

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>11-5405</u> , 04.06.09
Одобрено: <u>4/27.05.2009</u>

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАЕСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ

Стрептазе

Streptase®

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество: стрептокиназа, получена от филтрат на култура от β -хемолитични стрептококи от група С на Лансфилд. Представява бял прах и съдържа стабилизатори.

1 флакон от Стрептазе 1 500 000 IU с 147 и 192 mg сухо вещество съдържа активно вещество стрептокиназа 1 500 000 IU.

За помощни вещества виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор за интравенозно или интраартериално приложение след разтваряне с физиологичен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Системно приложение

- Остър трансмурален миокарден инфаркт (с давност до 12 часа) с персистираща елевация на ST сегмента или пресен ляв бедрен блок;
- Дълбоки венозни тромбози (с давност до 14 дни);
- Остър масивен белодробен емболизъм;
- Остри и подостри тромбози на периферни артерии;
- Хронични обтуриращи артериални заболявания (с давност до 6 седмици);
- Обтурация на централна вена или артерия на ретината (артериална обтурация с давност до 6-8 часа, венозна обтурация с давност до 10 дни);

Локално приложение

- Остър миокарден инфаркт за възстановяване проходимостта на коронарните съдове (с давност до 12 часа);
- Остри, подостри и хронични тромбози както и при емболия на периферните венозни и артериални съдове;

Забележка: Няма становище за резултата от терапията, който може да се постигне, при прилагане след сроковете отбелязани по-горе.

4.2 Дозировка и начин на приложение

4.2.1. Дозировка

Забележка: Когато е необходима тромболитична терапия и е налице повишена концентрация на антитела срещу стрептокиназа или когато е провеждана терапия със стрептокиназа (преди



повече от 5 дни и по-малко от една година), трябва да се използват хомоложни фибринолитици. Виж също точка 4.4.

Остър трансмурален миокарден инфаркт с персистираща елевация на ST сегмента или пресен ляв бедрен блок:

Системно приложение

При краткосрочна тромболиза за лечение на остър миокарден инфаркт 1 500 000 IU Стрептазе се прилагат за 60 min.

Локално приложение

При пациенти с остър миокарден инфаркт се прилага интракоронарно струйно средно 20 000 IU Стрептазе с поддържаща доза между 2 000 IU и 4 000 IU на минута, в продължение на 30 до 90 min.

Остри, подостри или хронични тромбози/емболии на периферни венозни или артериални съдове или хронични обтуриращи артериални заболявания:

Системно приложение

За краткосрочна тромболиза при възрастни с периферни венозни или артериални съдови обструкции/емболии се прилага начална доза от 250 000 IU Стрептазе за 30 min, последвано от поддържаща доза 1 500 000 IU на час, максимум 6 часа. Шест часовата инфузия със Стрептазе може да се повтори на следващия ден, в зависимост от терапевтичния успех на лизирането. Все пак повторният курс не трябва да се провежда по-късно от 5 дни след първия.

Като алтернатива на краткосрочната тромболиза при периферни обтуриации може да се обсъди продължителна тромболиза. Началната доза от 250 000 IU се прилага за 30 min., последвана от поддържаща доза от 100 000 IU за час. Продължителността на терапията се определя от локализацията и големината на обтурацията. При периферни съдови обтуриации максималната продължителност е 5 дни.

Локално приложение

При пациенти с остра, подостра и хронична периферна тромбоза и емболия се прилагат от 1 000 IU до 2 000 IU Стрептазе на интервали от 3 до 5 минути. Продължителността на прилагането зависи от дължината и локализацията на съдовата обтурация, и е не повече от 3 часа при обща доза максимум 120 000 IU Стрептазе.

Перкутанната транслуминална ангиопластика може да се провежда едновременно, ако е необходимо.

Обтурация на централни ретинални артерии или вени:

Системно приложение

В случаите на тромбоза на централен ретинален съд, лизирането на артериална обтурация трябва да се ограничи до 24 часа, а на венозна обтурация максимум до 72 часа. Ако продължаването на тромбозата е показно поради масивността на обтурацията, лечението трябва да се прекъсне за 1 ден, след което да се приложи хомоложен фибринолитик.

Дозирание при новородени, кърмачета и деца

За сега няма достатъчен опит при лечението на деца със Стрептазе. Ползата от лечението трябва да бъде оценена спрямо потенциалните рискове, които могат да доведат до тежки животовастрашаващи състояния.



Контрол на терапията

Системно приложение

В случаите на краткосрочна тромболиза, продължаваща над 6 часа, трябва да се прилага хепарин по време на, или непосредствено след инфузията със Стрептазе, когато протромбиновото време (ТТ) или парциалното тромбoplastиново време (аРТТ) е до два пъти или респективно 1,5 пъти от нормалното контролно ниво. ТТ или аРТТ трябва да се удължат 2 до 4 пъти, или съответно 1,5 до 2,5 пъти от нормалното ниво, за да се осигури достатъчна протекция срещу тромбози.

Ако инфузията със Стрептазе не се повтори, хепариновата терапия се назначава едновременно с орални антикоагуланти (виж последващо лечение).

Дългосрочната тромболиза се контролира чрез протромбиновото време. Целта е удължаване на ТТ 2 до 4 пъти, което се счита като достатъчна антикоагулантна протекция. Все пак прилагане на хепарин може да се наложи от 16 час на лечението. Ако протромбиновото време след 16 час е все още удължено повече от 4 пъти от нормалното ниво, поддържащата доза на Стрептазе трябва да се удвои за няколко часа, докато протромбиновото време намалее.

Локално приложение

Както обичайно при ангиография се назначава хепарин - ако е необходимо преди ангиографията като защита от катетър индуцирани тромбози. Успеха на терапията може да се определи чрез ангиография. При достатъчен кръвен ток повече от 15 минути терапията се приема за успешна и може да се прекрати.

Последващо лечение

След всеки курс на терапия със Стрептокиназа, като превенция на ретромбози, може да се приложи последваща терапия с антикоагуланти или инхибитори на тромбоцитната агрегация. При хепаринова терапия, в частност, трябва да се има предвид повишеният риск от хеморагии. Хепариновата терапия се контролира индивидуално чрез протромбиновото време или аРТТ. Цели се удължаване на протромбиновото време от 2 до 4 пъти, а на аРТТ от 1,5 до 2,5 пъти. За продължителна профилактика могат да се приложат орални антикоагуланти, например кумаринови деривати или инхибитори на тромбоцитната агрегация.

4.2.2 Начин на приложение

Стрептазе се прилага интравенозно или интратернално.

Продължителността на терапията зависи от естеството и големината на съдовата обтурацията, и се определя съгласно показанията (виж точка 4.2 Дозирание).

Разтваряне и последващо разреждане: виж точка 6.6 Инструкции за употреба и начин на разтваряне

4.3 Противопоказания

Стрептазе не трябва да се използва при случаите на тежки алергични реакции към продукта.



Поради повишаване на риска от хеморагии след тромболитична терапия Стрептазе не трябва да се прилага при следните случаи:

- Съществуващи или предишни вътрешни кръвоизливи;
- Всички форми на подтисната кръвна коагулация, в частност спонтанна тромболиза и нарушения на кръвосъсирването (коагулопатии);
- Пресен мозъчносъдов инсулт, интракраниална или интраспинална хирургия;
- Интракраниална неоплазия;
- Прясна травма на главата;
- Артериовенозна малформация или аневризма;
- Диагностицирана неоплазия с риск от хеморагия;
- Остър панкреатит;
- Неконтролирана хипертония със систолично налягане над 200 mm Hg и/или диастолично налягане над 100 mm Hg или хипертонична ретинопатия III/IV степен;
- Прясна инплантация на съдова протеза;
- Едновременно лечение с орални антикоагуланти (INR>1,3);
- Тежки бъбречни или чернодробни нарушения;
- Ендокардит или перикардит, изолирани случаи на перикардит, диагностицирани като миокарден инфаркт и лекувани със Стрептазе са имали като резултат перикардни изливи, включително тампонада;
- Хеморагична диетеза;
- Скорошна голяма операция (от 6 до 10 постоперативен ден в зависимост от величината на опартивната намеса);
- Инвазивни процедури, вкл. пресна органна биопсия, скорошен (травматичен) външен сърдечен масаж;

Локално приложение

При локално приложение също са възможни системни ефекти. Поради това противопоказанията посочени по-горе също се отнасят за локално приложение.

4.4 Специални предупреждения и специални препоръки за употреба

Индивидуална оценка риск/полза:

Рискът от терапията в случаите на животозастрашаващи тромбоемболични инциденти, в частност кръвоизливи, трябва да се прецени срещу евентуалната полза, в случаите на:

- Скорошен тежък кръвоизлив от гастроинтестиналния тракт, вкл. активна пептична язва;
- Риск от значителен локален кръвоизлив, вкл. случаите на асцендентна аортография;
- Скорошна травма или кардиоваскуларна ресусцитация;
- Инвазивни процедури, вкл. скорошна интубация;
- Пунктиране на некомпресиращи се съдове, интрамускулни инжекции;
- Скорошно раждане или аборт;
- Заболявания на урогениталния тракт със съществуващи или потенциални източници на кръвене (постоянен мехурен катетер);
- Диагностицирани септични тромботични заболявания;
- Значителни атеросклеротични съдови дегенерации, мозъчносъдови заболявания;
- Кавернозни белодробни заболявания (вкл. открита туберкулоза) или изразен бронхит;
- Митрална клапни дефекти или предсърдно мъждене;



- Ендокардит или перикардит, изолирани случаи на перикардит, диагностирани като миокарден инфаркт и лекувани със Стрептазе са имали като резултат перикардни изливи, включително тампонада.

При локално приложение също са възможни ситемни ефекти. Поради това специалните предупреждения посочени по-горе също се отнасят за локално приложение.

Антистрептокиназни антитела

Поради увеличената вероятност от прояви на резистентност, дължащи се на антистрептокиназни антитела, Стрептазе или стрептокиназа съдържащи продукти може да не бъдат ефективни, ако се прилагат повече от 5 дни, и особено между 5-ия ден и 12-ия месец, след първоначалното лечение;

Също така ефектът може да се намали при пациенти с прекарани стрептококови инфекции като стрептококови фарингити, остър ревматизъм, остър гломерулонефрит.

Инфузионна скорост и кортикостероидна профилактика:

Понякога в началото на терапията са наблюдавани спадане на артериалното налягане, тахикардия или брадикардия (в единични случаи стигащи до шок). Поради това в началото на терапията инфузията трябва да се провежда бавно. Освен това профилактично могат да се приложат кортикостероиди.

Предшестващо лечение с хепарин или кумаринови деривати:

Ако пациентите са под активна хепаринизация, преди началото на тромболитичната терапия хепарина трябва да се неутрализира с прилагане на протамин сулфат. Протромбиновото време не трябва да бъде повишено повече от два пъти от контролното ниво преди старта на тромболитичната терапия. При пациенти лекувани с кумаринови деривати, INR (Международен нормален индекс) трябва да бъде по-малко от 1,3 преди старта на инфузията със стрептокиназа.

Едновременно лечение с ацетилсалицилова киселина

Върху преживяемостта на пациенти със суспектен миокарден инфаркт се наблюдава позитивен, взаимно потенциращ се ефект на ацетилсалициловата киселина и стрептокиназата. Прилагането на ацетилсалициловата киселина трябва да започне преди стрептокиназната терапия и да продължи един месец.

Артериална пункция:

Ако по време на интравенозното лечение се наложи артериална пункция се предпочитат съдовете на горния крайник. След пункцията, в продължение на поне 30 min трябва да се приложи компресия, като се наложи компресираща превръзка и пункционното място трябва да се проверява редовно за данни за кървене.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременно или предшестващо лечение с антикоагуланти (лекарства и инхибитори на коагулацията, вкл. хепарин) или субстанции въздействащи върху тромбоцитното формиране



или функция (вкл. инхибитори на тромбоцитната агрегация, декстран) могат да увеличат опасността от хеморагии.

Преди започване на продължително системно лизиране на дълбоки венозни тромбози и артериални обтуриации със стрептокиназа, ефектите на лекарствата въздействащи върху тромбоцитното формиране или функция, трябва да бъдат отстранени. Виж също точка 4.4. Специални предупреждения и специални препоръки за употреба.

4.6 Бременност и кърмене

Поради риска за плода Стрептазе трябва да се прилага по време на бременност само след внимателна оценка на съотношението риск/полза. През първите 18 седмици от бременността прилагането на стрептокиназа трябва да се ограничи само до витални индикации.

Информацията относно използването на Стрептазе по време на кърмене не е достатъчна.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са установени

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следващите нежелани лекарствени реакции се базират на опита от клиничните изследвания и опита от приложението на продукта. Използва се следният стандарт за честота:

Много чести	> 1/10
Чести	> 1/100 и < 1/10
Нечести	> 1/1000 и < 1/100
Редки	> 1/10 000 и < 1/1000
Много редки	< 1/10 000 (вкл. докладвани единични случаи)

Кръвни нарушения

- Чести: Хеморагии на инжекционното място и екхимози. Гастроинтестинални и урогенитални кръвотечения, епистаксис;
- Нечести: Мозъчни кръвоизливи с техните усложнения и възможен фатален изход, ретинални хеморагии, тежки хеморагии (дори с фатален изход), включващи черnodоробни хеморагии, ретроперитонеално кървене, руптура на слезката. Често се налагат хемотрансфузии.
- Редки: Хеморагии в перикарда, включително миокардна руптура, по време на тромболитичната терапия на остър миокарден инфаркт;

При значителни хеморагични усложнения терапията със Стрептазе се прекратява и се прилага протеазен инхибитор, напр. аprotинин в следните дози: началната доза 500 000 KIU, ако е необходимо може да се повиши до 1 000 000 KIU, последвано от 50 000 KIU на час чрез венозна инфузия, до спиране на хеморагиите. В допълнение се препоръчва комбинация със синтетични антифибринолитици. Ако е необходимо може да се приложат и коагулационни фактори. Допълнителното приложение на синтетични антифибринолитици е докладвано като ефикасно при единични случаи на епизоди на кървене.

Нарушения на имунната система



- Много чести: Развитие на антистрептокиназни антитела (виж също точка 4.4 специални предупреждения и специални препоръки за употреба);
- Чести: Алергично-анафилактични, с обрив, зачервяване, сърбеж, уртикария, ангионеврогенен едем, диспнея, бронхоспазъм или хипотензия;
- Редки: Късни алергични реакции като серумна болест, артрит, васкулит, нефрит и невроалергични симптоми (по тиневропатия, вкл. синдрома на Guillain Barre), тежки алергични реакции достигащи до шок, включително респираторен арест;

Леки и средно тежки алергични реакции може да се овладеят с комбинирана антихистаминова и/или кортикостероидна терапия. При тежки алергични/анафилактични реакции приложението на Стрептазе трябва да се преустанови незабавно и да бъде предприето подходящо лечение. Необходимо е да се следват съвременните стандарти за лечение на шок. Литичната терапия трябва да продължи с хомоложни фибринолитици;

Нарушения на нервната система

- Нечести: Неврологични симптоми (вкл. замаяност, обърканост, парализи, хемипарези, възбуда или гърч) в контекста на мозъчни кръвоизливи или кардиоваскуларни нарушения с хипоперфузия на мозъка;

Сърдечни усложнения и съдови разстройства

- Чести: В началото на лечението спадане на кръвното налягане, тахикардия или брадикардия (виж също точка 4.4 Инфузионна скорост и кортикостероидна профилактика);
- Редки: Емболия от холестеролови кристали;

При провеждането на фибринолитична терапия със Стрептазе при пациенти с миокарден инфаркт, са докладвани следните прояви, като усложнения на миокардния инфаркт и/или синдрома на реперфузия:

- Много чести: Хипотензия, ритъмни и проводни нарушения, исхемия;
- Чести: Рекурентна исхемия, сърдечна недостатъчност, реинфаркт, кардиогенен шок, перикардит, белодробен оток;
- Нечести: Сърдечен арест (водещ до респираторен арест), митрална инсуфициенция, перикарден излив, сърдечна тампонада, миокардна руптура, белодробен или приферен емболизъм;

Сърдечносъдовите усложнения може да бъдат животозастрашаващи и да доведат до смърт.

По време на локална лиза в периферна артерия може да се очаква дистален емболизъм.

Респираторни нарушения

- Редки: Не кардиогенен белодробен оток след интракоронарна тромболитична терапия при пациенти с обширен миокарден инфаркт;

Гастроинтестинални нарушения

- Чести: Гадене, диария, болка в епигастриума и повръщане;

Общи нарушения

- Чести: Главоболие и болки в гърба, мускулни болки, студени тръпки и повишаване на телесната температура, както и астения/нереположение;



Лабораторни изследвания

- Чести: Преходно повишаване на серумните трансаминази както и на билирубина;

4.9 Предозиране

Не е известно. Виж също точка 5.1 Фармакодинамика.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични данни

5.1.1 Фармакотерапевтична група

Антитромботични агенти. Ензими.
Streptokinase (Fibrinolytics)
АТС код: B01AD01

5.1.2 Фармакодинамика

Активирането на ендогенната фибринолитична система е инициирано от формирането на комплекса стрептокиназа/плазминоген.

Формираните комплекси притежават активиращи способности и трансформират плазминогена в протеолитично и фибринолитично активен плазмин. По голямата част от плазминогена се свързва в този активиращ комплекс, а по-малката част се трансформира в ензимно активна форма. Поради това високите дози стрептокиназа се асоциират с по-малък риск от кървене.

След интравенозно или интратернално приложение и неутрализиране на индивидуалния титър антистрептокиназни антитела, стрептокиназата незабавно предизвиква системно или локално активиране на фибринолитичната система.

5.2 Фармакокинетични данни

Поради високия афинитет и високата скорост на реакцията между стрептокиназата и антистрептокиназните антитела, които възможно присъстват в кръвта на пациента, малко количество от стрептокиназата се елиминира от кръвта с елиминационен полуживот 18 минути. Елиминационният полуживот на стрептокиназата, базиран на активната фракция, е 80 минути.

Основната част от стрептокиназата се разгражда до пептиди и се елиминира през бъбреците.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няколко проучвания при различни видове лабораторни животни показват липса на остър токсичен ефект при прилагане на многократно увеличена човешка доза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Човешки албумин, натриев-L-хидроген глютамат монохидрат, полигелин.

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

За по-нататъшно разреждане на вече разреден разтвор се препоръчва ползването на специални инфузионни разтвори. Виж също точка 6.6 Инструкции за употреба.

6.3 Срок на съхранение

Стрептазе има срок на годност 36 месеца. След разреждането със стерилен физиологичен разтвор, физико-химична стабилност се демонстрира за 24 часа при температура от 2 до 8°C. От



микробиологична гледна точка, тъй като Стрептазе не съдържа консерванти, продуктът трябва да се използва незабавно след разтваряне. Ако не се използва незабавно, срока на съхранение не трябва да превишава 24 часа при температура от 2 до 8° С.

Стрептазе не трябва да се употребява след изтичане срока на годност означен върху опаковката и флакона.

6.4 Специални условия за съхранение

Стрептазе трябва да се съхранява при температура от 2 до 25° С. Да се съхранява на място недостъпно за деца.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Първична опаковка
Инжекционен флакон от 6 ml, безцветно тубуларно стъкло (тип I, Ph.Eur.), запечатан с несъдържаща латекс гумена инжекционна запушалка, алуминиева обкатка с пластмасова flip-off капачка.

Съдържание
Стрептазе 1 500 000
1 флакон от 1 500 000 IU

6.6 Указание за употреба

Стрептазе представлява бял лиофилизат. След разтваряне с физиологичен разтвор се получава безцветен, бистър до леко опалесцентен разтвор.

За да бъдете сигурни, че съдържанието на флакона ще се разтвори бързо и напълно инжектирайте 5 ml физиологичен разтвор във вакумния флакон, и премахнете остатъчния вакум чрез кратко разхлабване на иглата от спринцовката.

За прилагане чрез инфузионна помпа като разтворител може да се използва физиологичен разтвор, Рингер-лактат разтвор, 5 % разтвор на глюкоза или левулоза. За по-високо разреждане, особено когато е необходим разтвор с висока стабилност за дълъг период, за разтворител може да се използва полигелин.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
D-35002 Marburg
Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20040170

9. ДАТА НА ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ

11.10.1985 год

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

04.2009

