

Инструкция
по медицинскому применению лекарственного
препарата МЕТАЛИЗЕ ® (METALYSE®)

Регистрационный номер: П №016055/01 от 16.10.2009

Торговое название: МЕТАЛИЗЕ ®

Международное непатентованное название: теноктеплаза

Лекарственная форма:

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Состав на 1 флакон:

Активное вещество:

МЕТАЛИЗЕ 6000 ЕД - 30 мг теноктеплазы;

МЕТАЛИЗЕ 8000 ЕД - 40 мг теноктеплазы;

МЕТАЛИЗЕ 10000 ЕД - 50 мг теноктеплазы;

Вспомогательные вещества: аргинин, 85% фосфорная кислота, полисорбат 20.

Растворитель: вода для инъекций

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

В 1 мл разведенного раствора содержится 1000 ЕД (5 мг) теноктеплазы.

Описание. Белая или бледно-желтая масса почти без запаха.

Фармакотерпевтическая 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 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 (10000 ЕД, экв. 50 мг), отмечено снижение концентрации фибриногена менее чем на 15%, а концентрации плазминогена менее, чем на 25%, а 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%). 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 час 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 внутрисердечных кровоизлияний (0% и 1,7% соответственно).

Фармакокинетика

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

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 период полувыведения составляет $24 \pm 5,5$ мин. (среднее значение \pm стандартное отклонение), 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.

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

Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда (ОИМ).

Противопоказания

- заболевания, сопровождающиеся значительными кровотечениями в течение последних 6 месяцев, геморрагический диатез;

- одновременный прием пероральных антикоагулянтов (международный стандартизованный индекс > 1,3);
- 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 т. ч., с варикозным расширением вен пищевода) и активный гепатит;
- диабетическая геморрагическая ретинопатия или другие геморрагические заболевания глаз;
- 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 (тенектеплаза) или к любому другому компоненту препарата.

С осторожностью

В следующих случаях, при назначении МЕТАЛИЗЕ следует тщательно оценить степень предполагаемой пользы и возможного риска кровотечения:

- систолическое артериальное давление > 160 мм рт ст;
- инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения в анамнезе;

- 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

Беременность и лактация

Опыт применения МЕТАЛИЗЕ у беременных женщин отсутствует.

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

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.

Для эффективности терапии МЕТАЛИЗЕ необходимо применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) и гепарина. Эти препараты следует вводить сразу же после установления диагноза ОИМ для предотвращения тромбообразования.

Применение АСК необходимо начинать сразу после выявления симптомов ОИМ и продолжать, по меньшей мере, до выписки пациента из стационара. Рекомендуемая начальная доза для приема внутрь составляет 150-325 мг/сут. Если пациент не может проглатывать таблетки, начальная доза 150-250 мг АСК может быть введена внутривенно. Доза АСК в последующие дни определяется лечащим врачом.

Введение гепарина необходимо начать сразу после подтверждения диагноза ОИМ и продолжать, по меньшей мере, в течение 24 час. Доза гепарина рассчитывается в зависимости от массы тела. Для пациентов с массой тела 67 кг и менее, начальная однократная доза гепарина для внутривенного струйного введения не должна превышать 4000 ЕД, с последующим инфузионным введением гепарина со скоростью 800 ЕД/час. Для пациентов с массой тела более 67 кг начальная однократная доза гепарина для внутривенного струйного введения не должна превышать 5000 ЕД, с последующим инфузионным введением гепарина со скоростью 1000 ЕД/час. Не следует назначать начальную дозу гепарина для внутривенного струйного введения пациентам, уже получающим гепарин. Скорость инфузионного введения гепарина должна быть отрегулирована для поддержания показателя активированного частичного тромбинового времени (АЧТВ) на уровне 50-75 сек (в 1,5-2,5 раза выше контрольного времени или содержание гепарина в плазме 0,2-0,5 ЕД/мл).

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. раздел «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.

Разведение препарата можно также осуществлять с помощью прилагаемой иглы.

Побочные эффекты

Наиболее часто встречающимся побочным эффектом, связанным с применением МЕТАЛИЗЕ, является кровотечение. Типы кровотечений, связанных с тромболитической терапией, могут быть разделены на две большие группы:

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

- внутренние кровотечения: желудочно-кишечные, легочные и кровотечения из мочеполового тракта, гемоперикард, кровоизлияния в забрюшинное пространство и головной мозг (с развитием соответствующих неврологических симптомов, таких как заторможенность, афазия, судороги). У пациентов с инсультом и внутримозговым кровоизлиянием описаны случаи смерти и стойкой инвалидизации.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$): внутримозговое кровоизлияние.

Нарушения со стороны сердца

Очень часто ($> 1/10$): реперфузионные аритмии.

Редко ($> 1/10\ 000$, $< 1/1000$): гемоперикард.

Сосудистые нарушения

Очень часто ($> 1/10$): кровотечение.

Часто ($> 1/100$, $< 1/10$): экхимозы.

Нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$): тромбозы.

Нарушения со стороны органов дыхания, органов грудной полости и средостения

Часто ($> 1/100$, $< 1/10$): носовое кровотечение.

Нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$): легочное кровотечение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто ($> 1/100$, $< 1/10$): желудочно-кишечное кровотечение, тошнота, рвота.

Нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$): кровотечение в забрюшинное пространство.

Нарушения со стороны мочеполового тракта

Часто ($> 1/100$, $< 1/10$): кровотечение из мочеполового тракта.

Нарушения общего характера и реакции в месте введения препарата

Очень часто ($> 1/10$): наружные кровотечения, обычно из мест пункций или из поврежденных кровеносных сосудов.

Реакции, выявленные при специальных исследованиях

Очень часто ($> 1/10$): снижение артериального давления.

Часто ($> 1/100$, $< 1/10$): повышение температуры тела.

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

Нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$): анафилактоидные реакции (включая сыпь, крапивницу, бронхоспазм, отек гортани).

Очень редко ($< 1/10\ 000$): эмболизация кристаллами холестерина.

Хирургические и терапевтические процедуры

Часто ($> 1/100$, $< 1/10$): 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 препаратами

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 врач, 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.

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, внутримышечного кровоизлияния, одновременное введение гепарина должно быть немедленно прекращено. Следует помнить о возможности назначения протамина, если гепарин был назначен в течение 4 час до возникновения кровотечения. В редких случаях, когда перечисленные меры консервативного лечения являются неэффективными, может быть показано разумное 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 тромболитический эффект может сопровождаться возникновением аритмии, связанной с реперфузией.

Антагонисты гликопротеина IIb/IIIa Опыт применения антагонистов гликопротеина IIb/IIIa в течение первых 24 часов после начала лечения отсутствует.

Тромбоэмболия

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

Повторное лечение

Образование антител к молекуле тенектеплазы после лечения не выявлено. Однако опыт повторного применения МЕТАЛИЗЕ отсутствует.

Приготовленный раствор

Физические и химические свойства приготовленного раствора стабильны в течение 24 часов при температуре 2-8°C и в течение 8 часов при температуре 30°C.

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

Форма выпуска

Флакон из бесцветного стекла тип I, содержащий 30 мг (6000 ЕД), 40 мг (8000 ЕД), или 50 мг (10000 ЕД) лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного введения.

Флакон закупорен серой бромбутиловой пробкой, закатанной алюминиевым колпачком, и пластмассовой защитной крышкой (серого цвета для 30 мг, желто-зеленого цвета для 40 мг и красного цвета для 50 мг).

В комплекте: шприц пластмассовый с растворителем по 6 мл, или 8 мл, или 10 мл, одноразовая игла, адаптер.

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

Условия хранения

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

Срок годности

Лиофилизата - 2 года.

Растворителя – 3 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель:

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия
Германия, 55216 Ингельхайм-на-Рейне, Бингерштрассе 173

Представительство в Москве:
119049, Москва, ул. Донская, 29/9, строение 1
Тел.: (495) 411-78-01, Факс: (495) 411-78-02