

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату **Металізе®** (**Metalyse®**)

### **Загальна характеристика:**

*міжнародна назва:* тенектеплаза;

*основні фізико-хімічні властивості:* біла з жовтуватим відтінком маса з майже невідчутним запахом;

*склад:* 1 флакон порошку для приготування розчину для ін'єкцій містить 50 мг (10 000 ОД) тенектеплази;

1 шприц з розчинником містить стерильну воду для ін'єкцій – 10 мл;

*допоміжні речовини:* L-аргінін, кислота фосфорна, полісорбат 20;

**Форма випуску.** Порошок для приготування розчину для ін'єкцій у комплекті з розчинником.

**Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Ферменти.  
Код АТС: B01 A D.

**Фармакологічні властивості.** Тенектеплаза є рекомбінантним фібрин-специфічним активатором плазміногену, одержаним з природного тканинного активатора плазміногена (t-PA) шляхом модифікації у трьох місцях структури білка. Вона зв'язується з компонентами фібринового тромбу (згусток крові) та вибірково перетворює тромбо-зв'язаний плазміноген на плазмін, що розщеплює фібринову основу тромбу. У порівнянні з нативним t-PA тенектеплаза має більшу фібрин-специфічність і більшу стійкість до інактивації під впливом ендogenousного інгібітора (PAI).

Після призначення тенектеплази спостерігається дозозалежне поглинання  $\alpha$ 2-антиплазміну (інгібітор рідкої фази плазміну) з подальшим збільшенням рівня системного плазміну. Це спостереження не заперечує очікуваний ефект активації плазміногена. Зменшена концентрація фібриногену (менше 15%) та зменшена концентрація плазміногена (менше 25%) спостерігалися у пацієнтів, які отримували максимальну дозу тенектеплази (10 000 одиниць). Утворення клінічно значущих антитіл не спостерігалось протягом 30 днів.

**Фармакокінетика.** Тенектеплаза є рекомбінантним білком, що призначається внутрішньовенно, щоб активувати плазміноген. Тенектеплаза виводиться з кровообігу шляхом зв'язування зі специфічними рецепторами в печінці з подальшим катаболізмом до малих пептидів. Зв'язування з рецепторами печінки є меншим порівняно з нативним t-PA, що призводить до пролонгованого періоду напіввиведення. Після одноразового внутрішньовенного болюсного введення тенектеплази пацієнтам з гострим інфарктом міокарда, антиген тенектеплази демонстрував біфазну елімінацію з плазми. У межах терапевтичної дози дозозалежність у кліренсі тенектеплази відсутня. Первинний домінуючий період напіввиведення становить  $24 \pm 5,5$  хв, що у п'ять разів довше у порівнянні з нативним t-PA. Заключний період напіввиведення становить  $129 \pm 87$  хв, кліренс плазми –  $119 \pm 49$  мл/хв. Надмірна вага призводить до помірного збільшення кліренсу тенектеплази, похилий вік призводить до незначного зменшення кліренсу. У жінок взагалі менший кліренс, ніж у чоловіків, але це можна пояснити загальною різницею у масі тіла.

Вплив порушення функції нирок і печінки на фармакокінетику тенектеплази спеціально не досліджувався.

**Показання для застосування.** Металізе показаний для тромболітичного лікування гострого інфаркту міокарда (ГІМ). Лікування слід починати якомога швидше після появи симптомів.

**Спосіб застосування та дози.** Металізе слід призначати з урахуванням маси тіла пацієнта, максимальна доза становить 10 000 одиниць (50 мг тенектеплази). Об'єм, необхідний для одержання ефективної дози, може бути розрахований за такою схемою:

Маса тіла пацієнта, кг	Тенектеплаза (одиниці)	Тенектеплаза (мг)	Відповідний об'єм розчину (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

Необхідну дозу слід призначати у вигляді одноразового внутрішньовенного болюсного введення протягом від 5 до 10 сек.

Для введення Металізе може бути використана система для внутрішньовенного вливання, що застосовувалася лише для вливання 0,9% розчину натрію хлориду.

Після ін'єкції Металізе систему слід промити сильним струменем води для забезпечення належної подачі ліків.

Металізе несумісний з розчином декстрази.

Не слід додавати будь-які інші медичні засоби до ін'єкційного розчину або до системи для внутрішньовенного вливання.

#### *Допоміжна терапія.*

Якнайшвидше після встановлення діагнозу слід призначити ацетилсаліцилову кислоту і гепарин для інгібування тромбогенного процесу.

Ацетилсаліцилову кислоту слід призначити якомога швидше після виявлення симптомів гострого інфаркту міокарда та продовжувати весь час госпіталізації. Рекомендована початкова пероральна доза становить 150-325 мг на день. Якщо пацієнт неспроможний ковтати, початкова доза 100-250 мг може бути введена внутрішньовенно. Подальше дозування ацетилсаліцилової кислоти визначає лікар.

Гепарин слід призначити якнайшвидше після підтвердження діагнозу гострого інфаркту міокарда та продовжувати 24 год. (з урахуванням маси тіла пацієнта). Для пацієнта вагою 67 кг або менше рекомендовано початкове внутрішньовенне болюсне введення гепарину, що не перевищує 4 000 МО, з наступною інфузією, що не перевищує 800 МО/год. Для пацієнтів вагою понад 67 кг рекомендовано початкове внутрішньовенне болюсне введення гепарину, що не перевищує 5 000 МО, з наступною інфузією, що не перевищує 1000 МО/год. Якщо пацієнти вже отримують гепарин, початкове внутрішньовенне болюсне введення гепарину не слід здійснювати. Слід відкоригувати швидкість інфузії таким чином, щоб утримувати аРТТ 50-75 сек. (від 1,5 до 2,5-разовий контроль або рівень гепарину в плазмі від 0,2 до 0,5 МО/мл).

### **Приготування розчину:**

Металізе слід розчинити шляхом додавання повного об'єму води для ін'єкцій із шприца у флакон, що містить порошок для приготування розчину для ін'єкцій.

1. Переконайтеся, що розмір флакона вибрано відповідно до маси тіла пацієнта згідно із схемою, наведеною вище.
2. Проконтролювати цілісність кришечки на флаконі.
3. Видалити кришечку на флаконі та негайно з'єднати шприц, заповнений розчинником, з люеровським наконечником.
4. **Поставити флакон на тверду поверхню і натиснути на основу шприца, поки не почуєте клацання, яке підтверджує, що система активована. Уважно перевірте відсутність витоку рідини. Неправильне виконання цих етапів може призвести до введення доз Металізе, що перевищують рекомендовані.**
5. Додати воду для ін'єкцій у флакон за допомогою шприца, повільно натискаючи на поршень, щоб запобігти піноутворенню.
6. Розчинити, обережно збовтуючи.
7. Розчинений засіб повинен бути прозорим, безбарвним або блідо-жовтого кольору. Застосовувати тільки прозорий розчин, вільний від часток.
8. Безпосередньо перед введенням розчину перевернути флакон у такий спосіб, щоб шприц, як і раніше з'єднаний з флаконом, знаходився внизу.
9. Відібрати в шприц відповідний об'єм відтвореного розчину Металізе з урахуванням ваги тіла пацієнта.
10. Відділити шприц від флакона.
11. Металізе слід вводити протягом від 5 до 10 сек. Не можна застосовувати систему для внутрішньовенного вливання, що містить декстрозу.
12. Будь-яку залишкова кількість невикористаного розчину слід ліквідувати.

**Побічна дія.** Як і для інших тромболітичних агентів, кровотеча є найбільш поширеним небажаним ефектом, пов'язаним із застосуванням Металізе. Тип кровотечі – переважно поверхнева на місці ін'єкції. Часто спостерігаються синці, що минають самі і не потребують ніяких спеціальних заходів. Зрідка спостерігаються (< 10%) кровотечі шлунково-кишкового або сечостатевого трактів, носові кровотечі. Дуже рідко (< 1%) спостерігаються гемоперикард, заочеревинна кровотеча, внутрішньомозковий крововилив. Рідко (< 5%) виникає потреба у переливанні крові після застосування Металізе.

У пацієнтів, які отримують Металізе при гострому інфаркті міокарда, успішна реперфузія часто супроводжується аритмією. Також може виникнути гіпотензія.

Терапія Металізе може призвести до розвитку емболії кристалами холестерину або тромбоемболії у дуже поодиноких випадках.

Анафілактоїдні реакції (включаючи висипання, кропив'янку, бронхоспазм, набряк глотки) спостерігалися зрідка.

Нудота та/або блювання і жар, що є найчастішими негеморагічними побічними ефектами.

**Протипоказання.** Тромболітична терапія пов'язана з ризиком виникнення кровотечі. Металізе протипоказаний у нижченаведених випадках:

- значне порушення кровообігу нині або протягом останніх 6 місяців, відомий геморагічний діатез;
- пацієнтам, які одержують супутню пероральну антикоагулянтну терапію;
- наявність будь-яких порушень центральної нервової системи (наприклад, пухлина, аневризма, внутрішньочерепне або спинномозкове оперативне втручання);
- тяжка артеріальна гіпертензія, що не піддається контролю;

- серйозне оперативне втручання, біопсія паренхіматозного органу, значна травма протягом останніх 2 місяців (включаючи будь-яку травму, пов'язану з теперішнім інфарктом міокарда), недавня травма голови або черепа;
- тривала або травматична реанімація серцевої діяльності та дихання (> 2 хв.) протягом останніх 2 тижнів;
- тяжке порушення функції печінки, що включає недостатність печінки, цироз, гіпертензію ворітної вени (оєзофагальний варикоз) та активний гепатит;
- діабетична геморагічна ретинопатія або інші геморагічні офтальмологічні процеси;
- наявне пептичне виразкоутворення;
- артеріальна аневризма та відома артеріальна/венозна мальформація;
- пухлина з підвищеним ризиком кровотечі;
- **гострий перикардит та/або підгострий бактеріальний ендокардит;**
- **гострий панкреатит;**
- гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого інгредієнта.

**Передозування.** У разі передозування виникає підвищений ризик кровотечі. У випадку тяжкої тривалої кровотечі слід розглянути замісну терапію.

#### **Особливості застосування.**

Металізе має призначатися лікарями з досвідом застосування тромболітичного лікування та з можливістю контролювати це застосування. Це не виключає застосування Металізе до госпіталізації пацієнта. Так як і з іншими тромболітиками, при призначенні Металізе у всіх випадках рекомендується наявність стандартного обладнання і лікарських засобів для проведення реанімації.

*Вагітність та лактація.* Досвід застосування Металізе у вагітних жінок відсутній. Слід оцінити користь від лікування відносно потенційного ризику у випадку виникнення інфаркту міокарда в період вагітності.

#### *Кровотеча.*

Найпоширенішим ускладненням, що трапляється під час терапії Металізе, є кровотеча. Супутнє застосування гепарину може призвести до кровотечі. Оскільки фібрин розчиняється під час терапії Металізе, кровотеча може виникнути у місці нещодавньої пункції. Таким чином, тромболітична терапія потребує пильної уваги до всіх можливих місць виникнення кровотечі (включаючи ті, що спричинені введенням катетера, артеріальної та венозної пункції, веносекції та пункційної голки). Під час терапії Металізе слід уникати застосування жорсткого катетера, внутрішньом'язових ін'єкцій та маніпуляцій, що не є життєвонеобхідними.

У разі виникнення серйозної кровотечі, особливо внутрішньомозкової, сумісне застосування гепарину слід негайно припинити і розглянути необхідність застосування протаміну, якщо гепарин був призначений у межах 4 год. до початку кровотечі. Деяким пацієнтам, у яких неефективні ці консервативні заходи, може бути призначено переливання крові. Доцільність переливання свіжозамороженої плазми і тромбоцитів слід розглядати з урахуванням клінічних і лабораторних показників.

Очікуваний цільовий рівень фібриногену після інфузії, замороженої осадженням, становить 1 г/л. Також слід розглянути необхідність застосування антифібринолітичних агентів. Доцільність призначення терапії Металізе слід ретельно оцінити, співставивши потенційний ризик виникнення кровотечі та очікувану користь за наявності таких станів:

- систолічний кров'яний тиск > 150 мм рт.ст.;

- будь-які відомі або підозрювані випадки інсульту або минушого ішемічного нападу;
- недавня кровотеча із шлунково-кишкового або сечостатевого трактів (за останні 10 днів);
- будь-яка відома недавня (за останні 2 дні) внутрішньом'язова ін'єкція;
- похилий вік, наприклад, старше 75 років;
- низька маса тіла < 60 кг;
- цереброваскулярне захворювання.

*Аритмія.*

Коронарний тромболізис може спричинити аритмію, пов'язану з реперфузією.

*Антагоністи глікопротеїну IIb/IIIa.*

Відсутній досвід застосування антагоністів глікопротеїну IIb/IIIa протягом перших 24 год. після початку лікування.

*Тромбоемболізм.*

Застосування Металізе може підвищити ризик виникнення тромбоемболічних випадків у пацієнтів з тромбом лівого відділу серця, наприклад мітральний стеноз або фібриляція передсердь.

*Повторне призначення.*

Утворення антитіл до тенектеплази після лікування не спостерігалось. Проте досвід повторного призначення Металізе відсутній.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Спеціальні дослідження застосування Металізе та інших медичних засобів, що зазвичай застосовують у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, не проводилися. Проте аналіз даних понад 12 тисяч пацієнтів, які одержували лікування під час фази 1, 2 і 3, не виявив жодних клінічно значущих взаємодій між медичними засобами, що зазвичай застосовують у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, і супутнім застосуванням Металізе.

Лікарські засоби, що впливають на коагуляцію, або ті, що міняють функцію тромбоцитів, можуть підвищити ризик виникнення кровотечі перед, під час та після терапії Металізе.

Металізе несумісний з розчином декстрози.

Не слід додавати будь-який інший медичний засіб до ін'єкційного розчину або до системи для внутрішньовенного вливання.

**Умови та термін зберігання.** Препарат зберігати у недоступному для дітей місці у зовнішній упаковці у темному, захищеному від світла місці, при температурі не вище 30°C. Термін придатності: 2 роки. Розчин може зберігатися 24 год. при температурі 2-8°C.

**Умови відпуску.** За рецептом.

**Упаковка.** Порошок для приготування розчину для інфекцій у флаконі по 20 мл № 1 у комплекті з розчинником у шприці по 10 мл № 1.

**Виробник.** Берінгер Інгельхайм Фарма КГ, Німеччина – підрозділ Берінгер Інгельхайм Інтернешнл ГмбХ.

**Адреса.** Binger Straße 173, D-55216, Ingelheim am Rhein, Germany.

**Директор Державного фармакологічного центру МОЗ України, академік АМН України**

**О.В.Стефанов**