

核准日期: 2015年01月14日
修改日期: 2015年12月18日
修改日期: 2018年07月16日
修改日期: 2020年10月23日
修改日期: 2021年12月30日
修改日期: 2022年07月10日
修改日期: 2023年09月28日
修改日期: 2024年01月02日
修改日期: 2024年01月30日

注射用重组人 TNK 组织型纤溶酶原激活剂说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称: 注射用重组人 TNK 组织型纤溶酶原激活剂
商品名称: 明复乐®
英文名称: Recombinant Human TNK Tissue-type Plasminogen Activator for Injection (rhTNK-tPA)
汉语拼音: Zhushheyong Chongzu Ren TNK Zuzhixing Xianrongmeiyuanjihuoji

【成份】

本品活性成份是重组人 TNK 组织型纤溶酶原激活剂, 是通过基因工程技术获得的一种基因重组蛋白。

辅料: 精氨酸、磷酸、聚山梨酯 80 和注射用水。

【性状】

白色疏松体, 复溶后为无色澄明液体。

【适应症】

- 用于发病 6 小时以内的急性心肌梗死患者的溶栓治疗。
- 用于急性缺血性卒中患者的溶栓治疗。必须预先经过恰当的影像学检查(如头颅 CT 扫描或者其他对出血敏感的影像学诊断方法)排除颅内出血之后, 在急性缺血性卒中症状发生后的 4.5 小时内尽快进行治疗。治疗效果具有时间依赖性, 越早治疗, 获益的可能性越大。

【规格】

1.0×10¹⁰ IU/16mg / 支。

【用法用量】

本品应当由具有溶栓治疗经验的医师开具处方。

每支 rhTNK-tPA (16mg) 用 3ml 灭菌 / 无菌注射用水溶解, 药液浓度为 5.33mg/ml。按以下指导剂量, 单次静脉推注给药, 在 5~10 秒完成注射。

1. 急性心肌梗死

用于 ST 段抬高型急性心肌梗死的溶栓治疗时, 应当在发病 6 小时以内尽早开始给予本品治疗, 单次给药 16mg。

合并用药:

肝素: 参照相关指南执行。
抗血小板药物: 阿司匹林和氯吡格雷的用法参照相关指南执行。

2. 急性缺血性卒中

用于急性缺血性卒中的溶栓治疗时, 应当在发病 4.5 小时以内尽早开始按推荐剂量 0.25mg/kg 体重 (最大剂量为 25mg) 给予本品治疗。按以下指导剂量, 单次静脉推注给药, 在 5~10 秒完成注射。附上剂量卡:

急性缺血性卒中静脉溶栓治疗剂量表			
体重 (kg)	给药体积 (ml)	体重 (kg)	给药体积 (ml)
40-41	1.9	72-73	3.4
42-43	2.0	74-75	3.5
44-45	2.1	76-77	3.6
46-47	2.2	78-79	3.7
48-50	2.3	80-82	3.8
51-52	2.4	83-84	3.9
53-54	2.5	85-86	4.0
55-56	2.6	87-88	4.1
57-58	2.7	89-90	4.2
59-60	2.8	91-92	4.3
61-62	2.9	93-94	4.4
63-65	3.0	95-97	4.5
66-67	3.1	98-99	4.6
68-69	3.2	≥100	4.7
70-71	3.3		

辅助治疗: 在症状发生的最初 24 小时内, 此治疗方案与肝素或血小板聚集抑制剂 (例如, 阿司匹林) 合用的安全性和有效性尚未进行充分研究。由于增加出血风险, 因此在本品治疗后的 24 小时以内应避免静脉给予肝素或使用血小板聚集抑制剂 (例如, 阿司匹林)。若给予肝素以防治其它症状 (如预防深静脉血栓发生), 则剂量不得超过 10,000 国际单位, 并由皮下注射给药。

如果患者静脉溶栓后接受了血管内取栓治疗, 应由临床医生评估获益与风险后决定是否使用抗血小板聚集或抗凝治疗。

使用说明: 配制本品使用灭菌 / 无菌注射用水, 不建议使用生理盐水或者葡萄糖溶液。加入灭菌 / 无菌注射用水后轻轻摇动至完全溶解, 不可剧烈摇晃, 否则可能产生泡沫。如果出现泡沫, 将溶液静置至泡沫消失。溶解后的本品应单次静脉推注, 在 5~10 秒完成注射。本品溶解后应立即使用, 使用后, 将剩余溶液 (若有) 丢弃。如果溶解后没有立即使用, 应避光冷藏保存在 2~8°C 并在 24 小时内使用。本品不能与其它药物混合使用, 既不能用于同一注射器, 也不能用于同一管道 (包括肝素)。

【不良反应】

与治疗急性心肌梗死相关的不良反应:

与其他溶栓药物相同, 本品临床研究中最常见的不良反应是出血, 包括颅内出血和其他少量出血不良事件, 具体数据见表 1。

表 1. 本品临床试验中的出血性不良事件

	rhTNK-tPA 16mg (n=124)	rt-PA 50mg (n=127)
颅内出血	1 (0.81%)	1 (0.79%)
少量出血不良事件:		
泌尿道出血	8 (6.45%)	6 (4.72%)
牙龈出血	6 (4.84%)	4 (3.15%)
皮下瘀斑	4 (3.22%)	4 (3.15%)
消化道出血	3 (2.42%)	5 (3.94%)
血红蛋白等红系指标下降	2 (1.61%)	3 (2.36%)
穿刺部位血肿	1 (0.81%)	4 (3.15%)
舌尖出血点	0	1 (0.79%)

当发现有潜在的大出血倾向, 尤其是颅内出血, 则应停止溶栓治疗。

过敏反应: 本品临床试验中未见到患者使用本品后出现过敏反应。

一旦发生过敏反应时, 需要给予抗过敏治疗。

其他不良事件: 下列不良事件见于临床试验应用本品的患者, 本品对其发生率的影响尚不明确。这些不良事件包括心源性休克、心力衰竭、心脏破裂和电机械分离、心室颤动以及心脏破裂, 发生率为 3.23%; 氨基转移酶、心肌酶、血脂、血糖增高以及恶心、呕吐、发热、咳嗽等, 均程度较轻。这些不良事件研究者判断绝大部分与试验药物无关, 而与基础疾病和 / 或伴随疾病、以及合并用药等相关。

美国、欧盟已批准类似产品的临床不良反应: 在一项国际多中心双盲临床试验 (ASSENT-2) 中, 使用 TNK-tPA (通用名为 Tenecteplase, 替奈普酶, 在美国的商品名为 TNKase®, 在欧盟的商品名为 Metalyse®) 与 rt-PA 治疗的患者颅内出血发生率均为 0.9%, 卒中发生率分别为 1.8%、1.7%。所有的卒中发生率, 包括颅内出血, 随年龄的增长而升高。在 ASSENT-2 的研究中, 非颅内出血性不良事件数据见表 2。

表 2. ASSENT-2 研究中的非颅内出血事件

	TNK-tPA (n=8461)	rt-PA (n=8488)	相对风险 (95%CI)
出血事件			
严重出血事件*	4.7%	5.9%	0.78 (0.69, 0.89)
小出血事件	21.8%	23.0%	0.94 (0.89, 1.00)
输血单位			
所有	4.3%	5.5%	0.77 (0.67, 0.89)
1-2	2.6%	2.6%	-
>2	1.7%	2.2%	-

注 a: 严重出血事件, 定义为需要输血的出血, 或引起血流动力学危害的出血。

使用 TNKase 治疗的患者, 其非颅内出血并要输血的发生率较低。1% 或以上的患者的主要出血类型是血肿 (1.7%) 和胃肠道出血 (1%)。1% 或以下的患者的主要出血类型是泌尿道出血, 穿刺部位出血 (包括心导管处出血), 腹膜后出血, 呼吸道出血及未特指部位出血。1% 或以上的患者的轻微出血类型是血肿 (12.3%), 泌尿道出血 (3.7%), 穿刺部位出血 (包括心导管处出血) (3.6%), 咽部出血 (3.1%), 胃肠道出血 (1.9%), 鼻出血 (1.5%), 未特指部位 (1.3%)。

过敏反应: 应用 TNKase 治疗的患者极少 (<1%) 有报道出现过敏反应 (例如, 过敏症状, 血管性水肿, 喉水肿, 皮疹, 荨麻疹)。

<0.1% 应用 TNKase 治疗的患者出现过过敏反应, 但因果关系不确定。当发生过敏反应时, 通常使用常规治疗。

其他不良反应: 下列不良反应见于临床试验应用 TNKase 治疗的患者。这些反应通常是潜在疾病的后遗症, TNKase 对其发生率的影响尚不明确。

这些不良反应包括心源性休克, 心律失常, 房室传导阻滞, 肺水肿, 心力衰竭, 心脏骤停, 周期性心肌缺血, 心肌梗死再发, 肺栓塞, 心包填塞, 心包炎, 心包积液, 二尖瓣关闭不全, 血栓形成, 栓塞和心脏电机械分离。这些事件可能会危及生命, 并可能导致死亡。恶心和 / 或呕吐, 低血压和发烧也曾有报道。

与治疗急性缺血性卒中相关的不良反应:

不良反应发生频率的总结如下: 十分常见 ≥1/10; 常见 ≥1/100 至 <1/10; 偶见 ≥1/1000 至 <1/100; 罕见 ≥1/10000 至 <1/1000; 十分罕见 <1/10000。临床研究中的不良反应如下:

出血:

十分常见 (≥1/10):	牙龈出血
常见 (≥1/100 至 <1/10):	颅内出血、泌尿道出血、尿潜血
偶见 (≥1/1000 至 <1/100):	舌出血、胃肠出血、口腔出血、上消化道出血、鼻衄、渗血、尿红细胞阳性、胃液潜血阳性、潜血、青紫、下消化道出血、黏膜与皮肤出血、咯血、出血、血肿、眼出血、耳出血

当出现潜在的大出血倾向, 尤其是颅内出血时, 需按临床治疗规范进行处理。应立即停止正在使用的抗血小板聚集药和抗凝药 (如有), 控制血压, 及时给予对症治疗, 目前应用较多的治疗方法包括止血药物 (维生素 K、凝血酶原复合物浓缩物、抗纤维蛋白溶解剂等), 如果发生严重出血, 可以考虑使用替代治疗 (例如输入新鲜冷冻血浆、全血、血小板或冷沉淀)。若颅内出血经神经外科评估, 需行外科手术 (减压开颅手术或血肿清除术), 则按照专科意见治疗。

其他不良反应

胃肠道系统疾病	
偶见:	呕吐、恶心、便秘、腹泻、腹部不适、口腔感觉减退、口腔黏膜糜烂、胃炎、胃黏膜损伤、消化性溃疡、应激性溃疡

各类神经系统疾病*	
偶见:	头痛、缺血性脑梗死、头晕、颈动脉闭塞、意识状态改变、脑水肿、脑血管闭塞、腔隙性脑梗死、三叉神经痛、神经痛、瘫痪、言语障碍

各类检查	
偶见:	尿蛋白阳性、肝酶异常、白细胞计数降低、尿酸脱氢酶升高、尿中尿胆原增加、纤维蛋白 D 一二聚体升高、肌酸磷酸激酶升高、纤维蛋白原升高、血小板计数降低、α-羟丁酸脱氢酶升高、白细胞计数升高、红细胞计数下降、脑利尿酸钠升高、尿沉渣检出、凝血时间异常、血红蛋白降低、肌红蛋白升高、血尿素升高、血同型半胱氨酸异常、血小板计数升高、血压降低、血氧饱和度降低、总蛋白降低

肾脏及泌尿系统疾病	
偶见:	肾损伤、肾脏疾病

皮肤及皮下组织类疾病	
偶见:	皮疹、黄色皮肤

心脏器官疾病	
偶见:	心律失常、心肌缺血、急性冠脉综合征、冠状动脉硬化
	上述不良反应有危及生命甚至导致死亡的风险, 需按临床诊疗规范进行诊治。

血液及淋巴系统疾病	
偶见:	贫血、高纤维蛋白原血症、凝血障碍

代谢及营养类疾病	
偶见:	高脂血症、低蛋白血症、低钾血症、高尿酸血症、低氯血症、高磷酸血症、高同型半胱氨酸血症

呼吸系统、胸及纵隔疾病	
偶见:	呼吸衰竭、咳嗽、囊性肺部疾病、缺氧

血管与淋巴管类疾病	
偶见:	高血压、锁骨下动脉窃血综合征、血管闭塞

肝胆系统疾病	
偶见:	肝功能异常、高胆红素血症

各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	
偶见:	肌无力、骨质疏松症

感染及侵袭类疾病	
偶见:	感染性肺炎、尿路感染

精神类疾病	
偶见:	躁狂、神经精神症状、睡眠障碍

眼器官疾病	
偶见:	视物模糊、视野缺损

各类损伤、中毒及操作并发症	
偶见:	脑疝

内分泌系统疾病	
偶见:	继发性甲状旁腺功能亢进症

全身性疾病及给药部位各种反应	
偶见:	发热

* 不能排除与神经系统原发疾病的进展有关

上市后经验:

由于上市后不良反应来自自发报告 (群体人数不确定), 往往不能准确评估它们的频率以及与药物暴露的因果关系。在本品批准前临床应用期间发现颅内出血、消化道出血, 严重时可能会危及生命或导致死亡。

【禁忌】

禁用于对本品或任一辅料成份过敏的患者。

由于溶栓药物与出血风险增加有关, 以下情况禁用本品:

- 活动性内出血;
- 目前或过去 6 个月中有明显的出血性疾病;
- 已知有颅内出血史或疑有颅内出血;
- 已知出血体质;
- 显著的或是近期有严重的或危险的出血;
- 中枢神经系统病变或创伤史 (如, 颅内肿瘤, 动静脉畸形或动脉瘤, 颅内、椎管内手术);
- 动脉瘤性蛛网膜下腔出血或疑有蛛网膜下腔出血;
- 有出血倾向的肿瘤;
- 严重的未得到控制的高血压;
- 细菌性心内膜炎或心包炎;
- 最近 (2 周内) 曾进行较长时间 (>2 分钟) 的心肺复苏, 分娩或非压力性血管穿刺 (如锁骨下或颈静脉穿刺);
- 急性胰腺炎、活动性消化道溃疡、动脉瘤或动脉 / 静脉畸形;
- 口服抗凝剂治疗且 INR>1.3;
- 严重的肝病, 包括肝功能衰竭、肝硬化、门静脉高压 (食管静脉曲张) 及活动性肝炎;
- 过去 3 个月内有严重的创伤或大手术。

治疗急性心肌梗死时的补充禁忌:

- 出血性卒中病史或不明原因的卒中病史;
- 过去 6 个月内缺血性卒中或短暂性脑缺血发作 (TIA) 病史, 4.5 小时内发生的缺血性脑卒中除外;
- 明确、高度怀疑或不能排除的主动脉夹层。

治疗急性缺血性卒中时的补充禁忌:

- 缺血性脑卒中症状发作已超过 4.5 小时尚未开始静脉滴注治疗或无法确知症状发作时间;
- 开始治疗前神经功能缺陷轻微或症状迅速改善;
- 经临床 (NIHSS>25) 和 / 或影像学检查评定为严重卒中;
- 卒中发作时伴随癫痫发作;
- 近 3 个月内有卒中病史;
- 急性出血倾向, 包括血小板计数低于 100×10⁹/L 或其他情况;
- 24 小时内接受过低分子肝素治疗;
- 48 小时内使用凝血酶抑制剂或 Xa 因子抑制剂, 且凝血酶时间高于实验室正常值上限;
- 有脑卒中史并伴有糖尿病;
- 血糖 <2.8mmol/L 或 >22.2mmol/L;
- 头 CT 或 MRI 提示大面积梗死 (梗死面积 >1/3 大脑中动脉供血区);
- 近 1 周内有不于易压迫止血部位的动脉穿刺;
- 主动脉弓夹层。

【注意事项】

必须有足够的监测手段才能进行溶栓 / 纤维蛋白溶解治疗。只有经过适当培训且有溶栓治疗经验的医生才能使用本品, 并且需有适当的设备来监测使用情况。建议在备有标准复苏装置和药物的地点使用本品进行治疗。

出血:

超过推荐剂量使用本品可能会增加出血风险。

本品的急性心肌梗死临床研究中, 患者伴随使用了肝素、阿司匹林和氯吡格雷。同时使用抗凝药、抗血小板聚集药可能会增加本品的出血风险。当发生严重出血时, 应立即停用抗凝药和抗血小板聚集药。可用鱼精蛋白逆转肝素的影响。对于少数使用保守治疗无效的患者, 可输注制品, 包括冷沉淀物, 新鲜冰冻血浆和血小板, 每次使用后应进行临床和实验室的再次评估。通过输注冷沉淀物达到纤维蛋白原的目标值 1g/L。抗纤维蛋白溶解剂可作为最后一种治疗选择。在本品的临床研究中, 没有同时使用本品和法华林或 GP IIb/IIIa 拮抗剂的经验。在应用本品治疗前、治疗同时或治疗后使用抗凝剂 (例如维生素 K 拮抗剂) 和血小板聚集抑制剂 (例如 GP IIb/IIIa 拮抗剂) 很可能增加出血风险。

对于急性心肌梗死适应症, 本品治疗过程可能发生新近穿刺点位的出血, 应尽量避免使用坚硬导管、肌肉注射和对患者的非必需的操作, 治疗后应尽量避免动脉和静脉穿刺。若必须进行治疗的穿刺, 最好选择上肢血管进行, 因为这一部位方便进行人工按压。按压时间需持续至少 30min, 使用加压包扎, 且穿刺部位要经常检查是否存在出血的情况。不可按压的动脉穿刺必须避免。若必须进行静脉穿刺, 则要做好重点监护工作。应该避免颈内静脉和锁骨下静脉穿刺以减少不可按压部位的出血。

对每位患者使用本品治疗时，都必须仔细权衡治疗获益和可能出现的危险，特别是以下患者：

- 近期有较小的创伤；
- 近期有胃肠道或泌尿生殖器官出血（10天内）；
- 高血压：收缩压 $\geq 180\text{mmHg}$ 和/或舒张压 $\geq 110\text{mmHg}$ ；
- 在【禁忌】中未提及的凝血障碍，如严重肾病引起的凝血障碍等；
- 妊娠；
- 糖尿病出血性视网膜病或其他出血性眼病；
- 严重感染部位的感染性血栓性静脉炎或动脉套管闭塞；
- 近期使用过 GP IIb/IIIa 拮抗剂；近期或正在口服抗凝药物，如华法林；
- 已知【禁忌】外可能导致出血的其他疾病。

治疗急性心肌梗死时的补充注意事项：

确保本品的剂量遵从【用法用量】规定。其他需特别注意的情况如下：

- 脑血管疾病；
- 左心腔有血栓的可能性高，如房颤维颤引发的二尖瓣狭窄；
- 近期进行过大手术，如 CABG（冠状动脉旁路移植手术）、分娩、活组织检查、无法压迫部位的血管穿刺、肌肉注射以及复苏的心脏按压；
- 老年患者（ >75 岁）；
- 体重 $<50\text{kg}$ 。

治疗急性缺血性卒中时的补充注意事项：

只有经过专业培训的且有经验的医师才能进行相应治疗。应确保本品的剂量遵从【用法用量】规定。

颅内出血是主要的不良事件，但是这不表明会增加整体的致死率和致死率。与其他适应症相比，本品用于急性缺血性卒中治疗时颅内出血的风险显著增加，因为出血主要发生在梗塞部位。

如果症状发生已超过 4.5 小时，则患者禁止使用本品治疗（详见【禁忌】），因为会有不良的获益/风险比值，主要基于以下情况：随着时间推移，预期的阳性治疗效果会下降；患者死亡率增加，尤其是预先经阿司匹林治疗的；症状性出血的风险增加。

其他需特别注意的情况如下：

- 轻型非致残性卒中；
- 症状迅速改善的卒中；
- 惊厥发作后出现的神经功能损害（与此卒中发生相关）；
- 颅外段颈动脉夹层；
- 近 2 周内严重外伤（未伤及头颅）；
- 近 3 个月内有心肌梗死史。

血压监测：临床经验证明应当在给药后 24 小时内应进行血压监测。如果收缩压超过 180mmHg 或舒张压高于 105mmHg，建议进行静脉内抗高血压治疗。

在有卒中史（详见【禁忌】）或其糖尿病未得到控制的患者，本品治疗的获益降低，但是这些患者仍然可以从治疗中受益。广泛性梗塞的患者其预后不良的风险很高，包括可能出现严重出血和死亡。对这些患者，应仔细权衡获益/风险比。

房颤患者应用本品治疗存在一定的风险，但仍能从治疗中获益，用药前应仔细权衡获益/风险比。

对于卒中的患者，随着其年龄、卒中严重性和入院时血糖水平的提高，以及自症状出现到接受治疗间隔时间的延长，其预后良好的可能性下降，而发生严重功能缺陷、死亡或症状性脑出血的可能性增加，与治疗本身无关。

与年轻患者相比，80 岁以上的急性缺血性卒中患者溶栓治疗后的出血风险较高，用药前应仔细权衡获益/风险比。

由于可能导致出血风险增加，在本品溶栓后的 24 小时内不得使用血小板聚集抑制剂治疗。

脑水肿：

缺血部位再灌注可诱发梗塞区域的脑水肿。

心律失常：

急性心肌梗死患者进行溶栓治疗可能会出现再灌注心律失常。这类心律失常如窦性心动过缓、加速性心室自主节律、心室过早除极、室性心动过速和通常的急性心肌梗死临床案例中所见情形并无差异，也可采用标准的抗心律失常药物进行治疗。建议同时对心动过缓和/或室性兴奋进行抗心律失常治疗。

直接 PCI：

对于急性心肌梗死患者，根据当前相关治疗指南而计划进行直接 PCI 作为再灌注治疗的患者，直接 PCI 之前不应使用本品进行溶栓治疗。

过敏 / 再次用药：

与本品给药有关的免疫-介导的过敏反应可由 rhTNK-tPA 活性物质、辅料或含有天然橡胶（乳胶衍生物）的玻璃瓶塞引起。尚未对之前已经接受过纤溶酶原激活剂包括本品治疗的患者再次使用溶栓药治疗进行过系统研究。尽管没有证据显示患者在接受一剂量本品后可持续地产生抗体，再次用药时应慎重。一旦发生过敏反应，应立即予以适当的治疗。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠和哺乳期妇女使用本品的经验非常有限，应慎重权衡利弊。

孕妇用药：孕妇用药没有充足的和对照的研究。孕妇使用本品，应慎重权衡利弊。

哺乳期妇女用药：不能确定本品是否会随母乳分泌。哺乳期妇女使用本品时应慎重。

【儿童用药】

18 岁以下患者使用本品的安全性和有效性尚未建立。

【老年用药】

本品如同其他所有溶栓剂，老年患者颅内出血危险增加，用药前应慎重权衡利弊。

国外文献资料显示，在一项急性心肌梗死适应症的随机双盲试验（ASSENT-2）中，接受 TNKase 治疗的患者共 8458 例，其中，年龄小于 65 岁者 4958 例（59%），年龄在 65 岁和 74 岁之间者 2256 例（27%），年龄大于 75 岁者 1244 例（15%），各年龄组患者的严重不良事件发生率见表 3。

表 3. ASSENT-2 研究中各年龄组患者的严重不良事件发生率

	30 天死亡率	脑出血率	卒中发生率	大出血发生率
65 岁以下 (59%)	2.5%	0.4%	1%	3.1%
65-74 岁 (27%)	8.5%	1.6%	2.9%	6.4%
75 岁及以上 (15%)	16.2%	1.7%	3%	7.7%

大出血，定义为需要输血的出血或引起血流动力学危害的出血。

对于老年患者，应用本品可减少死亡率，但应仔细权衡包括出血在内的不良事件增加的风险。

【药物相互作用】

尚未进行本品与其他药物的相互作用研究。

在应用本品治疗前、治疗同时或治疗后使用抗凝药（例如维生素 K 拮抗剂）和抗血小板聚集药（例如 GP IIb/IIIa 拮抗剂）很可能增加出血风险。

【药物过量】

本品对纤维蛋白具有高度特异性，但过量后仍可能出现纤维蛋白原及其它凝血因子减少。大多数情况下，停用本品治疗后，生理性再生足以补充这些因子。如果发生严重出血，可以考虑使用替代治疗（例如输入血浆、或新鲜全血、或血小板），如有必要可使用合成的抗纤维蛋白溶解剂。

【临床药理】

健康受试者单剂量静脉注射注射用重组人 TNK 组织型纤溶酶原激活剂，达峰浓度 C_{max} 、血药浓度和 AUC 与给药剂量之间存在明显的线性关系，消除半衰期 $t_{1/2}$ 约 147-224min，清除率不随剂量改变，具有线性动力学特征。表现分布容积为 3000-4000ml，说明该药物只分布在血液中，主要由肝脏代谢。

国外文献资料显示，在急性心肌梗死患者的治疗中，TNKase 通过单剂静脉注射给药后，血浆中的分布表现为两个阶段。其在血浆中被清除的初始半衰期为 20-24min，终末半衰期为 90-130min。104 名患者使用该药物，其中 99 人的平均血浆清除率在 99-119mL/min 之间。药物的初始分布情况与患者的体重相关并与血浆体积接近。肝代谢是 TNKase 的主要清除机制。

【临床试验】

1. 急性心肌梗死

在一项随机、盲法（入组设盲及中心评价者设盲）、平行、阳性药物对照的多中心临床试验研究中，以年龄 18-70 岁、发病 12 小时内的 ST 段抬高型急性心肌梗死患者为研究对象，对注射用重组人 TNK 组织型纤溶酶原激活剂用于 ST 段抬高型急性心肌梗死患者的临床安全性与有效性进行评价。

给药方案：本品为 16mg 单次弹丸式静脉注射给药，5-10 秒完成注射。

对照药：注射用重组人组织纤维蛋白溶酶原激活剂（Recombinant Human Tissue Plasminogen Activator for Injection, rt-PA），给药剂量 50mg，先匀速静注 8mg，剩余 42mg 在 90 分钟内持续静脉泵入完毕。

伴随用药及用法：

肝素：静脉和皮下肝素治疗，溶栓前于静脉注射肝素冲击量 70IU/kg（总量不超过 5000IU），溶栓后（15 分钟内）开始持续静脉泵入肝素 1000IU/小时，共 24 小时，使 APTT 维持在 50-70 秒，若剂量增至 1200 IU/小时 APTT 仍不能达标，则不再增加肝素剂量。溶栓 24 小时后改为皮下注射低分子肝素，按 1mg/kg 剂量，剂量个体化，每日 12 小时一次，连续 3-5 天。行补救性 PCT 者一般于术后停止泵入静脉肝素，4 小时后移除动脉鞘管（APTT <50 秒），改为皮下注射低分子肝素，按 1mg/kg 剂量，剂量个体化，每 12 小时一次，连续 3-5 天。

阿司匹林和氯吡格雷：溶栓前先用肠溶阿司匹林 300mg 负荷剂量，然后 100-300mg/日 3-5 天后改为 100mg/日，长期服用。合并使用氯吡格雷：溶栓前先用口服负荷剂量 300mg，次日起 75mg/日持续 1-6 个月。

试验结果：

共有 251 例患者进入本试验研究，试验组（rhTNK-tPA 组）、对照组（rt-PA）分别为 124 例、127 例。两组分别有 93 例、89 例患者在溶栓后 90 分钟进行冠状动脉造影检查以评价冠状动脉再通情况。

有效性：

对发病 12 小时内的 ST 段抬高型急性心肌梗死患者弹丸静脉注射 16mg rhTNK-tPA，经 90 分钟冠状动脉造影评价，梗死相关血管恢复血流的情况见表 4。

表 4. 本品临床试验中冠脉造影患者梗死相关血管恢复血流的情况

	rhTNK-tPA 16mg (n=93)	rt-PA 50mg (n=89)	成功率差值 [95% CI]
TIMI 2-3 级血流者	82.80%	67.42%	14.95 [3.15,28.71]
TIMI 3 级血流者	65.59%	53.93%	14.47 [1.09,31.11]

溶栓治疗后，rhTNK-tPA 组与 rt-PA 组比较，30 天死亡率（%）分别为 3.23% 和 4.72%，两组间没有差异（ $p>0.05$ ）。30 天内再梗死分别为 1.61% 和 2.36%、心肌缺血复发分别为 0.81% 和 0.79%、靶血管重建术分别为 24.19% 和 16.54%、其他并发症（休克、心脏破裂、脑卒中、心力衰竭等）等终点事件发生率亦无差异（ $p>0.05$ ）。

安全性：

弹丸式静脉注射 16mg/次 rhTNK-tPA 治疗 ST 段抬高型急性心肌梗死患者的安全性良好，与 rt-PA 组比较，严重出血（颅内出血）发生率分别为 0.81% 和 0.79%，未发生其它严重出血事件，少量出血事件发生率分别为 29.84% 和 31.45%。两组均未发生过敏事件。

表 5. 本品临床试验中与试验药物相关的出血性不良反应

	rhTNK-tPA 16mg (n=124)	rt-PA 50mg (n=127)
颅内出血	1 (0.81%)	1 (0.79%)
少量出血不良事件：		
泌尿道出血	8 (6.45%)	6 (4.72%)
牙龈出血	6 (4.84%)	4 (3.15%)
皮下瘀斑	4 (3.22%)	4 (3.15%)
消化道出血	3 (2.42%)	5 (3.94%)
血红蛋白等红系指标下降	2 (1.61%)	3 (2.36%)
穿刺部位血肿	1 (0.81%)	4 (3.15%)
舌尖出血点	0	1 (0.79%)

此外，试验中的严重非出血性不良事件，包括心源性休克、心力衰竭、心脏破裂和电机械分离、心室颤动以及心脏破裂，rhTNK-tPA 组、rt-PA 组的发生率分别为 3.23%、3.94%；非严重的非出血性不良事件，包括转氨酶、心肌酶、血脂、血糖增高以及恶心、呕吐、发热、咳嗽等，均程度较轻。以上不良事件研究者判断绝大部分与试验药物无关，而与基础疾病和/或伴随疾病、以及合并用药等相关。

2. 急性缺血性卒中

一项多中心、前瞻性、中央随机、开放性、终点盲法、阳性药平行对照、非劣效 III 期临床试验，对比了 rhTNK-tPA（0.25mg/kg）与 rt-PA（0.9mg/kg）治疗急性缺血性卒中（发病 $<4.5\text{h}$ ）的疗效。入组发病 4.5h 内的急性缺血性卒中患者 1430 例，按 1:1 中央化随机到试验组和对照组，试验组为 rhTNK-tPA 0.25mg/kg 单次弹丸式静脉注射给药（最高剂量不超过 25mg），对照组为 rt-PA 0.9mg/kg（取 10% 静脉推注，90% 于 1h 内静脉滴注）。主要疗效指标为第 90 \pm 7 天 mRS 评分 0-1 分患者比例，次要疗效评价指标包括 90 \pm 7 天 mRS 评分 0-2 分患者比例、mRS 等级分布，24 \pm 2h、7 \pm 1d 或出院前（以先发生为准）NIHSS 评分 0-1 分或 NIHSS 评分较基线改善 NIHSS ≥ 4 分患者比例等。

共入组 1430 例患者，其中试验组 705 例、对照组 696 例完成研究。PPS 集 1328 例受试者，试验组 676 例，对照组 652 例。组间人口统计学特征相似，疾病基线特征基本具有可比性。

在 PPS 分析集人群中，试验组和对照组的主要疗效指标第 90 \pm 7 天 mRS 评分 0-1 分患者比例分别为 62.7%（421/671）和 59.2%（380/642）；基于预设的分析标准对缺失数据进行多重填补后的数据，两组分别为 63.0% 和 59.1%，两组有效率比值为 1.067（95%CI: 0.9775, 1.1636），95%CI 下限大于非劣效界值 0.937，rhTNK-tPA 在疗效上非劣于 rt-PA。

在安全性分析集人群中，试验组和对照组 90 天内总体死亡率分别为 6.5%（46/711）、5.0%（35/706）。其他的重要出血事件情况见下表。

表 6. 急性缺血性卒中临床试验的重要出血事件（安全性分析集，SS）

	rhTNK-tPA 0.25 mg/kg (n=711)	rt-PA 0.9 mg/kg (n=706)
36 小时内症状性颅内出血发生率（按照 ECASSIII 定义）	2.1% (15/711)	1.8% (13/706)
90 天内症状性颅内出血发生率（按照 ECASSIII 定义）	2.4% (17/711)	2.1% (15/706)
90 天内 PH2 型颅内出血发生率（按照 SITS 标准）	1.4% (10/711)	0.4% (3/706)
90 天内任何颅内出血发生率	6.2% (44/711)	7.1% (50/706)
90 天内其他部位的明显出血事件发生率（按照 GUSTO 出血定义）	0.7% (5/711)	0.7% (5/706)

【药理毒理】

药理作用

注射用重组人组织型纤溶酶原激活剂 TNK 突变体（rhTNK-tPA）的活性成份是一种糖蛋白，可直接激活纤溶酶原转化为纤溶酶。当静脉给药时，其在循环系统中表现出相对非活性状态，与纤维蛋白结合后被激活，诱导纤溶酶原转化为纤溶酶，导致纤维蛋白降解和血块溶解。

毒理研究

遗传毒性：

Ames 试验、中国仓鼠肺细胞（CHL）染色体畸变试验结果为阴性，小鼠骨髓微核试验结果为阴性。

生殖毒性：

妊娠小鼠静脉注射 rhTNK-tPA，24/72mg/kg 剂量组胎仔皮肤出血点及出血斑增多，72mg/kg 剂量组可见胎仔膀胱出血。未见对生长发育指标的明显影响。妊娠家兔重复静脉注射 TNKase 剂量为 0.5、1.5 和 5.0 mg/kg/天，可见家兔阴道出血死亡，胚胎继发性死亡，未见胚胎生长发育的明显异常。妊娠家兔单次静脉注射 TNKase，对母体和胎仔作用的无毒性反应剂量（NOEL）为 5mg/kg，约为人体剂量相应暴露量（基于 AUC）的 7 倍。

【贮藏】

25℃ 以下，避光保存

【包装】

本品直接接触药品的包装材料：10ml 注射剂瓶，10ml 注射剂瓶冻干胶塞。

包装规格：1 支 / 盒。

【有效期】

36 个月。

【执行标准】

YBS00012021

【批准文号】

国药准字 S20150001

【上市许可持有人】

名称：石药集团明复乐药业（广州）有限公司

注册地址：广州经济技术开发区金峰园路 1 号

邮政编码：510530

电话号码：020-82209991/2

传真号码：020-82215298

网址：http://www.recomgenbio.com/

【生产企业】

企业名称：石药集团明复乐药业（广州）有限公司

生产地址：广州经济技术开发区金峰园路 1 号

邮政编码：510530

电话号码：020-82209991/2

传真号码：020-82215298

网址：http://www.recomgenbio.com/