕД) тенектеплазы.

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

Растворитель – каждый шприц с растворителем содержит 10 мл воды для инъекций или каждый стеклянный флакон содержит 10 мл воды для инъекций.

*Тенектеплаза, тканевый активатор плазминогена, получен по технологии рекомбинантной ДНК с использованием клеточной линии яичников китайского хомячка (СНО) и содержащий измененные аминокислотные остатки в трех областях природного белка, которые обуславливают высокую специфичность тенектеплазы к фибрину и устойчивость к ингибитору активатора плазминогена-1.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Лиофилизат

Аморфная масса от белого до светло-желтого цвета.

Растворитель

Бесцветная прозрачная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

1. Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда (ОИМ) у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет.

2. Препарат Нектелиза показан взрослым пациентам для проведения тромболитической терапии острого ишемического инсульта (ОИИ) в течение 4,5 часов с момента появления симптомов и после исключения внутримозгового кровоизлияния.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Острый инфаркт миокарда

Препарат Нектелиза предназначен для проведения тромболитической терапии ОИМ. Терапия должна быть начата как можно раньше после выявления симптомов.

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

Масса тела пациента (кг)	Тенектеплаза		Объем приготовленного раствора (мл)
	ЕД	мг	
<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 (болюсно) в течение 5–10 секунд.

Вспомогательная терапия:

Вспомогательная антитромботическая терапия показана пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST согласно действующим российским и международным рекомендациями.

Препарат Нектелиза не совместим с раствором декстрозы.

Информация по чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) представлена в разделе 4.4.

Острый ишемический инсульт

При ОИИ препарат Нектелиза должен назначаться врачами, имеющими опыт лечения сосудистых заболеваний нервной системы и применения тромболитических препаратов, имеющих возможность контролировать такое применение, см. раздел 4.4.

Лечение необходимо начинать как можно раньше и не позднее, чем через 4,5 часа после появления симптомов и после исключения внутримозгового кровоизлияния с помощью соответствующих методов визуализации, см. раздел «Противопоказания». Эффект лечения зависит от времени; следовательно, более раннее начало лечения увеличивает вероятность благоприятного исхода.

Препарат Нектелиза следует назначать в зависимости от массы тела, максимальная разовая доза по показанию ОИИ составляет 5000 единиц (25 мг тенектеплазы).

Из-за ограниченности имеющихся данных соотношение польза-риск лечения препаратом Нектелиза должно тщательно оцениваться у пациентов с массой тела 50 кг и менее из-за ограниченности имеющихся данных.

Объем готового раствора для введения необходимой дозы рассчитывается по таблице:

Масса тела пациента (кг)	Тенектеплаза		Объем приготовленного раствора (мл)
	ЕД	мг	
<60	3 000	15	3
≥60 - <70	3 500	17,5	3,5
≥70 - <80	4 000	20	4
≥80 - <90	4 500	22,5	4,5
≥90	5 000	25	5

Необходимая доза препарата вводится путем быстрой однократной внутривенной инъекции (болюсно) в течение 5–10 секунд.

Инструкции по разведению лекарственного средства перед применением см. в разделе 6.6.

Вспомогательная терапия:

Безопасность и эффективность этого режима с одновременным применением гепарина или ингибиторов агрегации тромбоцитов, таких как ацетилсалициловая кислота, в течение первых 24 часов после лечения тенектеплазой недостаточно исследованы. Поэтому следует избегать внутривенного введения гепарина или ингибиторов агрегации тромбоцитов, таких как ацетилсалициловая кислота, в первые 24 часа после лечения препаратом Нектелиза из-за повышенного риска кровотечений.

Если гепарин необходим по другим показаниям, доза не должна превышать 10 000 МЕ в сутки при подкожном введении.

Пожилые пациенты (> 80 лет)

Препарат Нектелиза следует назначать с осторожностью пожилым людям (> 80 лет) из-за более высокого риска кровотечений (см. информацию о кровотечениях в разделе 4.4).

Дети

Безопасность и эффективность тенектеплазы у детей (младше 18 лет) не изучена. Нет доступных данных.

Способ применения

Внутривенно.

Восстановленный раствор следует вводить внутривенно и использовать немедленно.

Правила приготовления раствора для внутривенного введения представлены в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к активному веществу (тенектеплазе) или к любому другому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- Применение препарата Нектелиза также противопоказано в следующих случаях ввиду повышенного риска развития кровотечений:
 - заболевания, сопровождающиеся значительными кровотечениями в течение последних 6 месяцев, геморрагический диатез;
 - одновременная терапия пероральными антикоагулянтами, например, варфарином натрия (международное нормализованное отношение (МНО) >1,3) (см. Раздел 4.4 – подраздел 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 минут) 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 артериовенозной мальформации;
- новообразование с повышенным риском развития кровотечения;
- острый перикардит и/или подострый бактериальный эндокардит;
- острый панкреатит;
- геморрагический инсульт или инсульт неизвестной этиологии в анамнезе;
- ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в течение последних 6 месяцев.

При ОИИ дополнительно:

- внутричерепное кровоизлияние в анамнезе или подозрение на внутричерепное кровоизлияние;
- симптомы, указывающие на субарахноидальное кровоизлияние, даже если отсутствует подтверждение на КТ;
- тяжелый инсульт по клинической оценке (например, NIHSS > 25) и/или на основании соответствующих методов визуализации;
- ОИИ без инвалидизирующего неврологического дефицита или симптомы, быстро улучшающиеся до начала инъекции;
- известный геморрагический диатез;
- симптомы ишемического инсульта, начавшиеся более чем за 4,5 часа до инъекции, или симптомы, время начала которых неизвестно и потенциально могут возникнуть более 4,5 часов назад;
- судороги в начале инсульта;
- введение гепарина в течение предыдущих 48 часов и тромбопластиновое время, превышающее верхнюю границу нормы лаборатории;
- инсульт и сопутствующий сахарный диабет в анамнезе;
- перенесенный инсульт в течение последних 3 месяцев;
- количество тромбоцитов ниже $100 \cdot 10^9/\text{л}$;

- систолическое артериальное давление (АД) >185 мм рт. ст. или диастолическое АД >110 мм рт. ст., или агрессивное лечение (внутривенная фармакотерапия), необходимое для снижения АД до этих пределов;
- глюкоза в крови <50 мг/дл или >400 мг/дл (<2,8 ммоль/л или >22,2 ммоль/л).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

Для улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов необходимо точно документировать наименование и номер серии применяемого препарата.

С осторожностью

При назначении препарата Нектелиза следует тщательно оценить степень предполагаемой пользы применения препарата и возможного риска кровотечения в следующих случаях: систолическое АД >160 мм рт. ст.; недавно перенесенные желудочно-кишечные и урогенитальные кровотечения (в течение последних 10 дней); недавно выполненная внутримышечная инъекция (в течение последних 2 дней); пожилой возраст (старше 75 лет при ОИМ и старше 80 лет при ОИИ); низкая масса тела <60 кг; цереброваскулярные заболевания; одновременная терапия антикоагулянтами (применение препарата Нектелиза может рассматриваться в том случае, если соответствующие значения тестов антикоагулянтной активности препаратов не превышают верхнюю границу нормы референсного диапазона).

Особые указания

Острый инфаркт миокарда

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

Чрескожное коронарное вмешательство

Пациенты, получающие препарат Нектелиза 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

Если запланировано ЧКВ в соответствии с действующими рекомендациями (стандартами лечения), не следует предварительно применять препарат Нектелиза в полной дозе совместно с однократным болюсом в дозе до 4 000 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 тенектеплазы, является кровотечение. Одновременное использование гепарина может способствовать возникновению кровотечения. После растворения фибрина в результате применения препарата Нектелиза, возможно возникновение кровотечения в местах недавно выполненных пункций и инъекций. Поэтому тромболитическая терапия 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 применения препарата

Нектелиза.

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

Острый ишемический инсульт

Кровотечение

Наиболее частым осложнением, связанным с применением тенектеплазы при ОИИ, является кровотечение. Тактика при возникновении кровотечения при ТЛТ ОИИ аналогична таковой при ОИМ.

При назначении тенектеплазы при ОИИ следует тщательно оценить степень предполагаемой пользы и повышенного риска кровотечения в следующих случаях:

- недавняя внутримышечная инъекция или небольшие недавние травмы, пункция крупных сосудов или массаж сердца для реанимации;
- состояния с повышенным риском кровотечения, не упомянутые в разделе 4.3.;
- низкая масса тела <60 кг;
- одновременная терапия антикоагулянтами: применение тенектеплазы может рассматриваться в том случае, если значения тестов антикоагулянтной активности не показывают клинически значимого воздействия на свертывающую систему крови (т.е. МНО $\leq 1,3$ для антагонистов витамина К или другие релевантные тесты для других оральных антикоагулянтов находятся ниже верхней границы нормы), см. раздел 4.3.

Внутричерепное кровоизлияние представляет собой основную побочную реакцию при лечении ОИИ (до 19 % пациентов без какого-либо увеличения общей заболеваемости или смертности).

Риск внутричерепного кровоизлияния у пациентов с ОИИ может повышаться при применении препарата Нектелиза в следующих случаях:

- все ситуации, связанные с высоким риском кровотечения, в том числе перечисленные в разделе 4.3;

- позднее время начала лечения после появления симптомов, поэтому введение препарата Нектелиза не следует откладывать;
- пациенты, предварительно получавшие ацетилсалициловую кислоту (АСК), могут иметь больший риск внутримозгового кровоизлияния, особенно, если лечение препаратом Нектелиза задерживается;
- по сравнению с более молодыми пациентами, пациенты пожилого возраста (старше 80 лет) могут иметь несколько худший результат независимо от лечения и могут иметь повышенный риск внутримозгового кровоизлияния при тромболизисе. В целом соотношение польза-риск тромболизиса у пациентов пожилого возраста остается положительным. Тромболизис у пациентов с ОИИ следует оценивать с учетом индивидуальной пользы и риска.

Лечение не следует начинать позднее, чем через 4,5 часа после появления симптомов из-за неблагоприятного соотношения польза/риск, основанного, главным образом, на следующем:

- положительные эффекты лечения со временем уменьшаются;
- уровень смертности увеличивается, особенно у пациентов, ранее получавших лечение АСК;
- повышенный риск симптоматического кровотечения.

Контроль артериального давления

Необходим мониторинг АД в течение 24 часов после применения тенектеплазы; внутривенная антигипертензивная терапия рекомендуется, если систолическое АД >180 мм рт. ст. или диастолическое АД >105 мм рт. ст.

Особые группы со сниженным соотношением польза/риск

Соотношение польза/риск считается менее благоприятным у пациентов, перенесших инсульт или у пациентов с известным неконтролируемым диабетом, но все же положительным у этих пациентов.

У пациентов с инсультом вероятность благоприятного исхода снижается с увеличением времени от появления симптомов до тромболитического лечения, с увеличением возраста, увеличением тяжести инсульта и повышением уровня глюкозы в крови при поступлении, в то время как вероятность тяжелой инвалидности и смерти или симптоматического внутричерепного кровотечения увеличивается независимо от лечения.

Отек головного мозга

Реперфузия ишемизированной зоны может вызвать отек мозга в зоне инфаркта.

Гиперчувствительность

Образование антител к молекуле тенектеплазы после лечения не выявлено. Однако, систематизированный опыт повторного применения тенектеплазы отсутствует. Анафилактоидные реакции, связанные с применением тенектеплазы, наблюдались редко и могли быть следствием гиперчувствительности к тенектеплазе или к любому другому вспомогательному веществу. В случае проявления анафилактоидной реакции введение препарата должно быть прекращено и начата соответствующая терапия.

Ангионевротический отек представляет собой наиболее распространенную реакцию гиперчувствительности, возникающую при применении тенектеплазы. Этот риск может быть повышен при ОИИ и/или при одновременном лечении ингибиторами АПФ. Пациентов, получающих препарат Нектелиза, следует наблюдать на предмет ангионевротического отека во время и в течение 24 часов после введения.

Дети

Безопасность и эффективность тенектеплазы у детей (младше 18 лет) не изучена. Нет доступных данных.

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Острый инфаркт миокарда

Нет данных о наличии клинически значимых взаимодействий тенектеплазы 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 препарата Нектелиза.

Острый ишемический инсульт

Не проводилось формального изучения взаимодействия тенектеплазы и других лекарственных препаратов, обычно назначаемых пациентам с ОИИ.

Лекарственные средства, влияющие на свертываемость/функцию тромбоцитов

Лекарственные средства, влияющие на коагуляцию или изменяющие функцию тромбоцитов, могут увеличивать риск кровотечения до, во время или после терапии тенектеплазой, и их следует избегать в первые 24 часа после лечения ОИИ, см. раздел 4.3.

Ингибиторы АПФ

Сопутствующее лечение ингибиторами АПФ может повысить риск развития реакции гиперчувствительности, см. раздел 4.4.

Опубликованные академические рандомизированные исследования с участием более 2000 пациентов, получавших тенектеплазу, не выявили каких-либо клинически значимых взаимодействий с другими лекарственными средствами, обычно используемыми у пациентов с ОИИ.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Опыт применения тенектеплазы у беременных женщин ограничен.

Лактация

Нет данных о выведении тенектеплазы с грудным молоком. Следует соотносить степень возможного риска и предполагаемой пользы при назначении препарата во время беременности и лактации.

Следует соблюдать осторожность при введении препарата Нектелиза в период лактации, и необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания в течение первых 24 часов после введения препарата Нектелиза.

Фертильность

Клинические данные и доклинические исследования о влиянии тенектеплазы на фертильность отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не применимо.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частым побочным эффектом, связанным с применением тенектеплазы, 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);
- внутреннее кровотечение (в любой части или полости тела).

Профиль безопасности тенектеплазы при ОИМ и ОИИ не отличается кроме возникновения реперфузионных аритмий при ОИМ и более высокой частоты внутричерепных кровоизлияний при ОИИ.

Табличное резюме нежелательных реакций

Для оценки частоты использованы следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс /частота	Нежелательные реакции
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Редко	Анафилактикоидные реакции, включающие сыпь, крапивницу, бронхоспазм, отёк гортани
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто при ОИИ Нечасто при ОИМ	Внутричерепное кровоизлияние ¹ (кровоизлияние в мозг, мозговая гематома, геморрагический инсульт, геморрагическая трансформация инсульта, внутричерепная гематома, субарахноидальное кровотечение)
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Нечасто	Внутриглазное кровоизлияние
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Нечасто, только при ОИМ	Реперфузионные аритмии ² (асистолия, идиовентрикулярная тахикардия, аритмия, экстрасистолия, фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная блокада от I степени до полной блокады, брадикардия, тахикардия, желудочковая аритмия, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия)
Редко	Перикардialное кровотечение
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Очень часто	Кровотечение
Редко	Эмболия
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Часто	Носовое кровотечение
Редко	Легочное кровотечение
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	

Системно-органный класс /частота	Нежелательные реакции
Часто	Желудочно-кишечное кровотечение (желудочное кровотечение, кровотечение из язвы желудка, кровотечение из прямой кишки, кровавая рвота, мелена, кровотечение из ротовой полости)
Нечасто	Кровотечение в забрюшинное пространство (забрюшинная гематома)
Частота неизвестна	Тошнота, рвота
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Часто	Экхимозы
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Часто	Урогенитальные кровотечения (гематурия, кровотечения из мочевыводящих путей)
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Часто	Наружные кровотечения, обычно из мест пункций или из поврежденных кровеносных сосудов
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Редко	Снижение артериального давления
Частота неизвестна	Повышение температуры тела
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедуры</i>	
Частота неизвестна	Жировая эмболия ³
<i>Хирургические и терапевтические процедуры</i>	
Частота неизвестна	Необходимость в переливании крови

¹ С внутричерепными кровоизлияниями могут быть связаны следующие неврологические симптомы: сонливость, афазия, гемипарез, судороги.

² Реперфузионные аритмии могут привести к остановке сердца, угрожать жизни и потребовать применения общепринятой антиаритмической терапии.

³ Может привести к соответствующим последствиям со стороны затронутых внутренних органов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 17 242-00-29

Факс: +375 17 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

При передозировке препарата возможно увеличение риска развития кровотечения.

Лечение

В случае продолжительного значительного кровотечения может потребоваться переливание крови и ее компонентов.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; ферменты.

Код АТХ: B01AD11

Препарат Нектелиза является биоподобным препаратом.

Механизм действия

Тенектеплаза – рекомбинантный фибрин-специфический активатор плазминогена, является производным естественного тканевого активатора плазминогена (tPA), 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 (PAI-1).

Фармакодинамические эффекты

После введения тенектеплазы наблюдается дозозависимое потребление α 2-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 пламиногена менее, чем на 25 %, применение алтеплазы приводило к снижению концентрации фибриногена и пламиногена приблизительно на 50 %. Через 30 дней после начала применения тенектеплазы антитела к тенектеплазе не были выявлены.

Клиническая эффективность и безопасность.

Острый инфаркт миокарда

Ангиографические данные показывают, что однократное внутривенное введение тенектеплазы способствует реканализации артерии, вследствие тромбоза которой развился ОИМ. Этот эффект является дозозависимым. Применение тенектеплазы снижает уровень смертности от инфаркта миокарда (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).

Острый ишемический инсульт

Эффективность тромболизиса при ОИИ была оценена в открытом сравнительном проспективном исследовании меньшей эффективности тенектеплазы по сравнению с алтеплазой со слепой оценкой конечных точек в реальной клинической практике. В ходе исследования показано, что тенектеплаза не уступает алтеплазе, и подходит для внутривенного тромболизиса у пациентов с ОИИ в течение 4,5 часов после появления симптомов в соответствии с действующими рекомендациями. В исследовании был достигнут основной результат, продемонстрировавший неменьшую эффективность тенектеплазы 0,25 мг/кг (макс. 25 мг) по сравнению с алтеплазой 0,9 мг/кг (макс. 90 мг): 296 (36,9 %) из 802 пациентов в группе тенектеплазы и 266 (34,8 %) из 765 в группе алтеплазы имели оценку по модифицированной Шкале Рэнкина (мШР) 0–1 через 90-120 дней (нескорректированная разница рисков 2,1 % [95 % ДИ – от 2,6 до 6,9]. Результаты в популяциях mITT и mPP были схожими.

Ключевыми исходами по безопасности были симптоматическое внутримозговое кровоизлияние, оролингвальный ангионевротический отек и экстракраниальное кровотечение, потребовавшее переливания крови, которые возникали в течение 24 часов после введения тромболитика, а также 90-дневная смертность от всех причин. Значимых различий в частоте симптоматических внутримозговых кровоизлияний в течение 24 часов не наблюдалось.

Частота внутричерепных кровоизлияний, определенных с помощью визуализации, не выявила различий между двумя группами, а частота паренхиматозных гематом 2 типа, определяемых с помощью визуализации (т. е. гематомы, занимающей ≥ 30 % инфаркта с очевидным масс-эффектом) были аналогичны наблюдаемым показателям симптоматических внутримозговых кровоизлияний в исследовании.

Не было значимых различий в уровне 90-дневной смертности через 90 дней после лечения. Оролингвальный ангионевротический отек и периферические кровотечения, потребовавшие переливания крови, встречались редко и были одинаковыми в обеих группах.

В ходе исследования EXTEND-IA TNK было проведена оценка того, не уступает ли теноктеплаза алтеплазе в достижении реперфузии на начальной ангиограмме при введении в течение 4,5 часов от начала ишемического инсульта у пациентов, которым планируется пройти эндоваскулярное лечение.

Пациенты с ишемическим инсультом, у которых была окклюзия внутренней сонной, базилярной или средней мозговой артерии и которым была показана тромбэктомия, были рандомизированы для приема теноктеплазы 0,25 мг/кг или алтеплазы 0,9 мг/кг в течение 4,5 часов после появления симптомов (по 101 пациенту в группе). Первичной конечной точкой была реперфузия более 50 % пораженного ишемизированного участка или отсутствие извлекаемого тромба на момент первоначальной ангиографической оценки. Была проверена не меньшая эффективность теноктеплазы, а затем превосходство. Реперфузия наблюдалась у 22 % пациентов, получавших теноктеплазу, по сравнению с 10 % пациентов, получавших алтеплазу (межгрупповая разница 12 %; 95 % ДИ 2, 21; отношение долей 2,2; 95 % ДИ 1,1, 4,4). Вторичные точки включали оценку по мШР через 90 дней. Доля пациентов с балом 0–1 по мШР через 90 дней составила 51 % для группы теноктеплазы и 43 % для группы алтеплазы (скорректированное отношение 1,2; 95 % ДИ от 0,9 до 1,6).

Вторичные внутримозговые кровоизлияния возникали у 1 % пациентов в каждой группе. Было 10 смертей (10 %) в группе теноктеплазы и 18 (18 %) в группе алтеплазы, что не было статистически значимым в заранее заданном логистическом регрессионном анализе. Большинство смертей было связано с прогрессированием обширного инсульта (9 в группе теноктеплазы и 14 в группе алтеплазы). Теноктеплаза в дозе 0,25 мг/кг продемонстрировала аналогичный профиль безопасности по сравнению с алтеплазой в дозе 0,9 мг/кг.

В нескольких неинтервенционных исследованиях сравнивали теноктеплазу (0,25 мг/кг) и алтеплазу (0,9 мг/кг) при ОИИ с окклюзией крупных сосудов или без нее в течение 4,5 часов после появления симптомов. В этих наблюдательных исследованиях были представлены скорректированные (или сопоставленные по шкале предрасположенности) оценки в общей сложности более 2900 пациентов с ОИИ (из исследований с участием более 100 пациентов, получавших теноктеплазу), и сообщалось о сходном профиле безопасности и эффективности теноктеплазы по сравнению с алтеплазой.

Результаты сравнительного исследования препарата Нектелиза и препарата Метализе у пациентов с ОИИ

В клиническом исследовании 3 фазы TNP-STEMI-III 244 пациента с ОИИ с подъемом ST на ЭКГ получили тромболизис препаратами Нектелиза (122 пациента) и Метализе (122 пациента). Оценка фибринолитической активности показала отсутствие статистических различий в уровнях и динамике фибриногена и D-димера для обоих препаратов. Минимальная концентрация фибриногена через 2 минуты с момента введения препаратов составляла $2,48 \pm 1,11$ г/мл (Нектелиза) и $2,24 \pm 1,06$ г/мл (Метализе). Восстановление коронарного кровотока до 3 степени по критериям TIMI отмечалось у 53,7 % (65/121), получивших препарат Нектелиза и у 57,1 % (68/119), получивших препарат Метализе. Разница составила -3,4 % (95 % ДИ [-16,0 %; 9,1 %]). Восстановление кровотока до 2 и 3 степени по критериям TIMI составило 70,3 % (85/121) в группе препарата Нектелиза и 69,8 % (83/119) в группе препарата Метализе. Среди постинфарктных осложнений наиболее часто регистрировались клинические признаки застойной сердечной недостаточности в обеих группах лечения: у 21 (17,2 %) и у 25 (20,5 %) пациентов в группах Нектелизе и Метализе, соответственно. Все остальные осложнения встречались с частотой менее 5 %. Статистически значимых отличий между группами лечения не выявлено ($p > 0,05$). Не было выявлено различий по частоте развития комбинированных событий «смерть от сердечно-сосудистых заболеваний + рецидив

инфаркта миокарда + инсульт» в течение 30 дней после ОИМ: 2,5 % (3/122) в группе препарата Нектелиза и 6,6 % (8/122) в группе препарата Метализе. Сравнимые группы были также сопоставимы по параметрам безопасности. Большая часть нежелательных реакций представляла собой геморрагические осложнения тромболитической терапии. Межгрупповое сравнение не выявило статистически значимой разницы по частоте и тяжести геморрагических осложнений, оцениваемых по трем классификациям: TIMI, BARC и ISTH. Антилекарственные антитела к тенектеплазе на 7 день транзитивно выявлялись в 5 % (6/119) случаев применения препарата Нектелиза и в 5,2 % (6/116) случаев применения препарата Метализе.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция и распределение

После в/в болюсного введения 30 мг тенектеплазы у пациентов с ОИМ, изначально оцениваемая концентрация тенектеплазы в плазме составляла $6,45 \pm 3,60$ мкг/мл (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение (СО)). Фаза распределения составляет от $31 \% \pm 22 \%$ до $69 \% \pm 15 \%$ (среднее значение $\pm$ 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 ($\pm$ СО) в равновесном состоянии варьирует от $6,3 \pm 2$ л до 15 ± 7 л.

Биотрансформация

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.

Элиминация

После однократной инъекции тенектеплазы у пациентов с ОИМ отмечено двухфазное выведение антигена тенектеплазы из плазмы крови. При использовании препарата в терапевтических дозах характер выведения тенектеплазы не зависит от введенной дозы. Начальный преобладающий период полувыведения составляет $24 \pm 5,5$ мин (среднее значение $\pm$ 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 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 показал, что тенектеплаза демонстрирует нелинейную фармакокинетику в изученном диапазоне доз (от 5 мг до 50 мг).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Нарушение функции почек и печени

Тенектеплаза выводится с желчью, поэтому предполагается, что нарушение функции почек не приводит к изменению фармакокинетики тенектеплазы. Исследование фармакокинетики при нарушении функции почек и печени не проводилось. Для пациентов с нарушением функции почек и печени коррекция дозы не требуется.

Результаты сравнительного исследования фармакокинетики препаратов Нектелиза и Метализе

В анализ фармакокинетики были включены данные 201 пациента с ОИМ, участвующих в клиническом исследовании 3 фазы (104 получили препарат Нектелиза и 97 - препарат Метализе). Была продемонстрирована высокая степень сопоставимости по изучаемым параметрам: AUC_{0-t} составила $572,97 \pm 248,13$ мкг×мин/мл и $583,13 \pm 237,54$ мкг×мин/мл, C_{max} – $11,56 \pm 5,53$ мкг/мл и $11,50 \pm 4,79$ мкг/мл в группах препаратов Нектелиза и Метализе, соответственно. Клиренс составил $88,64 \pm 46,74$ мл/мин в группе Нектелизы и $95,92 \pm 109,45$ мл/мин в группе Метализе.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лиофилизат

Аргинин,

Полисорбат 20,

Фосфорная кислота

Растворитель

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

Препарат Нектелиза не совместим с раствором декстрозы.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

После восстановления хранить в течение 8 часов при температуре не выше 30 °С или в течение 24 часов при температуре от 2 до 8 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке (пачке картонной) для защиты от света. Не замораживать.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Препарат. По 50 мг (10 000 ЕД) действующего вещества во флакон из стекла I гидролитического класса, укупоренный пробкой резиновой лиофильной, с обкаткой колпачком алюминиево-пластиковым с контролем первого вскрытия.

Растворитель. По 10,0 мл растворителя (воды для инъекций) – в пластиковый, одноразовый, стерильный шприц или по 10,0 мл растворителя (воды для инъекций) – во флакон из стекла I

гидролитического класса, укупоренный колпачком комбинированным с элементом эластомерным или укупоренный пробкой резиновой с обкаткой колпачком алюминиево-пластиковым с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Приготовление раствора для внутривенного введения

Для растворения препарата Нектелиза необходимо добавить во флакон с препаратом 10 мл растворителя, содержащегося в прилагаемом шприце или флаконе.

1. Проверьте целостность крышки флакона с препаратом.
2. Снимите защитную крышку флакона с препаратом. Обработайте поверхность пробки прилагаемой спиртовой салфеткой.
3. Действия при различных комплектациях упаковки препарата Нектелиза:

При комплектации шприцем с растворителем (в комплект входят 1 флакон с препаратом, 1 шприц с растворителем, адаптер или канюля, игла и 2 салфетки спиртовые):

- удалите защитный колпачок со шприца. Затем сразу же навинтите прилагаемый шприц на адаптер или канюлю и проткните острием пробку флакона с препаратом.

При комплектации флаконом с растворителем (в комплект входят 1 флакон с препаратом, 1 флакон с растворителем, шприц, адаптер или канюля, 2 иглы и 3 салфетки спиртовые):

- проверьте целостность крышки флакона с растворителем, снимите защитную крышку и обработайте поверхность пробки прилагаемой спиртовой салфеткой;
 - с помощью прилагаемых шприца и иглы из флакона отберите 10 мл растворителя;
 - снимите и утилизируйте иглу со шприца и сразу же навинтите шприц на адаптер или канюлю и проткните острием пробку флакона с препаратом.
4. Медленно нажимая на поршень шприца, добавьте растворитель во флакон с препаратом, избегайте появления пены.
 5. Растворите препарат, осторожно покачивая флакон. Восстановленный раствор должен быть прозрачным, бесцветным или светло-желтого цвета. Для введения может быть использован только прозрачный раствор, не содержащий видимых частиц.
 6. Непосредственно перед применением переверните флакон с присоединенным к нему шприцем таким образом, чтобы шприц находился внизу.
 7. Наберите в шприц необходимый объем приготовленного раствора, рассчитанный в зависимости от показания и массы тела пациента в соответствии с разделом 4.2.
 8. Отсоедините шприц от адаптера или канюли. Для введения препарата используйте прилагаемую иглу или уже установленный внутривенный катетер.
 9. Для введения препарата Нектелиза следует использовать катетер, через который проводилось только введение 0,9% раствора натрия хлорида.
 10. Препарат Нектелиза следует вводить внутривенно в течение 5 - 10 секунд. Для введения препарата Нектелиза не следует использовать катетер, через который проводилось введение декстрозы.
 11. После введения препарата Нектелиза катетер необходимо промыть перед дальнейшим его использованием для введения других лекарственных средств.

Утилизация

Особые требования к утилизации отсутствуют. Не полностью использованный раствор необходимо уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., район Петушинский, п. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273

тел: +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14

адрес электронной почты: generium@generium.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Российской Федерации

Российская Федерация

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., район Петушинский, п. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273

тел: +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14

адрес электронной почты: generium@generium.ru

В Республике Беларусь

Российская Федерация

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., район Петушинский, п. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273

тел: 8-820-007-33338

адрес электронной почты: generium@generium.ru

В Республике Казахстан

Республика Казахстан

ТОО «Карагандинский фармацевтический комплекс»

100009, г. Караганда, ул. Газалиева, стр. 16

тел: +7 (7212) 908042

адрес электронной почты: kphk@kphk.kz

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска в условиях лечебно-профилактических учреждений.

Общая характеристика лекарственного препарата Нектелиза доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaunion.org/>.