

## 1. Търговско име на лекарствения продукт

**STPase®**  
**СТПазе**

## 2. Количествен и качествен състав

Лекарствено вещество: Streptokinase

Всеки флакон STPase съдържа Streptokinase 1 500 000 IU

За състава на помощните вещества виж раздел 6.1 *Списък на помощните вещества и техните количества*

## 3. Лекарствена форма

Прах за инфузионен разтвор

## 4. Клинични данни

### 4.1 Показания

- **Тежък Обширен Трансмурален Миокарден Инфаркт:** STPase, приложена интравенозно е показана за овладяване на остър миокарден инфаркт(ОМИ) при възрастни, подобряване на вентрикуларната функция и редуциране на смъртността, свързана с ОМИ и за редуциране на големината на инфаркта и конгестивната сърдечна недостатъчност, свързани с ОМИ. Ранното прилагане на Streptokinase е свързано с по-голяма терапевтична полза.
- **Белодробна емболия:** STPase е показана за лизиране на обективно диагностицирани (чрез ангиография или белодробно сканиране) белодробни тромби, причиняващи обструкция на лобарните белодробни артерии, с или без нестабилна хемодинамика.
- **Дълбоки венозни тромбози:** STPase е показана за лизиране на обективно диагностицирани (за предпочитане чрез възходяща венография) на интензивни обширни тромби на дълбоките вени, като задколениите и по-проксималните съдове.
- **Артериални тромбози или емболии:** STPase е показана за лизиране на интензивни артериални тромби и емболии. Streptokinase не е показана за артериални емболии, произхождащи от лявата страна на сърцето, поради риск от ново емболично явление, като мозъчна емболия.
- **Запушване на артериовенозни канюли:** STPase се прилага като алтернатива на хирургична интервенция за прочистване на напълно или частично запушени артериовенозни канюли, когато желаната проходимост не може да се постигне по друг начин.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Възрастни

**Тежък Обширен Трансмурален Миокарден Инфаркт:** Необходимо е да се назначи Streptokinase възможно най-бързо след поява на първите симптоми. Най-голяма полза за намаляване на смъртността е наблюдавана при приложение на Streptokinase през първите 4 часа, но статистически значима полза е съобщена за прилагане до 24 часа.

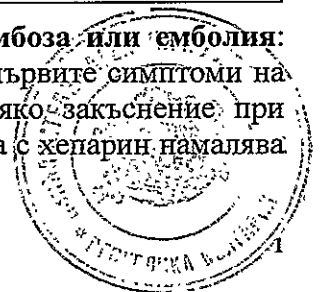
Път на въвеждане	Обща доза	Доза/продължителност на въвеждане
Интравенозна инфузия	1 500 000 IU	1 500 000 IU за 60min

**Белодробна емболия, дълбока венозна тромбоза, артериална тромбоза или емболия:** STPase трябва да бъде назначена, колкото е възможно по-скоро след първите симптоми на тромботичния инцидент, за предпочитане в рамките на 7 дни. Всяко закъснение при назначаване на тромболитичната терапия за оценка ефекта от терапията с хепарин намалява

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 11-13204/29.05.08

697/22.05.06 *Мерц*



оптималната ефикасност. Доза от 250 000 IU Streptokinase, въведена в периферните вени за 30 min е счтена за подходяща при над 90% от пациентите.

Показание	Интравенозна инфузия Натоварваща доза / Продължителност на въвеждане	Интравенозна инфузия Поддържаща доза / Продължителност на въвеждане
Белодробна емболия	250 000IU/30min	100 000IU/h за 24h
Дълбока венозна тромбоза	250 000IU/30min	100 000IU/h за 72
Артериална тромбоза или емболия	250 000IU/30min	100 000IU/h за 24-72h

**Запушване на артериовенозни катетри:** Преди използване на STPase е необходимо да бъде направен опит за прочистване на катетра чрез внимателно използвана инжекционна техника с помощта на хепаринов солев разтвор. В случай, че не се възстанови нормалният кръвен поток, може да бъде назначена Streptokinase. Съдържанието на флакона STPase 1 500 000 IU се разтваря в 12 ml разтвор на натриев хлорид или декстроза. Влива се капково 250 000 IU Streptokinase в 2 ml от разтвора на всяка запушена част на катетра. Наблюдавайте пациента внимателно за възможни неблагоприятни ефекти. След третиране, аспирирайте съдържанието от краищата на катетра, промийте с физиологичен разтвор и съединете отново катетра.

### Деца

Поради недостатъчно налична информация не може да бъде препоръчана специфична дозировка при деца. С оглед на публикуваният опит най-общо се използва натоварваща и продължителна (поддържаща) инфузия на базата на съответното тегло.

### Разтваряне и разреждане

Белтъчната природа и лиофилизираната форма на STPase изисква внимателно разтваряне и разреждане. Незначителна преципитация (описана като тънки прозрачни нишки) на разтворена Streptokinase се наблюдава понякога по време на клиничните изпитвания, но не се отразява на безопасното използване на разтвора.

Препоръчват се следните разтваряния и разреждания:

Бавно прибавете 10 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид или 5% инжекционен разтвор на декстроза към флакона със STPase, насочвайки разтворителя към вакуумната част на флакона вместо към праха с лекарствено вещество. Завъртете и наклонете внимателно флакона до разтваряне на праха. Избягвайте разклащането (може да се образува пяна). Ако е необходимо общият обем може да бъде увеличен максимум до 500ml в стъклена или 50 ml в пластмасова опаковка, като съгласно следващата таблица се регулира скоростта на инфузия. Препоръчва се общ обем от 45ml за настройка на скоростта на инфузията.

Отстранете цялото разтворено съдържание от флакона; бавно и внимателно разреждете остатъка до общият обем, както се препоръчва в таблицата по-долу. Избягвайте разклащане на разтвора.

Тъй като STPase не съдържа консерванти, трябва да бъде разтворена непосредствено преди употреба. Разтворът може да бъде използван за директна интравенозна инфузия в рамките на осем часа след разтваряне, ако се съхранява от 2-8°C (36-46°F).

Не прибавяйте други лекарства към STPase.

Неизползаното разтворено лекарство трябва да бъде изхвърлено.



Предлагани разреждания и скорост на инфузия			
Доза	Съдържание на флакона (IU)	Общ обем на разтвора	Скорост на инфузия
<b>I. Остър миокарден инфаркт</b>			
A. Интравенозна инфузия	1 500 000	45 ml	45 ml за 60 min.
<b>II. Белодробна емболия, дълбока венозна тромбоза, артериална тромбоза или емболия</b>			
A. Интравенозна инфузия			
1. 250 000 IU натоварваща доза за 30 min.	1 500 000	90 ml	1).30 ml/h за 30 min.
2. 100 000 IU/h поддържаща доза			2).6 ml/h
V. Същото като А	1 500 000	45 ml	1) Натоварваща доза 15 ml/h за 30min. 2) Поддържаща доза 3 ml/h

### 4.3 Противопоказания

Тъй като тромболитичната терапия увеличава риска от кървене, STPase е противопоказана в следните случаи:

- активно кървене от вътрешните органи(в рамките на последните 2 месеца)
- мозъчносъдов инцидент
- вътречерепни или гръбначномозъчни хирургични интервенции
- наличие на интракраниален неопластичен процес
- тежка неконтролируема хипертония.

Streptokinase не трябва да бъде прилагана на пациенти, проявили тежки алергични реакции към продукта.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

**Кървене:** Streptokinase причинява лизиране на хемостатичните фибринови депа, като тези, които възникват на местата на пунктиране, особено ако инфузията продължава няколко часа, което може да причини кървене от тези места. С цел намаляване риска от кървене по време на лечение със Streptokinase, пунктирането на вените и физическите манипулации на пациентите трябва да бъдат осъществявани внимателно и колкото е възможно по-рядко, като мускулните инжекции също трябва да бъдат избягвани.

Ако се налага артериална пункция по време на венозна терапия, подходящи за това са кръвоносните съдове на горните крайници. Компресия трябва да бъде приложена в продължение на поне 30 минути, както и компресивна превръзка, а местата на пункция да бъдат често проверявани за възможни кръвотечения.

В посочените по-долу състояния рискът от лечението може да се увеличи и трябва да бъде съобразен с очакваните ползи:

- Наскоро претърпяна (в рамките на 10 дни) голяма хирургична интервенция, раждане, органична биопсия, артериална пункция;
- Пресен (в рамките на 10 дни) тежък кръвоизлив от стомашно-чревния тракт;
- Скоросна тежка травма, наложила сърдечна и дихателната реанимация;
- Хипертония: систолично налягане над 180 mm/Hg и диастолично налягане над 110mm/Hg;
- Висока вероятност за развитие на левокамерна тромбоза, напр. наличие на митрална стеноза с предсърдна фибрилация;
- Подостър бактериален ендокардит;

- Нарушения в кръвосъсирването, включително и тези, настъпили в резултат на тежки чернодробни и бъбречни заболявания;
- Бременност;
- Напреднала възраст - над 75 години;
- Цереброваскуларно заболяване;
- Диабетна хеморагична ретинопатия;
- Септичен тромбофлебит или запушена AV-канюла на сериозно инфектирано място;
- всяко друго състояние, при което кръвенето представлява сериозна опасност или е особено трудно за овладяване, поради локализацията му;

Ако възникне спонтанно кървене (неконтролируемо чрез локално налягане) е необходимо въвеждането на инфузията на Streptokinase да бъде прекратено незабавно. В единични случаи е наблюдавано перикардиално кървене, което се свързва с руптура на миокарда и завършва фатално.

**Аритмии:** Бързото лизиране на коронарните тромби води до реперфузия и предсърдни или вентрикуларни аритмии, изискващи незабавно лечение. Внимателно мониториране за аритмия се препоръчва по време и веднага след завършване на лечение със STPase за тежък миокарден инфаркт. Понякога са наблюдавани тахикардия или брадикардия.

**Хипотония:** Хипотония, понякога тежка, не вторично формирана в резултат на кървене и анафилаксия е наблюдавана по време на лечение със STPase инфузия в 1-10% от пациентите. Те трябва да бъдат внимателно наблюдавани и ако възникне симптоматична или обезпокоителна хипотония, трябва да бъде назначено съответно лечение. Това лечение може да изисква намаляване на скоростта на инфузия на венозната streptokinase. По-леките хипотензивни ефекти са обичайни и не изискват лечение.

**Масна емболия:** Тя е наблюдавана рядко при пациенти, третирани с всякакви видове тромболитични агенти: реалната заболеваемост не е известна. Това сериозно заболяване, което може да има летален изход е свързано с тежки съдови интервенции (сърдечна катетеризация, ангиография, съдова хирургия) и/или антикоагулантна терапия. Клиничните изяви на масната емболия включват livedo reticularis, синдром на Шонлайн-Хонех, тежко бъбречно поражение, гангрена на пръстите, хипертония, панкреатит, миокарден инфаркт, мозъчен инфаркт, гръбначно-мозъчен инфаркт, запушване артерията на ретината, инфаркт на мезентериума и рабдомиолиза.

**Други:** Некардиогенен белодробен оток е наблюдаван рядко при пациенти, лекувани със STPase. Рискът от това се явява най-вече при пациенти, които имат обширен миокарден инфаркт и претърпяват тромболитична терапия по интракоронарен път.

Рядко са наблюдавани случаи на полиневропатия, временно свързана с употребата на STPase, в някои случаи описана като синдром на Gullian Barré.

При поява на остра белодробна емболия или установена такава, курсът на лечение трябва да продължи до лизиране на емболите. Макар че белодробната емболия може да възникне случайно по време на лечение със streptokinase, честотата ѝ не е по-голяма в сравнение с лечението само с хепарин. Като допълнение към белодробната емболия може да се посочи, че не е изключено да се формира емболия на други места по време на лечение със STPase.

### Специални предупреждения:

**Общи:** Съществуват редки случаи, в които STPase е използвана за подозиран ОМИ, в последствие диагностициран като панкреатит. При тези обстоятелства е налице фатален изход.

**Повторно прилагане:** Поради повишена вероятност от развитие на антистрептокиназни антитела STPase може да не бъде ефективна, ако се приложи между 5 дни и 12 месеца след предшестващо лечение със streptokinase или anistreplase, или на пациенти със стрептококови

инфекции като стрептококов фарингит, остра ревматоидна треска или остър гломерулонефрит, последващ стрептококова инфекция.

**4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**  
**Лекарствени взаимодействия:** Взаимодействието на STPase с други лекарства не е добре проучено.

**Употреба на антикоагуланти и лекарства, влияещи на тромбоцитобразуването:**

Използването на STPase самостоятелно или в комбинация с други лекарствени продукти, влияещи на тромбоцитобразуването може да повиши опасността от възникване на кръвоизливи, затова се препоръчва внимателно наблюдение на пациентите. При лечение на ОМИ се препоръчва съвместна употреба на ацетилсалицилова киселина със streptokinase, освен ако няма контраиндикации за употребата и.

**Лечение с антикоагуланти и тромбоцитни антиагреганти след терапия на миокарден инфаркт:**

В лечението на ОМИ употребата на ацетилсалицилова киселина води до редуциране на честотата на повторен инфаркт и инсулт. Прилагането на ацетилсалицилова киселина към лечението със streptokinase води до минимално увеличение на риска от слаби кръвотечения, като не показва увеличение на тежките хеморагии. Използването на последваща антикоагулантна терапия увеличава риска от кръвотечения, но все още не е показало съмнителна терапевтична полза. Следователно употребата на ацетилсалицилова киселина се препоръчва, освен ако няма контраиндикации, а лекуващият лекар трябва да прецени дали да използва антикоагуланти.

**Антикоагулантна терапия след интравенозно лечение за други показания:**

Курсът на терапия със streptokinase трябва да се последва от продължителна венозна инфузия с хепарин в поддържаща доза при лечение на белодробна емболия и дълбока венозна тромбоза за предпазване от повторна тромбоза. Ефектът на streptokinase върху стойностите на тромбиновото време и активираното парциално тромбoplastиново време обикновено намалява 3-4 часа след приложението и, след което може да започне терапия с хепарин без натовазваща доза, когато тромбиновото време и активираното парциално тромбoplastиново време са по-малко от 2 пъти от контролните стойности.

**4.6 Бременност и кърмене**

STPase е противопоказана при бременност.

Няма доказателства за лекарствената безопасност при бременни. Такива доказателства не са получени и по време на изпитванията върху животни. Кървенето и анафилактичните реакции могат да доведат до аборт и смърт на плода, особено когато STPase е приета през първите 18 седмици от бременността.

Прилагането се допуска само, ако няма по-безопасна алтернатива.

Не е известно дали streptokinase се екскретира в кърмата. По тази причина кърменето трябва да се преустанови в рамките на 24 часа след началото на лечението.

**4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

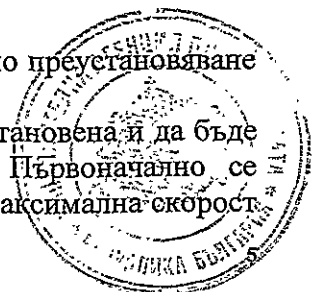
Streptokinase е предназначена за прилагане в болнични условия и по тази причина няма информация за това как повлиява способността за шофиране и работа с машини.

**4.8 Нежелани лекарствени реакции**

*1. Хеморагии*

Слабо кървене може да възникне на местата на инфузия. Не е необходимо преустановяване на лечението.

При тежки кръвоизливи терапията със streptokinase трябва да бъде преустановена и да бъде приложен протеиназен инхибитор, aprotinin, в следната дозировка: Първоначално се инжектират 500 000 KIU до 1 000 000 KIU чрез бавна венозна инфузия (максимална скорост



5ml/min.). Ако е необходимо се продължава с 200 000 КIU на 4 часа, докато кървенето спре. В допълнение се препоръчва комбиниране със синтетични антифибринолитици. Ако е необходимо, могат да бъдат назначени фактори на кръвосъсирването.

Наблюдавани са следните тежки хеморагии - гастроинтестинални, чернодробни хеморагии, руптура на далака, урогенитални хеморагии, редки случаи на вътремозъчни хеморагии и съотв. усложнения (също и фатален изход) или ретроперитонеални хеморагии.

По време на лечение с тромболитични агенти на остър миокарден инфаркт могат да възникват хеморагии в перикарда, включително в единични случаи - миокардна руптура.

Кръвотечение може да настъпи в която и да е тъкан или орган на тялото и може да предизвика симптоми, повлияващи, която и да е от системите на тялото, включително коремната област и сърдечно-съдовата система, ставите и ЦНС. Хеморагиите трябва да се считат за възможна причина за необичайни симптоми, проявени след предписването на лекарството.

### 2. Ранни реакции

Такива са висока температура, втрисане, астения, неразположение, главоболие, стомашно-чревни симптоми и мускулно-скелетна болка, които е малко вероятно да се проявят след еднократна инфузия на STPase, а това е възможно при продължително лечение.

Такива реакции обикновено се повлияват от симптоматична терапия.

Ако настъпи хипотония, тя може да бъде овладяна чрез временно забавяне на скоростта на инфузия.

Понякога се наблюдават тахикардия или брадикардия.

Пациентите могат да развият алергични/анафилактични реакции (обрив, зачервяване, уртикария, диспнея, бронхоспазъм). До голяма степен алергичните реакции могат да бъдат избегнати чрез по-бавна инфузия на натоварващата доза. Кортикостероиди могат да бъдат предписвани профилактично (100-250 mg methylprednisolone, 10 минути преди началото на терапията със streptokinase).

При настъпване на алергична/анафилактична реакция лечението със STPase трябва да бъде преустановено незабавно (спиране на инфузията) и назначаване на подходящо лечение.

Необходимо е да бъдат съблюдавани текущите медицинските стандарти за шоково лечение. След овладяване на симптомите терапията трябва да продължи с хомоложни фибринолитици (в т.ч. урокиназа). В случай на умерени, добре контролирани реакции, продължаването на лечението със STPase може да бъде оправдано.

При необходимост трябва да бъде назначено допълнително лечение, както следва:

а) Умерени реакции: Назначават се кортикостероиди и антихистаминови лекарствени продукти.

б) Тежки или животозастрашаващи реакции (в т.ч. анафилактичен шок) трябва да бъдат третирани съгласно принципите на съвременната медицинска практика.

Прилагането на streptokinase е съпроводено от болка ниско в гърба. Това може да индуцира алергичен отговор, като подходящо в този случай е прекъсване на инфузията.

В някои случаи без наличие на други прояви на алергия, се продължава с вливане на аналгетични средства без странични последици.

### 3. Други реакции:

Има съобщения за проява в единични случаи на невроалергични симптоми (синдром на Guillain Barre, полиневропатия) при случайно съвпадение на появата им с прилагане на STPase.

Също така има сведения за връзка между прилагането на streptokinase и развитие на увеит, единични случаи на серумна болест, артрит, васкулит и нефрит.

### Ритъмни нарушения

Най-вече след високодозова, краткосрочна терапия са наблюдавани аритмия и неустойчива хипотония. Понякога са наблюдавани брадикардия и/или тахикардия, включително

вентрикуларни тахикардии. По тази причина при прилагане на STPase се препоръчва готовност за подходяща антиаритмична терапия. Персистираща стенокардия или сърдечна слабост, водещи до спиране на сърдечната и дихателната дейност, могат да възникнат по време на тромболитичната терапия на острия миокарден инфаркт.

Некардиогенен белодробен оток е бил наблюдаван в няколко случая, основно след интракоронарна тромболитична терапия при пациенти с обширен миокарден инфаркт.

Рискът от белодробна емболия при пациенти с дълбока венозна тромбоза не е по-висок по време на лечението със streptokinase, в сравнение с лечението с хепарин. При възникване на остра или при налична белодробна емболия по време на лечението със streptokinase, курсът на лечение трябва да бъде продължен по първоначалния план, с цел лизиране на емболите.

Наблюдавано е краткотрайно увеличение на стойностите на серумните трансаминази и билирубина. Като последици от увеличените нива на билирубин може да настъпи иктер.

Описани са няколко случая на мастна емболия при пациенти на тромболитична терапия, особено такива подложени на ангиография.

Докладвани са няколко случая на гърчове под влияние на тромболитична терапия и случайно съвпадение със сърдечносъдова хипоксия и мозъчна хеморагия.

### 4.9 Предозиране

Дългосрочното предозиране на streptokinase може да предизвика опасност от повторна тромбоза чрез продължително намаляване нивото на плазминогена.

## 5. Фармакологични данни

### 5.1 Фармакодинамични свойства

#### Фармако-терапевтична група

Streptokinase (Фибринолитици)

АТС-код: B01A D01

STPase е високо пречистен дериват на streptokinase от хемолитични стрептококи от групата *Lancefield C*. Активирането на ендогенната фибринолитична система се осъществява чрез свързване на streptokinase към плазминогена. Формираният комплекс притежава активиращи свойства и ускорява трансформацията на плазминогена в протеолитичен плазмин с фибринолитични свойства.

След венозно прилагане и неутрализация на индивидуалния антистрептокиназен антицяло титър, streptokinase се открива веднага в системното кръвообращение за активиране на фибринолитичната система.

Streptokinase има много кратък полуживот, като първия бърз клирънс от плазмата се дължи на формирането на комплекс между streptokinase и streptokinase-антицяло.

Този комплекс е биохимически инертен и се отделя бързо от циркулацията.

Щом като антицялото се неутрализира, streptokinase активира плазминогена и така полученият комплекс влияе на несвързаният плазминоген за формиране на плазмин.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

В резултат на високия афинитет и бързата реакция между streptokinase и antistreptokinase-антицелата, малки количества от streptokinase се елиминират от кръвта с полуживот 18 минути. Времето на елиминационен полуживот на streptokinase в зависимост от образуването на комплекса streptokinase - streptokinase антицяло е 80 минути.

Най-висока фибринолитична активност в кръвта е установена около 20 минути след прилагане, а в урината - 2 часа след прилагане.

Основната част от streptokinase се разгражда до пептиди и се елиминира чрез бъбреците.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологичните проучвания, проведени със streptokinase, включват изследване на еднократното и многократно дозиране при плъхове, зайци и маймуни, репродуктивни

изследвания при плъхове и зайци, *in vitro* и *in vivo* генетични токсикологични проучвания, проучвания върху възпалението, свръхчувствителност и антигенност. Не са наблюдавани неочаквани токсични ефекти за лекарство с подобен фармакологичен профил, а установените са предвидими от клиничната практика, като кървенето се оказва основна нежелана реакция. Не са наблюдавани генотоксични ефекти при приложение на streptokinase.

Тератогенните изследвания са проведени чрез продължителна венозна инфузия на streptokinase на бременни плъхове, при обща дневна доза до 72mg/kg (около 4 пъти повече от препоръчителната дневна доза при човека, определена на базата на общата телесна повърхност) и на бременни зайци, при обща дневна доза до 36 mg/kg (около 4 пъти повече от препоръчителната дневна доза при човека, определена на базата на общата телесна повърхност). Тези проучвания показват липсата на доказателства за увреждане на фертилитета или на плода, дължащи се на streptokinase. Проучвания върху размножаването на животинските видове, при които STPase показва фармакологична активност, подобна на тази при човека, не са известни. Поради това тези проучвания не са подходящи за оценка на токсичността на streptokinase върху репродуктивната функция.

### 6. Фармацевтични данни

#### 6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Monosodium Glutamate  
Disodium Hydrogen Phosphate Anhydrous  
Sodium Dihydrogen Orthophosphate  
Human Serum Albumin  
Water for Injection

#### 6.2 Физико-химични несъвместимости

Други лекарства не трябва да бъдат прибавяни към инфузионния разтвор.

#### 6.3 Срок на годност

24 месеца

#### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява между 2-8°C! Да се пази от светлина!

#### 6.5. Данни за опаковката

10 ml безцветен стъклен флакон USP тип I с 20 mm гумена запушалка, алуминиева обкатка и с полипропиленово покритие

#### 6.6 Препоръки при употреба

Да се използва по лекарско предписание и да се съхранява на място, недостъпно за деца!

### 7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

ЕКОФАРМ ГРУП АД  
1421 София  
бул. "Черни връх" 14, бл.3  
България

### 8. Регистрационен № в регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ

### 9. Дата на първото разрешаване за употреба на лекарствения продукт

### 10. Дата на последната редакция на текста

15.05.2005 г.

