

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТЕНЕКТЕПЛАЗА, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенного введения, 40 мг или 50 мг.

Международное непатентованное наименование  
Tenecteplase.

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Один флакон содержит действующее вещество: теноктеплаза – 40 мг или 50 мг.

Один флакон лекарственного препарата содержит 8 000 ЕД (40 мг) или 10 000 ЕД (50 мг) теноктеплазы.

Один флакон растворителя (вода для инъекций-Белмед) содержит 8 мл или 10 мл воды для инъекций.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок или пористая масса белого цвета.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1 Показания к применению

Теноктеплаза показана взрослым пациентам для проведения тромболитической терапии при подозрении на инфаркт миокарда со стойким подъемом сегмента ST или недавно возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса в течение 6 часов после появления симптомов острого инфаркта миокарда (ОИМ).

#### 4.2 Режим дозирования и способ применения

Теноктеплаза должна назначаться врачом, имеющим опыт проведения тромболитической терапии и возможность мониторингирования данной терапии.

##### Режим дозирования

Лечение теноктеплазой должно быть начато как можно скорее после появления симптомов.

Доза рассчитывается в зависимости от массы тела пациента, максимальная доза не должна превышать 10 000 ЕД (50 мг теноктеплазы).

Объем раствора для введения необходимой дозы рассчитывается по таблице:

| Масса тела пациента, кг | Доза, ЕД | Доза, мг | Объем введения препарата, мл |
|-------------------------|----------|----------|------------------------------|
| <60                     | 6 000    | 30       | 6                            |
| ≥60 до <70              | 7 000    | 35       | 7                            |
| ≥70 до <80              | 8 000    | 40       | 8                            |
| ≥80 до <90              | 9 000    | 45       | 9                            |
| ≥90                     | 10 000   | 50       | 10                           |

Подробнее см. раздел 6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Особые группы пациентов

### *Дети и подростки*

Безопасность и эффективность теноктеплазы у детей и подростков (до 18 лет) не установлены. Данные отсутствуют.

### *Пожилые пациенты ( $\geq 75$ лет)*

Пожилым пациентам ( $\geq 75$  лет) теноктеплаза назначается с осторожностью в связи с высоким риском кровотечения.

### **Способ применения**

Необходимую дозу препарата следует вводить в виде однократной внутривенной болюсной инъекции в течение примерно 10 секунд.

Для введения препарата могут быть использованы уже существующие внутривенные доступы с 0,9% раствором хлорида натрия. Теноктеплаза не совместима с растворами декстрозы.

Теноктеплазу не следует смешивать с другими лекарственными средствами в одном флаконе или одной системе для внутривенного введения.

Инструкцию по разведению препарата перед применением смотрите в разделе 6.6.

### Дополнительная терапия

Дополнительная антитромботическая терапия ингибиторами тромбоцитов и антикоагулянтами осуществляется в соответствии с действующими стандартами и алгоритмами лечения пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Касательно вмешательства на коронарных артериях см. раздел 4.4.

В качестве антитромботической дополнительной терапии в клинических исследованиях теноктеплазы применялись нефракционированный гепарин и эноксапарин.

Необходимо назначить терапию ацетилсалициловой кислотой как можно раньше после появления симптомов и продолжать прием пожизненно при отсутствии противопоказаний.

## **4.3 Противопоказания**

Теноктеплаза противопоказана пациентам с анафилактическими (т.е. жизнеугрожающими) реакциями в анамнезе на любой из компонентов препарата (т.е. теноктеплазу или любой другой компонент) или гентамицин (содержится в остаточном количестве, используется в производственном процессе). В случае необходимости применения теноктеплазы следует убедиться в наличии и готовности средств для проведения реанимационных мероприятий.

В связи с повышенным риском кровотечения при тромболитической терапии теноктеплаза противопоказана в следующих случаях:

- значительное кровотечение в настоящее время или в последние 6 месяцев;
- пациентам, получающим эффективное лечение пероральными антикоагулянтами, например, варфарином ( $MNO > 1,3$ ) (см. раздел 4.4, подраздел «Кровотечение»);
- повреждение центральной нервной системы любой этиологии (т.е. новообразования, аневризма, хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге);
- геморрагический диатез;
- тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия;
- «большое» хирургическое вмешательство, биопсия паренхиматозного органа или значительная травма в течение последних 2 месяцев (включая любую травму, связанную с настоящим ОИМ);
- недавняя травма головы и черепа;
- длительная сердечно-легочная реанимация ( $> 2$  минут) в течение последних 2 недель;
- острый перикардит и/или подострый бактериальный эндокардит;
- острый панкреатит;

- тяжелая дисфункция печени, в том числе печеночная недостаточность, цирроз печени, портальная гипертензия (варикозное расширение вен пищевода) и активный гепатит;
- активная язва желудка;
- аневризма артерии и установленная артериальная/венозная мальформация;
- новообразование с повышенным риском кровотечения;
- геморрагический инсульт в анамнезе или инсульт неизвестной этиологии;
- ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе в предыдущие 6 месяцев;
- деменция.

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

##### *Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ)*

При запланированном ЧКВ в соответствии с действующими стандартами лечения, применение тенектеплазы не рекомендуется (см. раздел 5.1, исследование ASSENT-4). Пациенты, которым не может быть проведено первичное ЧКВ в течение одного часа, как рекомендовано в руководствах, или терапия тенектеплазой с целью реканализации, должны быть без промедления направлены для проведения ангиографии коронарных сосудов и своевременного вспомогательного коронарного вмешательства в течение 6-24 часов или ранее, в соответствии с медицинскими показаниями (см. раздел 5.1, исследование STREAM).

##### *Кровотечение*

Кровотечение является наиболее частым осложнением при применении терапии тенектеплазой. Одновременная антикоагуляционная терапия гепарином может способствовать развитию кровотечения. Вследствие с лизисом фибрина под действием тенектеплазы возможно кровотечение из мест недавней инъекции/пункции. Таким образом, проведение тромболитической терапии требует пристального внимания ко всем возможным локализациям кровотечения (в том числе мест введения катетера, артериальных и венозных инъекций, веносекции и пункции). Во время лечения тенектеплазой рекомендуется избегать использования жестких катетеров, а также внутримышечных инъекций и несущественных манипуляций.

Наиболее часто встречаемым было кровотечение из мест инъекций, иногда наблюдались кровотечения из мочеполовой системы и кровоточивость десен.

При развитии тяжелого кровотечения, в частности, кровоизлияния в мозг, необходимо немедленно прекратить одновременное введение гепарина. Следует рассмотреть необходимость использования протамина в случае, если гепарин вводился в течение 4 часов до начала кровотечения. У пациентов, не реагирующих на эти консервативные меры, следует оценить наличие показаний к переливанию компонентов крови. Обоснованность переливания криопреципитата, свежезамороженной плазмы и тромбоцитов следует подтверждать оценкой клинических и лабораторных показателей после каждого введения. При инфузии криопреципитата желательным является целевой уровень фибриногена 1 г/л. Антифибринолитические препараты могут применяться только в качестве последней альтернативы. В нижеуказанных ситуациях риск кровотечения при терапии тенектеплазой может повышаться, что, соответственно, требует проведения тщательной оценки риска и ожидаемой пользы:

- систолическое артериальное давление  $>160$  мм.рт.ст.;
- заболевания церебральных сосудов;
- недавнее кровотечение из желудочно-кишечного тракта или мочеполовой системы (в течение последних 10 дней);
- высокая вероятность тромбоза левых отделов сердца, например, при митральном стенозе и фибрилляции предсердий;

- любая известная внутримышечная инъекция, проводившаяся недавно (в течение последних 2 дней);
- пожилой возраст (старше 75 лет);
- низкая масса тела (менее 60 кг);
- у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты: применение теноктеплазы возможно только в случае, если дозировка, которая была принята, или время, прошедшее с последнего приема препарата, позволяет сделать вывод о малой вероятности остаточной эффективности препарата, что подтверждается показателями антикоагулянтной активности в соответствующих тестах (например,  $MNO \leq 1,3$  для антагонистов витамина К или другой соответствующий тест(-ы) для других пероральных антикоагулянтов находятся в пределах соответствующей верхней границы нормы).

#### *Аритмия*

Коронарный тромбозис может привести к развитию реперфузионной аритмии. При применении теноктеплазы рекомендуется обеспечить доступность антиаритмической терапии брадикардии и/или желудочковой тахикардии (кардиостимулятор, дефибриллятор).

#### *Антагонисты GP IIb/IIIa рецепторов*

Одновременное применение антагонистов рецепторов гликопротеина IIb/IIIa приводит к повышению риска кровотечения.

#### *Гиперчувствительность/повторное введение*

После лечения формирования устойчивого комплекса антитело-тенектеплаза не наблюдалось. Однако опыт с результатами системного повторного введения теноктеплазы отсутствует. При назначении теноктеплазы лицам с известной гиперчувствительностью (кроме анафилактических реакций) к активному веществу, любому из компонентов препарата или гентамицину (содержится в остаточном количестве, используется в производственном процессе) необходимо соблюдать осторожность. При развитии анафилактоидной реакции, следует немедленно прекратить инъекцию и начать соответствующую терапию. В любом случае, теноктеплазу не следует назначать повторно до проведения оценки гемостатических факторов, таких как фибриноген, плазминоген и альфа2-антиплазмин.

#### *Дети*

В связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности применение теноктеплазы у детей и подростков (до 18 лет) не рекомендуется.

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

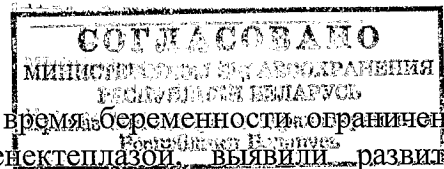
Исследования взаимодействий между теноктеплазой и лекарственными средствами, которые обычно назначаются пациентам с острым инфарктом миокарда (ОИМ), не проводились. Тем не менее, анализ данных, полученных при применении теноктеплазы у более чем 12 000 пациентов в течение исследований I, II и III фазы, не выявил каких-либо клинически значимых взаимодействий с лекарственными средствами, обычно используемыми у пациентов с ОИМ.

Лекарственные средства, которые влияют на свертывание крови или изменяют функцию тромбоцитов (например, тиклопидин, клопидогрел, низкомолекулярный гепарин), могут увеличивать риск кровотечения до, во время или после терапии теноктеплазой.

Одновременное применение с антагонистом рецепторов гликопротеина IIb/IIIa вызывает увеличение риска кровотечения.

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

#### *Беременность*



Данные о применении теноктеплазы у женщин во время беременности ограничены. Доклинические исследования, проведенные с теноктеплазой, выявили развитие кровотечения со средним уровнем смертности у самок как результат известной фармакологической активности препарата, и в нескольких случаях произошло развитие аборта и рассасывание плода (данные эффекты наблюдались только в исследованиях с повторным введением препарата).

Считается, что теноктеплаза не обладает тератогенностью (см. раздел 5.3).

При назначении препарата для лечения инфаркта миокарда во время беременности необходимо тщательно оценить преимущество лечения против потенциальных рисков.

#### *Период лактации*

Данные о проникновении теноктеплазы в грудное молоко отсутствуют. После проведения тромболитической терапии рекомендуется прекратить грудное вскармливание в течение первых 24 часов.

#### *Фертильность*

Клинические данные, а также результаты доклинических исследований о влиянии теноктеплазы 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 распространенной нежелательной реакцией, развивающейся при применении теноктеплазы, является кровотечение. Характерен преимущественно поверхностный тип кровотечения из мест инъекций. Часто наблюдается появление экхимозов, не требующих специальных действий. Смерть и инвалидизация зарегистрированы у пациентов, перенесших инсульт (включая внутричерепные кровотечения) и другие серьезные кровотечения.

#### Нежелательные реакции в виде таблицы

Возможные нежелательные реакции перечислены по системно-органным группам и частоте встречаемости.

Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10\,000$ , но  $< 1/1000$ ), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

| Системно-органные группы              | Нежелательные реакции                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Частота |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Нарушения со стороны иммунной системы | анафилактические реакции (включая: сыпь, крапивницу, бронхоспазм, отек гортани)                                                                                                                                                                                                                                                     | редко   |
| Нарушения со стороны нервной системы  | внутричерепное кровоизлияние (например, внутримозговое кровоизлияние, внутримозговая гематома, геморрагический инсульт, геморрагическая трансформация инсульта, внутричерепная гематома, субарахноидальное кровоизлияние) включая симптомы, ассоциированные с данной патологией, такие как сомноленция, афазия, гемипарез, судороги | нечасто |
| Нарушения со стороны органа зрения    | кровоизлияние в глазное яблоко                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | нечасто |

|                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                    |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Нарушения со стороны сердца                                                    | реперфузионные аритмии (такие как асистолия, ускоренный идиовентрикулярный ритм, аритмия, экстрасистолия, фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная блокада от I степени до полной блокады, брадикардия, тахикардия, желудочковая аритмия, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия) происходят в тесной временной взаимосвязи с терапией теноктеплазой. Реперфузионные аритмии могут вызвать остановку сердечной деятельности, являться жизнеугрожающими и потребовать применения традиционной антиаритмической терапии | нечасто            |
|                                                                                | кровоизлияние в перикард                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | редко              |
| Нарушения со стороны сосудов                                                   | кровоизлияния                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | очень часто        |
|                                                                                | эмболия (тромбоз)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | редко              |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | носовое кровотечение                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | часто              |
|                                                                                | легочное кровотечение                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | редко              |
| Желудочно-кишечные нарушения                                                   | желудочно-кишечное кровотечение (например, желудочное кровотечение, кровотечение из язвы желудка, ректальное кровотечение, кровавая рвота, мелена, кровотечение из ротовой полости)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | часто              |
|                                                                                | ретроперитонеальное кровотечение (например, ретроперитонеальная гематома)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | нечасто            |
|                                                                                | тошнота, рвота                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | частота неизвестна |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                                   | экхимозы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | часто              |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей                               | кровотечения из мочеполовой системы (например, гематурия, кровоизлияния мочевыделительного тракта)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | часто              |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                                     | кровотечения в месте инъекции, пункций                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | часто              |
| Лабораторные и инструментальные данные                                         | снижение артериального давления                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | редко              |
|                                                                                | повышение температуры тела                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | частота неизвестна |
| Травмы, интоксикации и осложнения процедур                                     | жировая эмболия, которая может привести к соответствующим последствиям со стороны затронутых внутренних органов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | частота неизвестна |

Как и в случае применения других тромболитиков, следующие события были зарегистрированы как осложнения инфаркта миокарда и/или тромболитической терапии:

- очень часто ( $\geq 1/10$ ): гипотензия, нарушения частоты и ритма сердечных сокращений, стенокардия;

- часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): рецидивирующая ишемия, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, кардиогенный шок, перикардит, отек легких;
- нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): остановка сердца, недостаточность митрального клапана, перикардит, венозный тромбоз, тампонада сердца, разрыв миокарда;
- редко ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1000$ ): тромбоэмболия легочной артерии.

Данные сердечно-сосудистые события могут быть жизнеугрожающими и приводить к смерти.

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

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», [www.rceth.by](http://www.rceth.by)).

### **4.9 Передозировка**

В случае передозировки может повышаться риск кровотечения. В случае тяжелого продолжительного кровотечения следует рассмотреть необходимость применения заместительной терапии (плазмы, тромбоцитов), см. также раздел 4.4.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамические свойства**

**Фармакотерапевтическая группа:** Антитромботические средства. Ферменты.

**Код АТС:** B01AD11.

#### Механизм действия

Тенектеплаза – рекомбинантный фибрин-специфический активатор плазминогена, является производным естественного тканевого активатора плазминогена, модифицированного в трех участках белковой молекулы. 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 свойства

После введения тенектеплазы наблюдается дозозависимое потребление а2-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, что эквивалентно 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%. В течение 30 дней не было выявлено клинически значимого образования антител к тенектеплазе.

#### Клиническая эффективность и безопасность

Данные о проходимости артерий, полученные при ангиографических исследованиях в рамках проведенных испытаний I и II фазы, предполагают, что введение тенектеплазы в виде однократного внутривенного болюса, является эффективным для лизиса тромбов в инфаркт-связанной артерии у пациентов с острым инфарктом миокарда и является дозозависимым эффектом.

#### ASSENT-2

Крупномасштабное исследование смертности, в котором принимали участие около 17 000 пациентов, продемонстрировало, что алтеплаза и тенектеплаза являются

терапевтически эквивалентными в снижении уровня смертности (6,2% для обоих препаратов, 30 дней, верхняя граница 95% ДИ для относительного риска составила 1,124). При применении теноктеплазы количество случаев внутримозговых кровоизлияний было значительно ниже по сравнению с алтеплазой (26,4% по сравнению с 28,9%,  $p=0,0003$ ). Это привело к достоверному уменьшению потребности в количестве трансфузий (4,3% по сравнению с 5,5%,  $p=0,0002$ ). Внутримозговое кровоизлияние развивалось в 0,93% случаев по сравнению с 0,94% случаев для теноктеплазы и алтеплазы соответственно.

Ограниченные данные о проходимости коронарных артерий и клинических исходах показали, что применение препарата у пациентов с острым инфарктом миокарда позднее 6 часов после появления симптомов также может быть эффективно.

#### *ASSENT-4*

Исследование ASSENT-4 PCI с участием 4000 пациентов с обширными инфарктами миокарда было разработано, чтобы определить, приведет ли предварительное введение полной дозы теноктеплазы и одновременно одного болюса до 4000 МЕ нефракционированного гепарина перед проведением первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в течение 60-180 минут к лучшим результатам, чем только первичное ЧКВ. Исследование было прекращено досрочно после анализа 1667 рандомизированных пациентов в связи с большей смертностью в группе усиленного ЧКВ. Первичная конечная точка (частота летальных исходов, кардиогенный шок, застойная сердечная недостаточность) в течение 90 дней была выше в группе, получавшей исследуемый режим теноктеплазы с последующей ЧКВ: 18,6% (151/810) по сравнению с 13,4% (110/819) в группе ЧКВ,  $p=0,0045$ . Эти достоверные различия между группами по первичной конечной точке в течение 90 дней наблюдались и в стационаре уже в течение 30 дней.

Количественно все компоненты комбинированной конечной точки были в пользу режима лечения, предусматривавшего только ЧКВ: летальные исходы – 6,7% по сравнению с 4,9%,  $p=0,14$ ; кардиогенный шок – 6,3% по сравнению с 4,8%,  $p=0,19$ ; застойная сердечная недостаточность – 12,0% по сравнению с 9,2%,  $p=0,06$  соответственно. Вторичные конечные точки – повторный инфаркт и повторная реваскуляризация в целевом сосуде – были значительно выше в группе с предварительным лечением теноктеплазой: повторный инфаркт – 6,1% по сравнению с 3,7%,  $p=0,0279$ ; необходимость в повторной реваскуляризации в целевом сосуде – 6,6% по сравнению с 3,4%,  $p=0,0041$ .

Следующие нежелательные реакции наблюдались чаще в группе с предварительным лечением теноктеплазой: внутримозговое кровоизлияние – 1% по сравнению с 0%,  $p=0,0037$ ; инсульт – 1,8% по сравнению с 0%,  $p<0,0001$ ; массивные кровотечения – 5,6% по сравнению с 4,4%,  $p=0,3118$ ; незначительные кровотечения – 25,3% по сравнению с 19,0%,  $p=0,0021$ ; переливания крови – 6,2% по сравнению с 4,2%,  $p=0,0873$ ; внезапное закрытие сосуда – 1,9% по сравнению с 0,1%,  $p=0,0001$ .

#### *Исследование STREAM*

Целью исследования STREAM была оценка эффективности и безопасности фармакоинвазивной стратегии в сравнении со стратегией проведения стандартного первичного ЧКВ у пациентов с подъемом сегмента ST на фоне острого инфаркта миокарда в течение 3 часов после появления симптомов, и у которых невозможно было проведение первичного ЧКВ в течение одного часа после первого медицинского контакта. Фармакоинвазивная стратегия состояла из ранней фибринолитической терапии с помощью болюсного введения теноктеплазы и дополнительной антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии с последующей ангиографией в течение 6-24 часов или «спасательного» коронарного вмешательства.

Исследуемая популяция состояла из 1892 пациентов, рандомизированных с помощью

интерактивной системы голосового ответа. Первичная комбинированная конечная точка, включавшая смерть, кардиогенный шок, застойную сердечную недостаточность или повторный инфаркт миокарда в течение 30 дней, зарегистрирована у 12,4% пациентов (116/939) в группе фармакоинвазивной стратегии по сравнению с 14,3% пациентов (135/943) в группе с проведением первичного ЧКВ (относительный риск 0,86 (0,68-1,09)).

Отдельные компоненты первичной комбинированной конечной точки для фармакоинвазивной стратегии в сравнении со стратегией проведения первичного ЧКВ представлены в таблице ниже:

|                                                                                                     | Фармако-инвазивная стратегия (n=944) | Первичное ЧКВ (n=948) | p    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|------|
| Комбинированная конечная точка: смерть, шок, застойная сердечная недостаточность, повторный инфаркт | 116/939 (12,4%)                      | 135/943 (14,3%)       | 0,21 |
| Все случаи смертности                                                                               | 43/939 (4,6%)                        | 42/946 (4,4%)         | 0,88 |
| Кардиогенный шок                                                                                    | 41/939 (4,4%)                        | 56/944 (5,9%)         | 0,13 |
| Застойная сердечная недостаточность                                                                 | 57/939 (6,1%)                        | 72/943 (7,6%)         | 0,18 |
| Повторный инфаркт                                                                                   | 23/938 (2,5%)                        | 21/944 (2,2%)         | 0,74 |
| Смерть от кардиальных причин                                                                        | 31/939 (3,3%)                        | 32/946 (3,4%)         | 0,92 |

Зарегистрированное количество массивных и незначительных невнутричерепных кровотечений было одинаковым в обеих группах:

|                                              | Фармако-инвазивная стратегия (n=944) | Первичное ЧКВ (n=948) | p    |
|----------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|------|
| Массивное невнутричерепное кровотечение      | 61/939 (6,5%)                        | 45/944 (4,8%)         | 0,11 |
| Незначительное невнутричерепное кровотечение | 205/939 (21,8%)                      | 191/944 (20,2%)       | 0,40 |

Количество случаев инсульта и внутричерепного кровоизлияния:

|                                                                                                                | Фармако-инвазивная стратегия (n=944) | Первичное ЧКВ (n=948) | p      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|--------|
| Инсульт (все случаи)                                                                                           | 15/939 (1,6%)                        | 5/946 (0,5%)          | 0,03*  |
| Внутричерепное кровотечение                                                                                    | 9/939 (0,96%)                        | 2/946 (0,21%)         | 0,04** |
| Внутричерепное кровоизлияние после внесения поправки в протокол (введение половинной дозы у пациентов ≥75 лет) | 4/747 (0,5%)                         | 2/758 (0,3%)          | 0,45   |

\* частота в обеих группах является такой же, как и ожидавшаяся у пациентов с ИМ и подъемом сегмента ST, получавших фибринолитик или первичное ЧКВ (как и наблюдавшаяся в предыдущих исследованиях).

\*\* частота в группе фармакоинвазивной стратегии такая же, как и ожидавшаяся для проведения фибринолиза с тенектеплазой (как и наблюдавшаяся в предыдущих исследованиях).

После уменьшения наполовину дозы тенектеплазы у пациентов ≥75 лет внутричерепные кровоизлияния в последующем не регистрировались (0 из

97 пациентов) (95% ДИ: 0,0-3,7) по сравнению с 8,1% (3 из 37 пациентов) (95% ДИ: 1,7-21,9) до уменьшения дозы. Границы доверительного интервала наблюдаемых случаев до и после уменьшения дозы накладываются друг на друга.

У пациентов  $\geq 75$  лет частота развития первичной комбинированной конечной точки эффективности для фармакоинвазивной стратегии и стратегии проведения первичного ЧКВ была следующей: до уменьшения дозы – 11/37 (29,7%) (95% ДИ: 15,9-47,0) по сравнению с 10/32 (31,3%) (95% ДИ: 16,1-50,0); после уменьшения дозы – 25/97 (25,8%) (95% ДИ: 17,4-35,7) по сравнению с 25/88 (24,8%) (95% ДИ: 19,3-39,0). В обеих группах границы доверительного интервала наблюдаемых случаев до и после уменьшения дозы накладываются друг на друга.

## 5.2 Фармакокинетические свойства

### *Всасывание и распределение*

Тенектеплаза – это вводимый внутривенно рекомбинантный белок, активирующий плазминоген. После внутривенного болюсного введения 30 мг тенектеплазы пациентам с острым инфарктом миокарда первоначально вычисленная концентрация тенектеплазы в плазме составила  $6,45 \pm 3,60$  мкг/мл (среднее  $\pm$  SD). Фаза распределения составляет от  $31\% \pm 22\%$  до  $69\% \pm 15\%$  (среднее  $\pm$  SD) от общего AUC после введения доз от 5 до 50 мг.

Информация о распределении препарата в тканях была получена в исследованиях, проведенных на крысах с радиоактивно меченной тенектеплазой. Печень была основным органом, в который распределялась тенектеплаза. Неизвестно, связывается ли и в какой степени тенектеплаза с белками плазмы у человека. Среднее время нахождения в организме составляет примерно 1 ч и средний ( $\pm$ SD) объем распределения в равновесном состоянии находится в диапазоне от  $6,3 \pm 2$  л до  $15 \pm 7$  л.

### *Биотрансформация*

Тенектеплаза выводится из кровеносного русла путем связывания со специфическими рецепторами в печени с последующим катаболизмом до малых пептидов. В отличие от нативного тканевого активатора плазминогена, тенектеплаза в меньшей степени связывается с рецепторами печени, что приводит к более длительному периоду полураспада.

### *Элиминация*

После однократного внутривенного болюсного введения тенектеплазы пациентам с острым инфарктом миокарда, происходит двухфазное выведение тенектеплазы из плазмы крови. При использовании препарата в терапевтических дозах зависимости клиренса тенектеплазы от введенной дозы не наблюдается. Начальный период полувыведения составляет  $24 \pm 5,5$  (среднее  $\pm$  SD) минут, что в 5 раз больше, чем у нативного тканевого активатора плазминогена. Конечный период полувыведения составляет  $129 \pm 87$  минут, а плазменный клиренс –  $119 \pm 49$  мл/мин.

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

### *Линейность/нелинейность*

Анализ зависимости линейности от дозы, проведенный на основании результатов AUC, позволил предположить нелинейность фармакокинетики тенектеплазы в диапазоне изученных доз, то есть от 5 до 50 мг.

### *Нарушение функции почек и печени*

Поскольку тенектеплаза выводится через печень, маловероятно, что нарушение функции почек может повлиять на фармакокинетику препарата. Это также подтверждается данными, полученными в исследованиях на животных. Однако

исследование фармакокинетики при нарушении функции печени и почек у людей не проводилось. Соответственно, рекомендации по корректировке дозы тенектеплазы у пациентов с печеночной и тяжелой почечной недостаточностью отсутствуют.

### **5.3 Данные доклинической безопасности**

Внутривенное введение однократной дозы крысам, кроликам и собакам приводило только к дозозависимым и обратимым изменениям параметров коагуляции с местным кровоизлиянием в месте инъекции, что было расценено как следствие фармакодинамического эффекта тенектеплазы. Исследования токсичности при применении многократных доз на крысах и собаках подтвердили вышеописанные эффекты, но продолжительность исследования была ограничена двумя неделями из-за образования антител к белку человека тенектеплазе, что в результате вызвало анафилаксию.

Данные фармакологической безопасности у яванских макак выявили снижение артериального давления с последующими изменениями ЭКГ, но это произошло при применении доз, которые были значительно выше, чем дозы, применяемые в клинической практике.

Что касается показаний к применению и однократному введению дозы у людей, исследования репродуктивной токсичности ограничивались исследованием эмбриотоксичности на кроликах, как чувствительном виде. Тенектеплаза вызывала общую гибель помета в середине эмбрионального периода. При введении тенектеплазы в течение среднего или позднего эмбрионального периода у беременных самок отмечалось влагалищное кровотечение на следующий день после первой дозы. Вторичная смертность наблюдалась через 1-2 дня. Данные об эмбриональном периоде отсутствуют.

Не ожидается наличия мутагенности и канцерогенности для этого класса рекомбинантных белков, поэтому не было необходимости в проведении исследований генотоксичности и канцерогенности.

Не наблюдалось местного раздражения кровеносных сосудов после внутривенного, внутриартериального или околорвенозного введения конечного состава тенектеплазы.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1 Перечень вспомогательных веществ**

Аргинин, полисорбат 20 Е 432, кислота фосфорная концентрированная Е 338.

Каждый флакон с растворителем содержит: вода для инъекций 8 мл или 10 мл.

### **6.2 Несовместимость**

Тенектеплаза несовместима с инфузионными растворами глюкозы.

### **6.3 Срок годности**

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

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

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2°C до 8°C.

*Приготовленный раствор*

Готовый к применению раствор не взбалтывать и не замораживать.

Восстановление препарата должно проводиться непосредственно перед введением, так как в состав препарата не входят антимикробные консерванты.

Если препарат не применяется сразу же после восстановления, приготовленный раствор необходимо хранить при температуре от 2°C до 8°C и применить в течение 8 часов.

## 6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 40 мг или 50 мг активного вещества тенектеплазы во флаконы из нейтрального светлого боросиликатного стекла I гидролитического класса вместимостью 20 мл, укупоренные пробками из бромбутил омнифлекса, обкатанных колпачками алюмо-пластиковыми темно-розового (для дозировки 40 мг) или оранжевого (для дозировки 50 мг) цвета.

Один флакон лекарственного средства дозировкой 40 мг, один флакон растворителя (вода для инъекций-Белмед) объемом 8 мл, два шприца одноразовых с иглами и листок-вкладыш помещают в пластиковую упаковку и пачку из картона.

Один флакон лекарственного средства дозировкой 50 мг, один флакон растворителя (вода для инъекций-Белмед) объемом 10 мл, два шприца одноразовых с иглами и листок-вкладыш помещают в пластиковую упаковку и пачку из картона.

## 6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

### Приготовление раствора для внутривенного введения

Для растворения тенектеплазы необходимо добавить полный объем воды для инъекций, содержащийся во флаконе с растворителем, во флакон с порошком.

1. Убедитесь, что флакон имеет объем, достаточный для приготовления раствора препарата в соответствии с массой тела пациента.

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

2. Проверьте целостность крышки флакона.

3. Снимите алюмо-пластиковый колпачок с флакона, обработайте пробку флакона антисептическим раствором.

4. Стерильным шприцем отберите 8 мл (для 40 мг тенектеплазы)/10 мл (для 50 мг тенектеплазы) воды для инъекций из флакона с растворителем.

5. Введите все содержимое шприца (8 мл/10 мл воды для инъекций) во флакон с препаратом Тенектеплаза 40 мг/50 мг, направляя поток воды для инъекций на порошок. Концентрация приготовленного раствора составляет 5 мг/мл. Незначительное вспенивание при разведении является допустимым и исчезает, если флакон оставить отстояться в течение нескольких минут.

6. Аккуратно взболтайте вращательными движениями до полного растворения содержимого флакона. НЕ ВСТРЯХИВАТЬ!

7. Готовый раствор должен быть прозрачным, бесцветным или бледно-желтого цвета. Для введения может быть использован только прозрачный раствор, не содержащий видимых частиц.

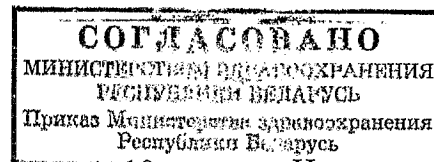
8. К игле, находящейся в пробке флакона с готовым раствором, присоедините новый шприц.

9. Определите необходимую дозу тенектеплазы и отберите в шприц соответствующий объем для введения (в миллилитрах) из флакона с готовым раствором.

10. Извлеките шприц из флакона вместе иглой.

11. Для внутривенного введения смените иглу на шприце с отобранным раствором.

12. Препарат готов к внутривенному введению. Тенектеплазу следует вводить в виде



однократного в/в болюсного введения в течение примерно 10 секунд. Не следует смешивать с другими лекарственными средствами в одном флаконе или одной системе для внутривенного введения.

13. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

#### **6.7 Условия отпуска**

По рецепту.

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

РУП «Белмедпрепараты»,

Республика Беларусь, 220007, г. Минск,

ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com

Произведено: Дженнова Биофармасьютикалс Лтд., Индия.

Упаковано и маркировано: РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь



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

#### **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ**

Дата первой регистрации: 12 ноября 2015 г.

#### **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**