

## Листок-вкладыш – информация для пациента

**Метализе®**, 40 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

**Метализе®**, 50 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

Действующее вещество: тенектеплаза

**Перед применением препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.**

- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу.
- Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

### Содержание листка-вкладыша

1. Что из себя представляет препарат Метализе®, и для чего его применяют
2. О чем следует знать перед применением препарата Метализе®
3. Применение препарата Метализе®
4. Возможные нежелательные реакции
5. Хранение препарата Метализе®
6. Содержимое упаковки и прочие сведения

#### **1. Что из себя представляет препарат Метализе®, и для чего его применяют**

Действующим веществом препарата Метализе® является тенектеплаза, которая представляет собой рекомбинантный фибрин-специфический активатор плазминогена, способный растворять сгустки крови (относится к группе препаратов, называемых тромболитические средства).

#### **Показания к применению**

Препарат Метализе® применяется у взрослых в возрасте от 18 лет для тромболитической терапии острого инфаркта миокарда (ОИМ).

Если улучшение не наступило или Вы чувствуете ухудшение, необходимо обратиться к врачу.

#### **2. О чем следует знать перед применением препарата Метализе®**

Дата утверждения: 06.10.2023

## **Противопоказания**

### **Не применяйте препарат Метализе®:**

- если у Вас аллергия на тенектеплазу, гентамицин или любой из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6 листка-вкладыша;
- если у Вас есть заболевания, сопровождающиеся значительными кровотечениями в течение последних 6 месяцев, геморрагический диатез;
- если Вы одновременно получаете терапию пероральными антикоагулянтами, например, варфарином натрия;
- если у Вас есть заболевания центральной нервной системы в анамнезе (новообразования, аневризма, хирургическое вмешательство на головном и спинном мозге);
- если у Вас тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия;
- если Вам проводили крупные оперативные вмешательства, биопсию паренхиматозного органа или у Вас значительная травма в течение последних 2 месяцев (в том числе травма в сочетании с ОИМ в настоящее время), недавно перенесенные черепно-мозговые травмы;
- если Вам выполняли длительную или травматичную сердечно-легочную реанимацию (>2 мин) в течение последних 2 недель;
- если у Вас тяжелое нарушение функции печени, в том числе печеночная недостаточность, цирроз, портальная гипертензия (в том числе с варикозным расширением вен пищевода) и активный гепатит;
- если у Вас язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- если у Вас аневризма артерии или наличие артериального/венозного порока развития;
- если у Вас новообразование с повышенным риском развития кровотечения;
- если у Вас острый перикардит и/или подострый бактериальный эндокардит;
- если у Вас острый панкреатит;
- если у Вас был ранее геморрагический инсульт или инсульт неизвестного происхождения;
- если Вы перенесли ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку в течение последних 6 месяцев.

### **Особые указания и меры предосторожности**

Перед применением препарата Метализе® проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Дата утверждения: 06.10.2023

Ваш врач при назначении Метализе® должен тщательно оценить предполагаемую пользу применения препарата и возможные риски развития кровотечений, если одно из следующих состояний относится к Вам:

- систолическое артериальное давление больше 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);
- низкая масса тела (меньше 60 кг);
- цереброваскулярные заболевания;
- одновременная терапия пероральными антикоагулянтами.

**Ваш врач должен быть особенно осторожен** при применении препарата Метализе®, если:

- Вам был введен препарат Метализе® как первичная терапия для восстановления коронарного кровотока. Ваш врач должен незамедлительно Вас перевести в отделение, имеющее возможность проведения ангиографии и своевременного коронарного вмешательства в течение 6–24 часов и ранее (при наличии медицинских показаний);
- у Вас запланировано чрескожное коронарное вмешательство;
- у Вас возникло кровотечение (включая место введения катетера, артериальных и венозных пункций, разрезов и инъекций);
- у Вас возникла аритмия, что может привести к остановке сердца и угрозе жизни;
- у Вас сопутствующее применение антагонистов гликопротеина IIb/IIIa, так как увеличивается риск кровотечения;
- у Вас тромбоз левых отделов сердца, в том числе митральный стеноз или фибрилляция предсердий, так как может увеличиться риск тромбозэмболических осложнений;
- у Вас есть аллергическая реакция, в том числе на тенектеплазу, гентамицин или другие вспомогательные вещества препарата.

### **Дети и подростки**

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

### **Другие препараты и препарат Метализе®**

Сообщите лечащему врачу о том, что Вы принимаете, недавно принимали или можете начать принимать какие-либо другие препараты.

Следующие лекарственные препараты могут увеличить риск развития кровотечения, даже если они использовались до, во время или после назначения лекарственного препарата Метализе®:

- лекарственные препараты, снижающие свертываемость крови;
- препараты, влияющие на функцию тромбоцитов.

### **Беременность и грудное вскармливание**

Если Вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели, или планируете беременность, перед началом применения препарата сообщите об этом лечащему врачу, как только станет возможным.

Врач примет решение о дальнейшем лечении, оценив степень риска и предполагаемую пользу.

### **Управление транспортными средствами и работа с механизмами**

Влияние препарата Метализе® на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не изучалось. С учетом показаний к применению препарата, во время лечения не следует заниматься подобными видами деятельности до тех пор, пока это не разрешит лечащий врач.

### **3. Применение препарата Метализе®**

Всегда применяйте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача. При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом.

#### **Рекомендуемая доза**

Ваш врач рассчитает необходимую дозу препарата Метализе® в зависимости от массы тела.

Ваш врач назначит Вам препарат для предотвращения свертывания крови в дополнение к препарату Метализе® в кратчайшие сроки после появления боли в груди.

#### **Путь и (или) способ введения**

Врач, имеющий опыт применения данного вида лекарственных препаратов, вводит препарат Метализе® внутривенно путем однократной инъекции.

Ваш врач назначит Вам однократную дозу препарата Метализе® в кратчайшие сроки после появления боли в груди.

#### **Если Вам ввели препарата Метализе® больше, чем следовало**

Дозу препарата рассчитывает лечащий врач. Если Вы считаете, что Вам ввели больше препарата Метализе®, чем следовало, обратитесь к врачу. При передозировке препарата

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

При наличии вопросов по применению препарата обратитесь к лечащему врачу.

#### **4. Возможные нежелательные реакции**

Подобно всем лекарственным препаратам, препарат Метализе® может вызывать нежелательные реакции, однако, они возникают не у всех.

**Немедленно сообщите врачу, если у Вас возникнут любые признаки следующих серьезных нежелательных реакций:**

**Часто (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):**

- желудочно-кишечное кровотечение: желудочное кровотечение, кровотечение из язвы желудка, кровотечение из прямой кишки, рвота кровью, черный кал (мелена), кровотечение из ротовой полости

**Нечасто (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):**

- 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, нарушения речи (афазия), нарушение чувствительности и слабость мышц на одной стороне тела (гемипарез), судороги.
- сердцебиение с нерегулярным ритмом (реперфузионная аритмия), которое может привести к остановке сердца, угрожать жизни и потребовать применения общепринятой антиаритмической терапии

**Редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 1 000):**

- аллергические (анафилактикоидные) реакции, включающие сыпь, крапивницу, бронхоспазм, отек гортани

**Другие возможные нежелательные реакции, которые могут наблюдаться при приеме препарата Метализе®:**

**Очень часто (могут возникать более чем у 1 человека из 10):**

- кровотечение

**Часто (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):**

- носовое кровотечение
- кровоизлияния в кожу или слизистую оболочку, диаметр которых обычно превышает 3 мм (экхимозы)

- уrogenитальные кровотечения (гематурия, кровотечения из мочевыводящих путей)
- наружные кровотечения, обычно из мест пункций или из поврежденных кровеносных сосудов

**Нечасто (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):**

- внутриглазное кровоизлияние
- кровотечение в забрюшинное пространство (забрюшинная гематома)

**Редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 1 000):**

- перикардальное кровотечение
- присутствие и циркуляция в крови или лимфе частиц, не встречающихся там в нормальных условиях (эмболии)
- легочное кровотечение
- снижение артериального давления

**Неизвестно (невозможно оценить частоту на основании имеющихся данных):**

- тошнота
- рвота
- повышение температуры тела
- присутствие в крови жировых частиц, не встречающихся там в нормальных условиях (жировая эмболия)
- необходимость в переливании крови

#### **Сообщение о нежелательных реакциях**

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую (см. ниже). Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Российская Федерация 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел: + 7 800 550 99 03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

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

Дата утверждения: 06.10.2023

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Тел/Факс: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

<http://www.rceth.by>

## **5. Хранение препарата Метализе®**

Храните препарат в недоступном для ребенка месте так, чтобы ребенок не мог увидеть его.

Не применяйте препарат после истечения срока годности, указанного на пачке картонной и на этикетках после «Годен до».

Датой истечения срока годности является последний день данного месяца.

Хранить при температуре не выше 30 °С в защищенном от света месте.

Приготовленный раствор препарата Метализе® можно хранить в течение 24 часов при температуре 2–8 °С и в течение 8 часов при температуре 30 °С. Однако по причинам микробиологической безопасности Ваш врач обычно использует восстановленный раствор немедленно.

Не выбрасывайте препарат с бытовыми отходами или в канализацию. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

## **6. Содержимое упаковки и прочие сведения**

### **Препарат Метализе® содержит**

Действующим веществом является теноктеплаза.

Метализе®, 40 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

Каждый флакон содержит 40 мг теноктеплазы (8 000 ЕД).

Каждый шприц с растворителем содержит 8 мл растворителя (вода для инъекций).

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются: аргинин (основание), фосфорная кислота 85 %, полисорбат 20.

Растворитель – вода для инъекций.

Метализе®, 50 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

Каждый флакон содержит 50 мг теноктеплазы (10 000 ЕД).

Каждый шприц с растворителем содержит 10 мл растворителя (вода для инъекций).

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются: аргинин (основание), фосфорная кислота 85 %, полисорбат 20.

Растворитель – вода для инъекций.

### **Внешний вид препарата Метализе® и содержимое упаковки**

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Дата утверждения: 06.10.2023

Лиофилизат: лиофилизированная масса белого или светло-желтого цвета.

Восстановленный раствор: прозрачный бесцветный или светло-желтый раствор.

Растворитель (вода для инъекций): бесцветная прозрачная жидкость.

Метализе<sup>®</sup>, 40 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

По 40 мг (8 000 ЕД) действующего вещества во флакон из бесцветного стекла (тип I).

Флакон укупорен серой бромбутиловой пробкой, закатанной алюминиевым колпачком, и пластмассовой защитной крышкой «Flip off» желто-зеленого цвета.

По 8 мл растворителя в шприц пластмассовый, в комплекте с адаптером.

Флакон, шприц и адаптер помещают в промежуточную упаковку (прозрачный пластиковый блистер, запечатанный полиэтиленовой пленкой).

Промежуточную упаковку с листком-вкладышем и общей характеристикой лекарственного препарата помещают в картонную пачку, на которой допускается наличие контроля первого вскрытия.

Метализе<sup>®</sup>, 50 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

По 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 «Flip off» красного цвета.

По 10 мл растворителя в шприц пластмассовый, в комплекте с адаптером.

Флакон, шприц и адаптер помещают в промежуточную упаковку (прозрачный пластиковый блистер, запечатанный полиэтиленовой пленкой).

Промежуточную упаковку с листком-вкладышем и общей характеристикой лекарственного препарата помещают в картонную пачку, на которой допускается наличие контроля первого вскрытия.

#### **Держатель регистрационного удостоверения**

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ

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

Тел.: + 49 6132 77 0

Факс: + 49 6132 72 0

Электронная почта: [info.ru@boehringer-ingelheim.com](mailto:info.ru@boehringer-ingelheim.com)

#### **Производитель**

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ

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

**За любой информацией о препарате, а также в случаях возникновения претензий следует обращаться к местному представителю держателя регистрационного удостоверения:**

Дата утверждения: 06.10.2023

Российская Федерация

ООО «Берингер Ингельхайм»

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

Тел.: + 7 495 544 50 44

Факс: + 7 495 544 56 20

Электронная почта: [info.ru@boehringer-ingelheim.com](mailto:info.ru@boehringer-ingelheim.com)

Республика Беларусь

Представительство партнерства с ограниченной ответственностью «EUROMARSH CORPORATION LP» (Великобритания) в Республике Беларусь

220123, г. Минск, ул. В. Хоружей, 22-1402

Тел: + 375 17 242 16 33

Факс: + 375 17 242 16 40

Электронная почта: [pv@euromarsh-corporation.com](mailto:pv@euromarsh-corporation.com)

**Листок-вкладыш пересмотрен 10/2023**

**Прочие источники информации**

Подробные сведения о препарате содержатся на веб-сайте Союза:

<http://eec.eaeunion.org>

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

### **1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

МЕТАЛИЗЕ, 40 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

МЕТАЛИЗЕ, 50 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

### **2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: теноктеплаза.

МЕТАЛИЗЕ, 40 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

Каждый флакон содержит 40 мг теноктеплазы (8 000 ЕД).

Каждый шприц с растворителем содержит 8 мл растворителя (вода для инъекций).

МЕТАЛИЗЕ, 50 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

Каждый флакон содержит 50 мг теноктеплазы (10 000 ЕД).

Каждый шприц с растворителем содержит 10 мл растворителя (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 1 000 ЕД (5 мг) теноктеплазы.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### **3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

*Лиофилизат*: лиофилизируемая масса белого или светло-желтого цвета.

*Восстановленный раствор*: прозрачный бесцветный или светло-желтый раствор.

*Растворитель (вода для инъекций)*: бесцветная прозрачная жидкость.

Дата утверждения: 06.10.2023

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

### 4.1. Показания к применению

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

### 4.2. Режим дозирования и способ применения

#### Режим дозирования

Препарат предназначен для тромболитической терапии острого инфаркта миокарда. Терапия должна быть начата как можно раньше 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.

Вспомогательная терапия:

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

МЕТАЛИЗЕ не совместим с раствором декстрозы.

#### Дети

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

#### Способ применения

Внутривенно.

Восстановленный раствор следует вводить внутривенно и использовать немедленно.

Дополнительные инструкции по применению лекарственного препарата приведены в разделе 6.6.

### 4.3. Противопоказания

Дата утверждения: 06.10.2023

- Гиперчувствительность к теноктеплазе, гентамицину (остаточные следы от процесса производства) и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Ситуации, связанные с риском кровотечения, такие как:
  - Заболевания, сопровождающиеся значительными кровотечениями в течение последних 6 месяцев, геморрагический диатез;
  - Одновременная терапия пероральными антикоагулянтами, например, варфарином натрия (международное нормализованное отношение >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 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;
  - Геморрагический инсульт или инсульт неизвестной этиологии в анамнезе;
  - Ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в течение последних 6 месяцев.

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

##### С осторожностью

При назначении МЕТАЛИЗЕ следует тщательно оценить степень предполагаемой пользы применения препарата и возможного риска кровотечения в следующих случаях: систолическое артериальное давление >160 мм рт. ст.; недавно перенесенные

Дата утверждения: 06.10.2023

желудочно-кишечные и урогенитальные кровотечения (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).

#### 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*

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 4 000 МЕ нефракционированного гепарина, вводимых в промежутке времени 60-180 мин 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 внутрисердечного кровоизлияния, одновременное введение гепарина должно быть немедленно прекращено. Возможно назначение протамина сульфата, если гепарин был назначен в течение 4 ч 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 тромболитизис 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. Анафилактические 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 анафилактической реакции, введение препарата должно быть прекращено.

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

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

Дата утверждения: 06.10.2023

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.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### Беременность

Опыт применения МЕТАЛИЗЕ у беременных женщин ограничен.

##### Лактация

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.

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

##### Фертильность

Клинические данные и доклинические исследования фертильности отсутствуют.

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

Не применимо.

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Резюме профиля безопасности

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);
- внутреннее кровотечение (в любой части или полости тела).

##### Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ ,

<1/100); редко ( $\geq 1/10\ 000$ , <1/1 000); очень редко (<1/10 000); неизвестно (частота не может быть оценена по доступным данным).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Анафилактические реакции, включающие сыпь, крапивницу, бронхоспазм, отек гортани
Нарушения со стороны нервной системы	Нечасто	Внутричерепное кровоизлияние <sup>1</sup> (кровоизлияние в мозг, мозговая гематома, геморрагический инсульт, геморрагическая трансформация инсульта, внутричерепная гематома, субарахноидальное кровотечение)
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Внутриглазное кровоизлияние
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Реперфузионные аритмии <sup>2</sup> (асистолия, идиовентрикулярная тахикардия, аритмия, экстрасистолия, фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная блокада от I степени до полной блокады, брадикардия, тахикардия, желудочковая аритмия, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия)
	Редко	Перикардальное кровотечение
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Кровотечение
	Редко	Эмболии
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Носовое кровотечение
	Редко	Легочное кровотечение
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Желудочно-кишечное кровотечение (желудочное кровотечение, кровотечение

Дата утверждения: 06.10.2023

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

<sup>1</sup> С внутричерепными кровоизлияниями могут быть связаны следующие неврологические синдромы: сонливость, афазия, гемипарез, судороги.

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

<sup>3</sup> 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:*

Дата утверждения: 06.10.2023

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел: + 7 800 550 99 03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

*Республика Беларусь:*

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

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Тел/Факс: + 375 17 242 00 29

Электронная почта: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)

<http://www.rceth.by>

#### **4.9. Передозировка**

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

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: фибринолитическое средство.

Код АТХ: B01AD11

#### Механизм действия

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.

#### Фармакодинамические эффекты

После введения тенектеплазы наблюдается дозозависимое потребление  $\alpha$ 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

Дата утверждения: 06.10.2023

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.

#### Клиническая эффективность и безопасность

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 (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 ч 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).

## **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 +/- стандартное отклонение (СО)). Фаза распределения составляет от 31 %  $\pm$  22 % до 69 %  $\pm$  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  $6,3 \pm 2$  л до  $15 \pm 7$  л.

### Биотрансформация

Дата утверждения: 06.10.2023

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 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  $24 \pm 5,5$  мин (среднее значение  $\pm$  СО), что в 5 раз больше периода полувыведения естественного тканевого активатора плазминогена. Конечный период полувыведения составляет  $129 \pm 87$  мин; плазменный клиренс –  $119 \pm 49$  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 показал, что тенектеплаза демонстрирует нелинейную фармакокинетику в исследуемом 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 МЕТАЛИЗЕ. Исследование фармакокинетики при нарушении функции печени не проводилось.

### **5.3. Данные доклинической безопасности**

Внутривенное введение однократной дозы препарата крысам, кроликам и собакам приводило только к дозозависимым и обратимым изменениям показателей свертываемости крови с локальным кровотечением в месте инъекции, что рассматривалось как следствие фармакодинамического эффекта тенектеплазы. Исследования токсичности с многократным введением препарата крысам и собакам подтвердили вышеупомянутые наблюдения, но продолжительность исследования была

ограничена двумя неделями из-за образования антител к белку человека тенектеплазе, что привело к анафилаксии.

При анализе данных по фармакологии безопасности у яванских макак было обнаружено снижение артериального давления с последующими изменениями ЭКГ, но это происходило при экспозиции, которая была значимо выше, чем клиническая экспозиция. Что касается показаний к применению и однократного введения препарата у человека, исследование репродуктивной токсичности было ограничено исследованием эмбриотоксичности у кроликов, как чувствительного вида. Применение тенектеплазы способствовало полной гибели помета в середине эмбрионального периода. При введении тенектеплазы в середине или конце эмбрионального периода у материнских особей наблюдали вагинальное кровотечение на следующий день после введения первой дозы. Спустя 1-2 дня наблюдали вторичную смертность. Данные о плодном периоде отсутствуют.

Ожидается, что для этого класса рекомбинантных белков мутагенность и канцерогенность не характерны, поэтому исследования генотоксичности и канцерогенности не требовались.

После внутривенного, внутриартериального или паравенозного введения окончательной лекарственной формы тенектеплазы не наблюдалось местного раздражения кровеносного сосуда.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

Аргинин (основание)

Фосфорная кислота 85 %

Полисорбат 20

Растворитель

Вода для инъекций

### **6.2. Несовместимость**

Не применимо

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

Лиофилизат - 3 года.

Растворитель - 4 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Приготовленный раствор

Дата утверждения: 06.10.2023

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.

#### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

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

#### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

##### МЕТАЛИЗЕ, 40 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

По 40 мг (8 000 ЕД) действующего вещества во флакон из бесцветного стекла (тип I).

Флакон укупорен серой бромбутиловой пробкой, закатанной алюминиевым колпачком, и пластмассовой защитной крышкой «Flip off» желто-зеленого цвета.

По 8 мл растворителя в шприц пластмассовый, в комплекте с адаптером.

Флакон, шприц и адаптер помещают в промежуточную упаковку (прозрачный пластиковый блистер, запечатанный полиэтиленовой пленкой).

Промежуточную упаковку с листком-вкладышем и общей характеристикой лекарственного препарата помещают в картонную пачку, на которой допускается наличие контроля первого вскрытия.

##### МЕТАЛИЗЕ, 50 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

По 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 «Flip off» красного цвета.

По 10 мл растворителя в шприц пластмассовый, в комплекте с адаптером.

Флакон, шприц и адаптер помещают в промежуточную упаковку (прозрачный пластиковый блистер, запечатанный полиэтиленовой пленкой).

Промежуточную упаковку с листком-вкладышем и общей характеристикой лекарственного препарата помещают в картонную пачку, на которой допускается наличие контроля первого вскрытия.

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

### 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 4.2).
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. Держите шприц прикрепленным к адаптеру и 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. Отвинтите шприц от адаптера флакона.
11. Установленный ранее катетер, предназначенный для внутривенного введения только 0,9 % раствора натрия хлорида, может быть использован для введения МЕТАЛИЗЕ. 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.
12. МЕТАЛИЗЕ следует вводить внутривенно в течение 5-10 сек. Для введения МЕТАЛИЗЕ не следует использовать катетер, через который проводилось введение декстрозы. МЕТАЛИЗЕ несовместим с раствором декстрозы.
13. После введения МЕТАЛИЗЕ катетер необходимо промыть перед дальнейшим его использованием для введения других лекарственных средств.

Дата утверждения: 06.10.2023

14. Неиспользованный раствор должен быть уничтожен.

15. Разведение препарата можно также осуществлять с помощью иглы.

#### Утилизация

Неполностью использованный раствор необходимо уничтожить в установленном порядке.

### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Германия

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмБХ

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне

Тел: + 49 6132 77 0

Факс: + 49 6132 72 0

#### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

*Российская Федерация*

ООО «Берингер Ингельхайм»

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

Тел: + 7 495 544 50 44

Факс: + 7 495 544 56 20

Электронная почта: [info.ru@boehringer-ingelheim.com](mailto:info.ru@boehringer-ingelheim.com)

*Республика Беларусь*

Представительство партнерства с ограниченной ответственностью «EUROMARSH CORPORATION LP» (Великобритания) в Республике Беларусь

220123, г. Минск, ул. В. Хоружей, 22-1402

Тел: + 375 17 242 16 33

Факс: + 375 17 242 16 40

Электронная почта: [pv@euromarsh-corporation.com](mailto:pv@euromarsh-corporation.com)

### **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ЛП-№(001865)-(РГ-RU)

### **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 28.02.2023

Дата утверждения: 06.10.2023

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА 10/2023**

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