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

Recomgen
铭康生物

铭复乐®
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：铭复乐®
英文名称：Recombinant Human TNK Tissue-type Plasminogen Activator for Injection (rhTNK-tPA)
汉语拼音：Zhusheyong Chongzu Ren TNK Zuzhixing Xianrong meiyuan jihuo ji

【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。

【规格】
1.0×10⁷IU /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。应当在急性心肌梗死的临床症状发生后尽早开始给予本品治疗。
用于引投指高型急性心肌梗死的溶栓治疗，单次给药16毫克。将16毫克rhTNK-tPA（1支）用3毫升无菌注射用水溶解后，静脉推注给药，在5～10秒完成注射。
注意：加入无菌注射用水后轻轻摇动至完全溶解，不可剧烈摇荡，以免rhTNK-tPA溶液产生泡沫，降低疗效。溶解后的本品应单次静脉推注，其注射时间应超过5秒。本品溶解后应立即使用。如果没有立即使用，应避光冲藏保存在2～8℃并在24小时内使用。
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。

【不良反应】
本品临床试验中的不良事件；
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、血胆、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[a]	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，穿刺部位处出血（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%），穿刺部位处出血（包括心导管处出血）（3.0%），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，喷水肿，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，脉水肿，心力衰竭，心脏猝停，周期性心肌缺血，心肌梗死再复发，心脏破裂，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。

【禁忌】
禁用于对本品任何成份有过敏史的患者。
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；
- 脑血管意外病史；
- 2个月内颅内、椎管内手术或创伤；近期头部创伤；
- 颅内肿瘤、动静脉畸形或动脉瘤；
- 已知出血体质；
- 严重的未得到控制的高血压；
- 目前或过去6个月中有明显的出血性疾病；
- 在过去2个月内有大手术、实质器官活检，或严重创伤（包括与本次急性心肌梗死相关的任何创伤）；
- 最近（2周内）曾进行较长时间（>2分钟）的心肺复苏；
- 急性胰腺炎；
- 活动性消化道溃疡；
- 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；
- 动脉瘤性蛛网膜下腔出血或疑有蛛网膜下腔出血。

【注意事项】
如同其他所有溶栓剂，老年患者颅内出血危险增加，应慎重权衡利弊。
超过推荐剂量使用本品可能会增加出血风险。
本品的临床研究中，患者伴随使用了肝素、阿司匹林和氯吡格雷。
同时使用肝素、抗血小板药物可能会增加本品的出血风险。当发生严重出血时，应立即停用肝素和抗血小板药物。可用鱼精蛋白逆转肝素的影响。
在本品的临床研究中，没有同时使用本品和华法令或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。
本品治疗过程可能发生新近穿刺位点的出血。本品治疗过程应尽量避免使用坚硬导管、肌内注射和对病人的非必需的操作。
本品治疗后，动脉和静脉穿刺应最小化。若必须进行动脉穿刺，则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30 min，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。
本品治疗后，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收益和可能出现的危险。
在下列情形中，本品治疗风险将会增加，应慎重权衡使用利弊；
- 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、肌内注射以及复苏的心脏按压
- 脑血管疾病
- 近期有胃肠道或泌尿生殖器官出血（10天内）
- 近期有创伤
- 肌内注射（2天内）
- 高血压：收缩压≥180mmHg和/或舒张压≥110mmHg
- 左心腔有血栓的可能性高，如房纤维颤动引发的二尖瓣狭窄
- 急性心包炎
- 亚急性细菌性心内膜炎
- 凝血障碍，包括由严重肝病或肾病引起的凝血障碍
- 严重肝功能障碍，包括肝功能衰竭、肝硬变、门静脉高压（食管静脉曲张）及活动性肝炎
- 动脉瘤或已知的动脉/静脉畸形
- 具有高出血风险的肿瘤
- 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静脉血管闭塞
- 老年患者（>75岁）
- 体重<50kg
- 近期或正在口服抗凝血药，如华法令
- 近期使用GP IIb/IIIa拮抗剂
- 任何其他有严重危害的出血或因其部位而特别难以处理的出血
- 已知可能导致出血的其他疾病
- 瘤呆

心律失常：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：根据当前相关治疗指南由计划进行直接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。

再次用药：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，再次用药时应该慎重。一旦发生过敏反应，应予以适当的治疗。

【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】
儿童和青少年使用本品的安全性和有效性尚未建立。

【老年用药】
如同其他所有溶栓剂，老年患者颅内出血危险增加，应慎重权衡利弊。
国外文献资料显示，在一项国际性的随机双盲试验（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。

【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。

【配伍禁忌】
配制本品使用无菌注射用水，不建议使用生理盐水或者葡萄糖溶液。
本品不能与其它药物混合使用，既不能用于同一注射器，也不能用于同一管线（包括肝素）。

【临床试验】
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9mg，剧余42mg在90分钟内持续静脉滴入完毕。
伴随用药及用法：
肝素：静脉和皮下肝素治疗，溶栓前予静脉注射肝素冲击量70IU/kg（总量不超过 5000IU ），溶栓后（15分钟内）开始持续静脉滴入肝素1000IU/小时，共24小时，使APTT维持在50～70秒，若剂量增至1200IU/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12小时一次，连续3～5 天。行补救性PCI者一般于术后停止泵入静脉肝素，4小时后按除动脉鞘管（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：溶栓前先服用肠溶阿司匹林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、血胆、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。

【药理毒理】
药理作用
注射用重组人TNK组织型纤溶酶原激活剂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、中国仓鼠卵细胞（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剂量组可见胎仔腭裂出血。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、1、5和5.0 mg/kg/天，可见家兔因退出致死二、胚胎微发死亡，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（NOEAL）为5mg/kg（约为人体给药剂量的8～10倍）。

【药代动力学】
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。表观分布容积为 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通过弹丸静脉注射给药后，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99～119 mL/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。

【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】
24个月。

【执行标准】
YBS00012021

【批准文号】
国药准字S20150001

【药品上市许可持有人】
企业名称：广州铭康生物工程有限公司
注册地址：广州经济技术开发区金峰园路1号
【生产企业】
企业名称：广州铭康生物工程有限公司
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

输出信息：正面

输出信息：反面