

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ФАРМАКІНАЗА®
(FARMAKINASE®)

Загальна характеристика:

міжнародна назва: стрептокіназа;

основні фізико-хімічні властивості: білий порошок або біла гігроскопічна маса;

склад: 1 флакон містить стрептокінази 750 000 МО або 1500 000 МО;

допоміжні речовини: альбумін людський, поліжелін.

Форма випуску. Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Ферменти. Код АТС В01А D01.

Фармакологічні властивості. *Фармакодинаміка.* ФАРМАКІНАЗА® – високоочищений препарат стрептокінази, отриманої з фільтрату культури бета-гемолітичних стрептококів Лансфілда групи С, яка сприяє перетворенню плазміногену у плазмін. Плазмін руйнує згустки фібрину, а також призводить до деградації фібриногену та інших білків плазми крові. Після внутрішньовенного або внутрішньоартеріального введення та нейтралізації індивідуального титру антитіл до стрептокінази, вона починає системно або місцево активувати фібринолітичні процеси. Після інфузії препарату гіперфібринолітичний ефект можна спостерігати декілька годин, але завдяки зниженню рівня фібриногену та збільшенню кількості продуктів деградації фібриногену та фібрину, що відбувається одночасно, показник тромбінового часу може збільшуватися до 24 годин.

Фармакокінетика. Період напіввиведення комплексу стрептокіназа-плазміноген, який активує плазмін, становить приблизно 23 хв. Цей комплекс частково інактивується антистрептококовими антитілами. Плазміноген, що утворюється, може інактивуватися циркулюючими інгібіторами альфа-2-плазміну та альфа-2-макроглобуліну. Більша частина стрептокінази розпадається до пептидів та виділяється нирками.

Показання для застосування. Гострий інфаркт міокарда, тромбози глибоких вен, емболія легеневої артерії, гострі та підгострі тромбози периферичних артерій, тромбоз судин сітківки.

Спосіб застосування та дози. ФАРМАКІНАЗА® призначається внутрішньовенно або внутрішньоартеріально після розчинення вмісту флакона у фізіологічному розчині або 5% розчині глюкози.

Системне призначення. При лікуванні гострого інфаркту міокарда шляхом короткотермінового лізису, 1500000 МО препарату ФАРМАКІНАЗА® розчиняють в 100 мл 0,9% розчину натрію хлориду (або 5% розчину глюкози) і вводять протягом 60 хв.

Дорослим з оклюзіями периферичних венозних і артеріальних судин при короткотерміновому тромболізисі вводять початкову дозу препарату ФАРМАКІНАЗА® - 250000 МО, розчинену на 100-300 мл 0,9% розчину натрію хлориду (або 5% розчину глюкози) протягом 30 хв, після цього - підтримуючу дозу 1200000 МО на 500 мл розчинника кожну годину протягом 6 год. Шестигодинну інфузію препарату ФАРМАКІНАЗА® можна повторити наступної доби залежно від терапевтичного ефекту.

Повторне лікування ні за яких обставин не повинно здійснюватися пізніше, як через 5 діб після першого курсу.

Альтернативою короткотерміновому лізису є тривалий лізис при лікуванні периферичних оклюзій. Початкову дозу препарату ФАРМАКІНАЗА® 250000 МО вводять протягом 30 хв, після чого призначають підтримуючу дозу 100000 МО кожну годину. Тривалість терапії залежить від поширеності та локалізації оклюзії судини. При оклюзії периферичних судин максимальна тривалість курсу лікування - 5 діб.

При тромбозах центральних судин сітківки лізис артеріальних оклюзій повинен тривати не більше 24 год, венозних - не більше 72 год. Якщо при значних оклюзіях показано продовження тромболізу, слід дотримуватися інтервалу між введеннями (приблизно одна доба), після чого призначити інший тромболітик (урокіназа, t-PA).

Локальний тромболізис. При гострому інфаркті міокарда пацієнтам призначають внутрішньокоронарне болюсне введення препарату ФАРМАКІНАЗА® у середньому 20000 МО і підтримуючу терапію в дозі від 2000 до 4000 МО на хвилину протягом 30-90 хв.

Пацієнтам з гострими, підгострими і хронічними периферичними тромбозами та емболіями вводять від 1000 до 2000 МО препарату ФАРМАКІНАЗА® з інтервалами від 3 до 5 хв.

Тривалість призначення залежить від поширеності ураження та локалізації оклюзії судини і виконується до 3-х год загальною дозою максимально 120000 МО препарату ФАРМАКІНАЗА®. При необхідності одночасно може бути виконана перкутанна транслюмінальна ангіопластика.

Контроль терапії.

Системне призначення. При короткотерміновому лізисі (протягом 6 год) слід призначити гепарин під час або після інфузії препарату ФАРМАКІНАЗА®, якщо рівні тромбінового часу або часткового тромбoplastинового часу відповідно зросли менше, як удвічі або у півтора рази від нормальних контрольних величин.

Показники тромбінового часу і часткового тромбoplastинового часу повинні збільшуватися відповідно у 2-4 рази і у 1,5-2,5 рази, що дозволяє забезпечити достатній захист від ретромбозу. Якщо інфузія препарату ФАРМАКІНАЗА® не повторюється, терапія гепарином повинна призначатися одночасно з пероральними антикоагулянтами.

Тривалий лізис контролюють за показником тромбінового часу. Дво-, чотирикратна пролонгація показника тромбінового часу *через 6-8 годин від початку лізису* є вірогідним критерієм антикоагулянтного захисту; у випадку збільшення показника тромбінового часу більше, ніж у 4 рази, дозу препарату ФАРМАКІНАЗА® слід зменшити у 2 рази.

Локальний тромболізис. Успіх лікування локальним тромболізом можна оцінити за даними ангіографії. Якщо понад 15 хв після проведення тромболізу зберігається достатній кровотік, лікування вважають успішним і його можна припинити, (перед виконанням ангіографії для профілактики індукованих катетером тромбозів, зазвичай, рекомендується застосовувати гепарин).

Подальше лікування.

Після кожного курсу терапії стрептокіназою з метою запобігання повторним тромбозам можна призначити подальше лікування антикоагулянтами або інгібіторами агрегації тромбоцитів. Під час терапії гепарином слід звертати особливу увагу на підвищений ризик виникнення геморагій. Терапію гепарином контролюють індивідуально за показниками тромбінового часу або часткового тромбoplastинового часу. Метою лікування є збільшення тривалості показників тромбінового часу у 2-4 рази і тромбoplastинового - у 1,5-2,5 рази. Для тривалої профілактики можна застосовувати пероральні антикоагулянти, наприклад, похідні кумарину, або інгібітори агрегації тромбоцитів.

Побічна дія.

Кровотечі.

Кровотечі, якщо вони виникають, як правило, обмежуються місцями пункції. У такому випадку припиняти терапію немає потреби. Описані випадки тяжких кровотеч, у тому числі шлунково-кишкові, печінкові та селезіночні, сечостатевої кровотечі, поодинокі випадки інтракраніальних крововиливів з ускладненнями, у тому числі - з фатальним наслідком, ретроперитонеальні кровотечі. Під час тромболітичного лікування у хворих на гострий інфаркт міокарда в окремих випадках можуть виникати кровотечі у перикард, можливі розриви міокарда.

При тяжких геморагічних ускладненнях терапію стрептокіназою припиняють і призначають інгібітори протеїнази, наприклад, апротинін у таких дозах: спочатку 500000 КМО (при необхідності - до 1 млн КМО), після чого вводять по 50000 КМО щогодини внутрішньовенно краплинно до зупинення кровотечі. Рекомендують комбінації з синтетичними антифібринолітиками. За необхідності призначають фактори згортання крові.

Алергічні реакції.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

- *Реакції негайного типу.* Можуть виникати анафілактичні та анафілактоїдні реакції (висип на шкірі, почервоніння, пухирці, ядуха та бронхоспазм).
- *Пізні реакції.* Описані окремі випадки сироваткової хвороби, артрит, васкуліт, нефрит і нейроалергічні симптоми (полінейропатії - синдром Гієна-Барре), які за часом виникнення збігалися з призначенням стрептокінази.

Якщо виникає алергічна або анафілактична реакція, застосування препарату ФАРМАКІНАЗА® потрібно негайно припинити (перервати інфузію) і призначити необхідне лікування. Слід дотримуватись діючих медичних стандартів лікування шоку. Після купірування симптомів алергічних реакцій, лікування можна продовжити гомологічними фібринолітиками (наприклад, урокіназою, t-PA). При легких, добре контрольованих реакціях може бути виправданим продовження застосування препарату ФАРМАКІНАЗА®. При необхідності слід призначити такі додаткові засоби лікування:

- а) *при легких реакціях:* кортикостероїди і антигістамінні препарати;
- б) *при тяжких або небезпечних для життя реакціях* (наприклад, анафілактичний шок) залежно від їх тяжкості: негайно зробити повільну внутрішньовенну ін'єкцію адреналіну; призначити високі дози кортикостероїдів повільно внутрішньовенно; при необхідності - заходи по відновленню об'єму циркулюючої крові, кисень.

Емболії

Ризик легеневої емболії у пацієнтів з тромбозом глибоких вен під час лікування стрептокіназою не більший, ніж при застосуванні одного гепарину. Якщо під час лікування трапляється гостра або оборотна емболія легеневої артерії, терапія стрептокіназою не повинна відрізнятися від запланованої, що дозволяє досягти розчинення емболів. Під час локального тромболізу у периферичних артеріях не можна виключити дистальної емболізації. Описано декілька випадків холестеринової емболії, які за часом виникнення збігалися з тромболітичною терапією.

Інші реакції

На початку терапії інколи знижується артеріальний тиск, спостерігається тахікардія або брадикардія (в окремих випадках - з шоком).

На фоні терапії можуть виникати головний біль, біль у спині, скарги з боку шлунково-кишкового тракту, м'язові болі, підвищення температури, а також астенія, загальне нездужання, пропасниця. Остання, як правило, швидко зменшується після введення антипіретичних препаратів. В окремих випадках може бути оборотне підвищення активності трансаміназ сироватки, а також білірубину.

Інколи після внутрішньокоронарної тромболітичної терапії у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда спостерігали некардіогенний набряк легенів.

В окремих випадках на фоні тромболітичної терапії у хворих з гострим інфарктом міокарда можуть бути порушення серцевого ритму, стійка стенокардія, серцева недостатність аж до зупинки серця і дихання. Однак доведено, що у пацієнтів з інфарктом міокарда, яких лікували стрептокіназою, зупинка серця внаслідок фібриляції шлуночків трапляється рідше, ніж при звичайному лікуванні.

На фоні тромболітичної терапії повідомлялося про окремі випадки спазмів судин головного мозку, які збігалися за часом виникнення з серцево-судинною гіпоксією і церебральними геморагіями. При локальному тромболізисі можуть виникати системні побічні ефекти.

Протипоказання. Тяжкі алергічні реакції на введення препарату. Через підвищений ризик кровотеч, зумовлених тромболітичною терапією, ФАРМАКІНАЗА® не повинна застосовуватись у таких ситуаціях:

- наявні або нещодавно перенесені кровотечі;
- всі форми зниженої здатності крові до згортання, особливо - спонтанний фібриноліз;
- нещодавно перенесений цереброваскулярний інсульт, інтракраніальні та інтраспинальні хірургічні втручання;
- інтракраніальні новоутворення; нещодавно перенесена травма голови; наявність новоутворень з ризиком кровотечі; гострий панкреатит;
- неконтрольована гіпертензія зі систолічним артеріальним тиском понад 200 мм рт. ст. та/або діастолічним артеріальним тиском понад 100 мм рт. ст., чи гіпертензивні зміни сітківки III/IV ступеня.

Передозування.

Передозування препарату ФАРМАКІНАЗА® не описано.

Особливості застосування.

Препарат застосовується в умовах стаціонару, а також на догоспітальному етапі лікарем спеціалізованої бригади швидкої медичної допомоги з обов'язковою наступною госпіталізацією хворого у спеціалізоване відділення стаціонару.

Успіх терапії стрептокіназою залежить від часу початку терапії після виникнення перших симптомів. Не рекомендується:

- *системне призначення:*

тромбоз глибоких вен - пізніше, як через 14 днів; інфаркт міокарда - пізніше, як через 12 год; - оклюзія центральних судин сітківки, артеріальні оклюзії - пізніше, як через 6-8 год, венозні оклюзії - пізніше, як через 10 днів;

- *локальний тромболізис:*

- інфаркт міокарда - пізніше, як через 12 год; емболії - пізніше, як через 6 тижнів.

При необхідності тромболітичної терапії і за наявності високої концентрації антитіл проти стрептокінази або при недавньому застосуванні стрептокінази (понад 5 днів і менше одного року тому), рекомендується застосовувати гомологічні фібринолітики (наприклад, урокіназу або t-PA)

Дози для дітей: до цього часу немає достатнього досвіду застосування препарату ФАРМАКІНАЗА® у дітей.

Індивідуалізована оцінка ризику / користі

Ризик виникнення геморагічних ускладнень повинен порівнюватися з очікуваними перевагами у таких випадках:

нещодавно перенесені тяжкі шлунково-кишкові кровотечі, великі хірургічні втручання (від 6 до 10 днів після операції залежно від тяжкості хірургічного втручання), травма або серцево-легенева реанімація, біопсія органу, пункція судин, які не піддаються компресії; внутрішньом'язові ін'єкції; інтубація; недавні пологи, аборт; хвороби сечостатевого тракту з існуючими або потенційними джерелами кровотечі (збереження катетера сечового міхура); підозра на тяжку атеросклеротичну дегенерацію судин, цереброваскулярні захворювання, тяжкий цукровий діабет, діабетична / геморагічна ретинопатія; легеневі захворювання з утворенням порожнин (наприклад, кавернозні форми туберкульозу) або тяжкий бронхіт;

- тяжкі ушкодження печінки або нирок;

- дефекти мітрального клапана або фібриляція передсердь;

- ендокардит або перикардит; ізольовані випадки перикардиту, неправильно діагностованого як гострий інфаркт міокарда і лікованого препаратом ФАРМАКІНАЗА®, призводили до випотів у перикард, у тому числі тампонади.

Антитіла проти стрептокінази

Через підвищену вірогідність резистентності, зумовленої наявністю антитіл до стрептокінази, ФАРМАКІНАЗА® може бути неефективною при призначенні пізніше, як через 5 днів після попередньої терапії стрептокіназою або препаратами, які містять стрептокіназу, особливо в період між 5 днями і 12 місяцями. Подібним чином ефект препарату може зменшуватись у пацієнтів з нещодавно перенесеними стрептококовими інфекціями (стрептококовий фарингіт, гострий гломерулонефрит).

Швидкість інфузії та профілактичне застосування кортикостероїдів

На початку лікування інколи спостерігають зниження артеріального тиску, тахікардію або брадикардію (в окремих випадках вони можуть супроводжуватися шоком). Тому на початку лікування інфузія повинна здійснюватися повільно. Більше того, профілактично можуть застосовуватися кортикостероїди (наприклад, від 100 до 200 мг метилпреднізолону за 10 хв до початку терапії препаратом ФАРМАКІНАЗА®).

Попереднє лікування гепарином або похідними кумарину

Якщо хворий попередньо отримував гепарин, дію цього препарату необхідно нейтралізувати призначенням протаміну сульфату до початку тромболітичної терапії.

Рівень тромбінового часу не повинен перевищувати більше, як удвічі нормальну контрольну величину до початку тромболітичної терапії. У пацієнтів, які попередньо отримували похідні кумарину, до початку інфузії стрептокінази показник МНС (Міжнародне нормалізоване співвідношення) повинен становити менше 1,7 (протромбіновий індекс, принаймні, 50%).

Артеріальна пункція

Якщо під час внутрішньовенної інфузії виникає необхідність пункції судини, перевагу слід надавати судинам верхніх кінцівок. Після пункції потрібно натискати на місце пункції протягом, принаймні 30 хв, і оглядати місце пункції для виявлення перших ознак кровотечі.

Під час вагітності препарат ФАРМАКІНАЗА[®] можна призначати лише після ретельної оцінки ризику та очікуваної користі від її застосування для матері та плода. Протягом перших 18 тижнів вагітності призначення стрептокінази повинно обмежуватися лише життєвими показаннями. Немає інформації щодо застосування препарату ФАРМАКІНАЗА[®] під час годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Одночасне і попереднє лікування антикоагулянтами або речовинами, які діють на формування чи функцію тромбоцитів (наприклад, інгібіторами агрегації тромбоцитів, декстранами) може підвищувати небезпеку кровотечі.

До початку тривалого системного лізису стрептокіназою слід дочекатись зменшення ефектів препаратів, які діють на формування і функцію тромбоцитів.

Було доведено сприятливу взаємодію препарату ФАРМАКІНАЗА[®] з ацетилсаліциловою кислотою при лікуванні гострого інфаркту міокарда.

Умови та термін зберігання. Зберігати у місцях, захищених від світла та недоступних для дітей, при температурі від 2°C до 8°C. Термін придатності препарату ФАРМАКІНАЗА[®] – 2 роки з дати виготовлення.

Після розчинення у стерильному фізіологічному розчині препарат ФАРМАКІНАЗА[®] можна зберігати при температурі від 2°C до 8°C протягом 24 год без втрати активності. Препарат ФАРМАКІНАЗА[®] заборонено застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. У флаконі скляному, вкладеному в пачку, (упаковка із "in bulk" фірми-виробника "Bharat Serums and Vaccines Limited", Індія).

Виробник. ВАР "Фармак" спільно з "Bharat Serums and Vaccines Limited", Індія.

Адреса. Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63.
52 Mittal Chambers, Nariman point, Mumbai 400021, India