

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Urokinase medac, 50 000 j.m., proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 50 000 j.m. ludzkiej urokinazy (*Urokinasum*) ekstrahowanej z ludzkiego moczu.

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wewnątrznaczyniowa liza zakrzepów krwi w następujących stanach:

- rozległa ostra proksymalna zakrzepica żył głębokich
- ostra masywna zatorowość płucna
- ostra choroba zarostowa tętnic obwodowych z niedokrwieniem zagrażającym utratą kończyny
- zatkana skrzepliną przetoka tętniczo-żylna do hemodializy
- zatkanie skrzepliną centralne cewniki żyłne

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Urokinase medac powinien być stosowany jedynie przez lekarzy doświadczonych w leczeniu chorób zakrzepowych w szpitalach, gdzie dostępne są odpowiednie metody diagnostyczne i obserwacyjne.

Zależnie od wskazań, produkt Urokinase medac podawany jest ogólnoustrojowo przez wlew dożylny, miejscowo przez wlew dotętniczny poprzez cewnik podczas arteriografii lub miejscowo przez wkraplanie.

Nie wolno go podawać przez wstrzyknięcia podskórne lub domięśniowe.

Instrukcje dotyczące rekonstrukcji i dalszego rozcieńczania znajdują się w punkcie 6.6.

Dorośli

Dawkowanie można modyfikować indywidualnie, zależnie od stanu klinicznego.

Jako wytyczne należy stosować poniższe schematy dawkowania.

Zakrzepica żył głębokich

Produkt Urokinase medac należy podawać przez wlew dożylny do żyły obwodowej, stosując dawkę początkową wynoszącą 4400 j.m./kg mc. w ciągu 10 – 20 min, a następnie dawkę podtrzymującą wynoszącą 100 000 j.m. na godzinę przez 2 – 3 dni.

Zatorowość płucna

SPC (PL) Urokinase 50 000 j.m. 21818

National version: 02/2018

Produkt Urokinase medac należy podawać przez wlew dożylny do żyły obwodowej, stosując dawkę początkową wynoszącą 4400 j.m./kg mc. w ciągu 10 – 20 min, a następnie dawkę podtrzymującą wynoszącą 4400 j.m./kg mc. na godzinę przez 12 godzin.

Choroba zarostowa tętnic obwodowych

Produkt Urokinase należy podawać miejscowo przez dotętniczy stopniowany wlew poprzez cewnik, stosując dawkę początkową wynoszącą 4000 j.m. /min (tj. 240 000 j.m. na godzinę) przez 2 – 4 godziny lub do czasu przywrócenia przepływu do przodu, a następnie dawkę wynoszącą 1000 – 2000 j.m./min do całkowitej lizy lub maksymalnie przez 48 godzin.

Zatkana skrzepliną przetoka tętniczo-żylna do hemodializy

Produkt Urokinase medac należy podawać miejscowo przez wymuszony okresowy wlew (typu pulse spray) do obydwu odgałęzień przetoki w stężeniu od 5000 do 25 000 j.m./ml do osiągnięcia całkowitej dawki wynoszącej 250 000 j.m. W razie konieczności podanie można powtarzać co 30-45 minut, maksymalnie do 2 godzin.

Zatkane skrzepliną centralne cewniki żyłne

Produkt Urokinase medac należy rozpuścić w soli fizjologicznej w stężeniu 5000 j.m./ml. Objętość wystarczającą do całkowitego wypełnienia światła zatkanego cewnika należy wkropić i albo zamknąć na 20 do 60 minut, albo przepchnąć porcjami roztworu soli fizjologicznej przed aspiracją lizatu. Procedurę w razie potrzeby można powtórzyć.

Szczególne grupy pacjentów

- Pacjenci w podeszłym wieku: U pacjentów w wieku powyżej 65 lat dostępne dane są ograniczone i nie wiadomo, czy reagują oni inaczej niż pacjenci młodszy. Produkt Urokinase medac należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).
- Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby: U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i (lub) wątroby może być konieczne zmniejszenie dawki. W takich przypadkach stężenie fibrynogenu nie powinno spadać poniżej 100 mg/dl.

Dzieci i młodzież

Istnieje bardzo ograniczone doświadczenie w stosowaniu urokinazy u dzieci z chorobą zakrzepowo-zatorową naczyń i nie należy stosować urokinazy w tym wskazaniu.

Produkt Urokinase medac można stosować u dzieci w każdym wieku w przypadku zatkanych skrzepliną centralnych cewników żylnych, stosując tę samą procedurę zamykania, co u osób dorosłych.

Monitorowanie terapii

Przed rozpoczęciem terapii trombolitycznej należy wykonać testy hemostazy, tj. hematokryt, liczba płytek, czas trombinowy (TT) i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT).

Jeżeli podawano heparynę, należy ją odstawić, a aPTT przed wdrożeniem terapii urokinazą powinien być poniżej dwukrotności prawidłowej wartości kontrolnej.

W celu podawania ogólnoustrojowego za wystarczające uznawane jest zwykle 3-5-krotne wydłużenie TT zmierzone po wdrożeniu terapii. Korzystając z wyników testów krzepnięcia i aktywności fibrynolitycznej nie można jednak w sposób wiarygodny przewidzieć skuteczności ani ryzyka krwawienia.

Kontynuacja leczenia

W celu zapobiegania nawrotom zakrzepicy, należy następnie wdrożyć stosowanie leków przeciwzakrzepowych, pod warunkiem, że aPTT wynosi poniżej dwukrotności prawidłowej wartości kontrolnej.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Aktywne istotne klinicznie krwawienie
- Tętniak i malformacje tętniczo-żylne
- Nowotwór wewnątrzczaszkowy lub inny nowotwór z ryzykiem krwotoku
- Obniżona krzepliwość krwi (skłonność do krwotoków, jednoczesne leczenie lekami przeciwzakrzepowymi, samoistna fibrynoliza) i ciężka trombocytopenia
- Ciężkie niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe > 200 mmHg, rozkurczowe > 100 mmHg; retinopatia nadciśnieniowa III lub IV stopnia)
- Ostre zapalenie trzustki, zapalenie osierdzia, bakteryjne zapalenie wsierdzia, sepsa
- Niedawno przeżyty epizod mózgowo-naczyniowy (np. w ciągu 2 miesięcy)
- Niedawno przeżyty uraz, w tym resuscytacja sercowo-płucna, operacja w obrębie klatki piersiowej lub operacja neurochirurgiczna (np. w ciągu 2 miesięcy)
- Niedawno przeżyta poważna operacja do czasu pierwotnego zagojenia ran, niedawno przeżyta biopsja narządu, nakłucie lędźwiowe, aortografia przezłędźwiowa (np. w ciągu 10 dni)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W następujących stanach ryzyko krwawienia może być zwiększone i należy je rozważyć względem przewidywanych korzyści:

- Niedawno przeżyte ciężkie krwawienie z układu pokarmowego
- Niedawno przeżyty zabieg chirurgiczny inny niż zabieg chirurgiczny w obrębie klatki piersiowej lub neurochirurgiczny, niedawno przeżyty poród, nakłucie naczyń nieobkurczających się
- Zaburzenia krzepliwości o umiarkowanym nasileniu, w tym spowodowane ciężkimi chorobami wątroby lub nerek
- Jamiste choroby płuc
- Choroby układu moczowo-płciowego z istniejącymi lub potencjalnymi źródłami krwawienia (np. wszczepienie cewnika pęcherza)
- Wysokie prawdopodobieństwo skrzepliny w lewej części serca (np. zwężenie zastawki mitralnej z migotaniem przedsionków) z możliwością ryzyka zatoru mózgu
- Stwierdzona septyczna choroba zakrzepowa
- Ciężka choroba naczyń mózgowych
- Pacjenci w podeszłym wieku (szczególnie powyżej 75 lat)

Podawanie urokinazy jednocześnie z innymi lekami fibrynolitycznymi, przeciwzakrzepowymi lub lekami przeciwplatekowymi może dodatkowo nasilać ryzyko poważnego krwawienia (patrz punkt 4.5).

W razie wystąpienia krwawienia u pacjentów otrzymujących urokinazę może ono być trudne do kontrolowania. Pomimo, że urokinaza jest przeznaczona do wytwarzania odpowiednich ilości plazminy w celu przeprowadzenia lizy wewnątrznaczyniowych złożeń fibryny, inne złoże fibryny, w tym te, które zapewniają hemostazę (w miejscach wkłucia igły, wprowadzenia cewnika, nacięcia, itd.) również podlegają lizie i może wystąpić krwawienie z takich miejsc. Często występuje przesączenie krwi z miejsc urazu przezskórnego.

Podczas terapii urokinazą istnieje wysokie ryzyko występowania siniaków lub tworzenia krwiaków, zwłaszcza po wstrzyknięciach domięśniowych. Należy unikać wstrzyknięć domięśniowych i niepotrzebnego dotykania pacjenta. Nakłucia żyłne i inwazyjne zabiegi na żyłach należy wykonywać możliwie najrzadziej i ostrożnie, w celu zminimalizowania krwawienia. Jeżeli krwawienie z miejsca

objętego zabiegiem inwazyjnym nie jest poważne, można kontynuować terapię urokinazą, uważnie obserwując pacjenta; należy natychmiast wdrożyć miejscowe środki, takie jak zastosowanie ucisku.

Należy unikać inwazyjnych zabiegów na tętnicach przed leczeniem urokinazą i w jego trakcie w celu zminimalizowania krwawienia. Jeżeli nakłucie tętnicy jest absolutnie konieczne, powinien je wykonać lekarz doświadczony w wykonywaniu takich zabiegów, raczej w arterię promieniową lub barkową niż udową. Należy zastosować bezpośredni ucisk w miejscu nakłucia przez co najmniej 30 minut, założyć opatrunek uciskowy i często kontrolować to miejsce pod kątem występowania krwawienia.

W razie wystąpienia ciężkiego krwawienia po ogólnoustrojowym podawaniu urokinazy należy natychmiast przerwać wlew i wdrożyć środki mające na celu kontrolowanie krwawienia. Można stosować leki zwiększające objętość osocza inne niż dekstrany w celu uzupełnienia niedoborów objętości krwi; w przypadku znacznej utraty krwi bardziej preferowane jest podawanie koncentratu krwinek czerwonych niż krwi pełnej. Jeżeli wymagane jest bardzo szybkie odwrócenie fibrynolizy, można rozważyć podanie leku antyfibrynolitycznego takiego jak kwas epsilon-aminokapronowy (patrz punkt 4.9).

Produkt Urokinase medac to wysokooczyszczony enzym produkowany z ludzkiego moczu. Zawiera także albuminę z ludzkiej surowicy. Produkty wytwarzane z materiałów pochodzenia ludzkiego mogą przenosić czynniki zakaźne. Procedury kontrolowania takich zagrożeń znacznie zmniejszają ryzyko przenoszenia czynników zakaźnych, ale nie mogą go całkowicie wyeliminować.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwzakrzepowe

Doustne leki przeciwzakrzepowe lub heparyna mogą nasilać ryzyko krwotoku i nie należy ich stosować jednocześnie z urokinazą.

Substancje aktywne wpływające na czynność płytek

Z uwagi na zwiększone ryzyko krwotoku należy unikać jednoczesnego podawania urokinazy i substancji aktywnych, które wpływają na czynność płytek (np. kwasu acetylosalicylowego, innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, dipirydamolu, dekstranów).

Środki kontrastowe

Środki kontrastowe mogą opóźniać fibrynolizę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania urokinazy u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach są niewystarczające, jeżeli chodzi o wpływ na ciążę, rozwój zarodka/płodu, poród lub rozwój poporodowy. Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Jednak niskocząsteczkowe fragmenty urokinazy i aktywna plazmina przenikają przez łożysko.

Urokinazy nie należy stosować bez wyraźnej konieczności podczas ciąży ani w okresie bezpośrednio po porodzie.

Nie wiadomo, czy urokinaza przenika do mleka matki. Podczas leczenia urokinazą należy unikać karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Krwotok

Najczęstszym i najcięższym działaniem niepożądanym terapii urokinazą jest krwotok. Stan hemostatyczny u pacjenta poddanego urokinazie może być znacznie bardziej zmieniony niż w przypadku heparyny lub terapii lekami przeciwzakrzepowymi - pochodnymi kumaryny.

Podczas terapii urokinazą występowało ciężkie samoistne krwawienie, w tym przypadki zgonów spowodowanych krwotokiem mózgowym. Mniej ciężkie samoistne krwawienie występowało około dwukrotnie częściej niż podczas terapii heparyną. Pacjenci z występującymi uprzednio zaburzeniami hemostazy są bardziej narażeni na ryzyko samoistnego krwawienia.

Donoszono o umiarkowanym spadku stężenia hematokrytu, niepołączonym z wykrywalnym klinicznie krwawieniem, u około 20% pacjentów otrzymujących urokinazę.

Reakcje nadwrażliwości

W przeciwieństwie do streptokinazy, według doniesień urokinaza jest nieantygenowa. Informowano jednak o rzadkich przypadkach łagodnych reakcji alergicznych, w tym skurczu oskrzeli i wysypce. Ponadto zgłaszano bardzo rzadkie przypadki śmiertelnej anafilaksji.

Reakcje na wlew

Sporadycznie informowano o występowaniu gorączki i dreszczy, w tym drgawek, u pacjentów otrzymujących urokinazę. W celu złagodzenia dyskomfortu spowodowanego gorączką wywołaną przez urokinazę wystarczające jest zwykle leczenie objawowe; nie należy jednak stosować kwasu acetylosalicylowego.

Inne reakcje na wlew zgłaszane podczas terapii urokinazą obejmują duszność, sinicę, niedotlenienie, kwasicę, ból pleców oraz nudności i (lub) wymioty; reakcje te występowały zwykle w ciągu jednej godziny od rozpoczęcia wlewu urokinazy.

Jako podstawę do oceny częstości zdarzeń niepożądanych stosowano następującą konwencję:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często:	$\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
Rzadko:	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$
Bardzo rzadko	$< 1/10\ 000$

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko	Reakcje nadwrażliwości, w tym duszność, niedociśnienie tętnicze, zaczerwienienie twarzy, pokrzywka, wysypka
Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często	Krwotoki z miejsc wkłucia, ran Krwiak Krwotok z nosa, krwawienie z dziąseł Krwiomocz (mikroskopowy)
Często	Krwotok wewnątrzczaszkowy Krwotok z układu pokarmowego, krwotok zaotrzewnowy Krwotok z układu moczowo-płciowego Krwotok do mięśni Zatorowość, w tym zatory cholesterolowe
Niezbyt często	Krwotok wewnątrzwątrobowy

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Często Gorączka, dreszcze

Badania laboratoryjne

Bardzo często Spadek stężenia hematokrytu bez wykrywalnego klinicznie krwotoku
Przejęciowy wzrost aktywności aminotransferaz

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, PL-02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49-21-301, Faks: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Krwotok występujący podczas leczenia urokinazą można kontrolować przez miejscowy ucisk i kontynuować leczenie. W razie wystąpienia ciężkiego krwawienia leczenie urokinazą należy przerwać i podawać inhibitory takie jak aprotynina, kwas epsilon-aminokapronowy, kwas p-aminoetylobenzoowy lub kwas traneksamowy. W poważnych przypadkach należy podawać, w zależności od potrzeb, ludzki fibrynogen, czynnik XII, koncentrat krwinek czerwonych lub krew pełną. W celu skorygowania niedoboru objętości należy unikać podawania dekstranów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Kod ATC: B01A D04, leki przeciwzakrzepowe.

Produkt Urokinase medac to wysokooczyszczona postać naturalnie występującej urokinazy ludzkiej ekstrahowanej z moczu. Urokinaza występuje w dwóch odmiennych postaciach cząsteczkowych – o wysokiej masie cząsteczkowej (około 54 000 daltonów) i o niskiej masie cząsteczkowej (około 33 000 daltonów). Produkt Urokinase medac zawiera ponad 85 % postaci HMW (o wysokiej masie cząsteczkowej).

Urokinaza jest środkiem trombolitycznym, który przekształca plazminogen w plazminę (fibrylizynę), enzym proteolityczny, który degrдуje fibrynę, jak również fibrynogen i inne białka osocza. Aktywność urokinazy prowadzi do zależnego od dawki spadku stężenia plazminogenu i fibrynogenu i do zwiększonego występowania produktów degradacji plazminy i fibryny, które mają działanie przeciwzakrzepowe i wzmacniają działanie heparyny. To działanie utrzymuje się przez 12 - 24 godzin od zakończenia wlewu urokinazy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Urokinaza jest szybko usuwana z krwiobiegu przez wątrobę – okres półtrwania wynosi od 10 do 20 minut. Nieaktywne produkty degradacji są wydalone z żółcią, wydalanie zachodzi głównie przez nerki.

Eliminacja jest opóźniona u pacjentów z chorobą wątroby i zaburzeniem czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak jest przedklinicznych danych o bezpieczeństwie mających dodatkową wartość dla lekarza przepisującego lek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu wodorofosforan dwunastowodny,
Sodu diwodorofosforan dwuwodny,
Albumina ludzka.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Brak jest dostępnych informacji na temat utraty aktywności w pojemnikach z PCW lub woreczkach/strzykawkach z tworzywa sztucznego.

6.3 Okres ważności

32 miesiące

Po pierwszym otwarciu do natychmiastowego użycia.
Należy natychmiast użyć materiał po rekonstytucji.

Wykazano, że stabilność chemiczna i fizyczna, zarówno w temperaturze pokojowej, jak i w temperaturze $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$, po rekonstytucji i dalszym rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań wynosi 72 godziny.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast po rekonstytucji i rozcieńczeniu. Jeżeli nie zostanie użyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik i zazwyczaj nie powinny one przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C , chyba że rekonstytucję i rozcieńczanie przeprowadzono w kontrolowanych i zweryfikowanych warunkach aseptycznych.

Ze względu na utratę aktywności urokinazy, roztwór należy użyć natychmiast po rekonstytucji i dalszym rozcieńczeniu 5% lub 10% roztworem glukozy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C .
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła borokrzemianowego typu I z korkiem z gumy chlorobutylowej i uszczelniona aluminiowym kapslem typu „flip-off”.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Proszek do sporządzania roztworu do wlewów należy rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań i następnie rozcieńczyć roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub 5% lub 10% roztworem glukozy.

Proszek należy poddać rekonstytucji w następujący sposób:
Dla fiolek 50 000 j.m. użyć 2 ml wody do wstrzykiwań.

Po rekonstytucji roztwór musi być przezroczysty i bezbarwny.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

medac Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate m.b.H.
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21818

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

28.04.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02/2018