

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Urokinase 250 000 HS medac
Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Durchstechflasche Urokinase 250 000 HS medac mit 63 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung enthält 250.000 I.E. Urokinase

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

- Periphere arterielle Thrombose
- akute und subakute Thrombose tiefer Venen
- akute diagnostisch gesicherte Lungenembolie, insbesondere bei instabilen hämodynamischen Verhältnissen
- thrombosierter arteriovenöser Shunt

4.2 Dosierung, Art und Dauer der AnwendungDosierung:

Die Dosierungen richten sich nach den jeweiligen Indikationen

Periphere arterielle Thrombose

Systemische Lyse:

Für die Behandlung der arteriellen Verschlüsse werden initial 250.000–600.000 I.E. Urokinase über 10–20 Minuten i.v. empfohlen sowie als Erhaltungsdosis 80.000–150.000 I.E. Urokinase/h.

Eine simultane Heparin-gabe ist in der Regel notwendig, um einen ausreichenden Schutz gegen eine Rethrombosierung zu gewährleisten. Beginn und Dauer der Heparin-gabe richten sich nach der aPTT, die auf das 1,5- bis 2,5- fache der Norm verlängert sein sollten. Im Allgemeinen ist eine Dosierung von 500–1.000 I.E. unfractioniertem Heparin/h i.v. ausreichend.

Lokale Lyse:

Initial wird der Thrombus mit Urokinaselösung infiltriert. Die Dosis sollte nicht höher als 100.000–120.000 IE/Stunde für einen 70 kg gewichtigen Patienten sein. Die lokale Lyse wird bis zum eingetretenen Erfolg (maximal 48 Stunden) durchgeführt.

Thrombose tiefer Venen

Initial werden 250.000–600.000 I.E. Urokinase über 10–20 Minuten i.v. gegeben. Die Erhaltungsdosis beträgt 40.000–100.000 I.E./h.

Eine simultane Heparin-gabe ist in der Regel notwendig, um einen ausreichenden Schutz gegen eine Rethrombosierung zu gewährleisten. Beginn und Dauer der Heparin-gabe richten sich nach der aPTT, die auf das 1,5- bis 2,5- fache der Norm verlängert sein sollten. Im Allgemeinen ist eine Dosierung von 500–1.000 I.E. unfractioniertem Heparin/h i.v. ausreichend.

Lungenembolie

Initial werden 2.000 oder 4.400 I.E. Urokinase/kg KG über 10–20 Minuten i.v. gegeben. Die Erhaltungsdosis beträgt 2.000 I.E. Urokinase/kg KG/h über 24 Stunden bei simultaner Verabreichung von Heparin oder 4.400 I.E. Urokinase/kg KG/h über 12 Stunden ohne Heparin. Beginn und Dauer der Heparin-gabe richten sich nach der aPTT.

Eine anschließende Heparin-gabe ist in der Regel notwendig, um einen ausreichenden Schutz gegen eine Rethrombosierung zu gewährleisten. Beginn und Dauer der Heparin-gabe richten sich nach der aPTT, die auf das 1,5- bis 2,5- fache der Norm verlängert sein sollten. Im Allgemeinen ist eine Dosierung von 500–1.000 I.E. unfractioniertem Heparin/h i.v. ausreichend.

Thrombosierter arterio-venöser Shunt

In beide Schenkel des Shunts wird Urokinaselösung in einer Konzentration von 5.000–25.000 I.E./ml instilliert.

Besondere Patientengruppen**Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen**

Bei Patienten mit gestörter Nieren- und/oder Leberfunktion kann eine Dosisreduzierung notwendig sein. In diesen Fällen sollte der Fibrinogenspiegel im Serum nicht unter 100 mg/dl fallen. Urokinase ist kontraindiziert bei Patienten mit schweren Nieren- und/oder Lebererkrankungen (siehe 4.3).

Ältere Patienten

Für Patienten über 65 Jahren gibt es nur limitierte Daten zur Anwendung von Urokinase und es ist nicht bekannt, ob sie anders als jüngere Patienten reagieren. Zudem besteht bei älteren Patienten ein erhöhtes Risiko für intrakranielle Blutungen. Urokinase 250 000 HS medac sollte daher mit besonderer Vorsicht bei dieser Patientengruppe angewendet werden (siehe auch 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit einer Anwendung von Urokinase 250 000 HS medac bei Kindern zwischen Geburt und 18 Jahren mit thromboembolischen Gefäßverschlüssen ist nicht belegt. Deshalb wird die Anwendung bei Kindern nicht empfohlen.

Art der Anwendung:

Zur Injektion, Infusion und lokalen Instillation nach vorgeschriebener Lösung.

Der Inhalt einer Durchstechflasche Urokinase 250 000 HS medac wird mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke in Lösung gebracht.

Zur Tropfinfusion kann der Inhalt einer Durchstechflasche mit Wasser für Injektionszwecke gelöst und anschließend z.B. in Glucose 5%- bzw. 10%-Lösung oder physiologischer NaCl-Lösung auf ein Endvolumen von 50 ml verdünnt werden.

Dauer der Anwendung:

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach den jeweiligen Indikationen.

Periphere arterielle Thrombose

Die Behandlungsdauer mit Urokinase hängt vom klinischen Befund sowie von den Ergebnissen diagnostischer Verfahren ab. Die

durchschnittliche Behandlungsdauer beträgt 4–5 Tage.

Thrombose tiefer Venen

Die Behandlungsdauer beträgt abhängig vom objektiv gesicherten therapeutischen Erfolg im Allgemeinen 7–14 Tage.

Lungenembolie

Die Behandlungsdauer beträgt bei dem niedrig dosierten Urokinase/Heparin-Dosierungsschema 24 Stunden, bei dem hochdosierten Urokinase-Dosierungsschema 12 Stunden.

Thrombosierter arterio-venöser Shunt

Die Urokinase-Applikation kann, falls erforderlich, alle 30 Minuten wiederholt werden. Die Dauer der Anwendung sollte aber auf 2 Stunden begrenzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Urokinase 250 000 HS medac darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit (Allergie) gegen den Wirkstoff Urokinase oder einen der sonstigen Bestandteile von Urokinase 250 000 HS medac,
- bei allen Formen verminderter Blutgerinnungsfähigkeit, insbesondere Spontane fibrinolyse, hämorrhagische Diathese und gleichzeitige Therapie mit oralen Antikoagulantien,
- bei akuten cerebrovaskulären Ereignissen (z.B. cerebraler Insult, TIA), insbesondere intrakranielle Blutungen,
- bei intrakraniellen Neoplasien, Aneurysmen oder arteriovenösen Mißbildungen der Cerebralarterien,
- bei Aneurysma dissecans,
- bei manifester klinisch relevanter Blutung,
- bei erhöhter Blutungsbereitschaft infolge von:
 - Magen-Darm-Erkrankungen, z.B. Malignomen, Ulcus ventriculi sive duodeni, akute Colitis ulcerosa,
 - Erkrankungen des Urogenitaltraktes, z.B. Malignome, Urolithiasis,
 - Lungenerkrankungen, z.B. kavernöse Tuberkulose oder Bronchiektasen,
 - schweren Lebererkrankungen, z.B. Leberzirrhose, Ösophagusvarizen,
 - schweren Nierenerkrankungen.
- innerhalb von 3 Monaten nach einer schweren Blutung (z.B. gastrointestinale, intrakranielle), nach einem schweren Trauma oder einem größeren chirurgischen Eingriff (z.B. koronare Bypass-Operation, intrakranielle oder intraspinal Eingriffe oder Traumen),
- in den ersten 4 Wochen post partum,
- Abort,
- Abortus imminens,
- Verdacht auf Placenta praevia,
- nach Punktion eines nicht komprimierbaren Gefäßes,
- innerhalb von 10 Tagen nach Organbiopsie; Lumbalpunktion; längerfristige externe Herzmassage; kürzlich erfolgte intramuskuläre Injektion,
- bei therapeutisch nicht beeinflussbarer schwerer, arterieller Hypertonie (systolisch über 200 mmHg, diastolisch über 100 mmHg, Fundus hypertonicus III und IV),

- bei hämorrhagischer Retinopathie oder anderen Erkrankungen des Auges mit Blutungsneigung,
- bei akuter Pankreatitis, Perikarditis, bakterielle Endokarditis,
- bei Sepsis.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Urokinase darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- anderen als den in Abschnitt 4.3 erwähnten cerebrovaskulären Erkrankungen oder anamnestisch bekannten, länger zurückliegenden cerebrovaskulären Ereignissen,
- arterieller Hypertonie,
- Thromben im linken Herzen (z.B. bei Mitralstenose mit Vorhofflimmern),
- septischer Thrombophlebitis oder infizierter arteriovenöser Fistel mit Thromboseverschluss,
- Umständen, bei denen eine mögliche Blutungsquelle schwer zugänglich ist,
- Verminderung der Thrombozytenzahl und/oder Veränderungen von Laborparametern, die auf eine gestörte Hämostase hinweisen (z.B. Verlängerung der TZ, aPTT, Quickwert u. a. m.).

Intramuskuläre Injektionen und die Verwendung starrer Katheter sollen während der Behandlung mit Urokinase unterbleiben.

Nach Herzdruckmassage im Rahmen einer kardiopulmonalen Reanimation besteht ein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen. Bei Auftreten von Blutungen sollte entsprechend den unter Abschnitt 4.9 gegebenen Anweisungen verfahren werden.

Bei der Anwendung von aus Humanproteinen hergestellten Arzneimitteln ist die Übertragung von Infektionserkrankungen – auch bislang unbekannter Natur – nicht völlig auszuschließen. Diese Gefahr ist wegen des geforderten Inaktivierungsverfahrens (Erhitzung in Lösung 10 Stunden bei + 60 °C) aber äußerst gering.

Bei hoher Dosierung erfolgt die Überwachung wie bei jeder fibrinolytischen Behandlung mittels Fibrinogen und aPTT-Bestimmung, gegebenenfalls Thrombinzeit.

Bei Dosierungen unter 40.000 I.E./Stunde ändern sich dagegen die Laborwerte üblicherweise kaum: der Nachweis der fibrinolytischen Aktivität lässt sich hier durch eine Verkürzung der Euglobulinzeit sowie einer Erhöhung der Fibrinspaltprodukte erbringen.

Bei älteren Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für intrakranielle Blutungen. Deshalb soll bei diesen Patienten das Nutzen-Risiko-Verhältnis besonders sorgfältig geprüft werden.

Die Erfahrung bei Kindern ist begrenzt.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion ist eventuell eine Dosisreduktion erforderlich. Dabei sollte der Fibrinogenspiegel nicht unter 100 mg/dl absinken.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine erhöhte Blutungsgefahr besteht bei vorheriger oder gleichzeitiger Gabe von

- Antikoagulantien, wie z. B. Heparin, Coumarinderivaten,
- Arzneimitteln, die die Thrombozytenbildung oder -funktion beeinflussen, wie z. B.:
 - Acetylsalicylsäure,
 - Allopurinol,
 - Clofibrinsäurederivate,
 - Clopidogrel,
 - Indometazin,
 - Dipyridamol,
 - Phenylbutazon,
 - Ticlopidin,
 - Tetracycline,
 - Valproinsäure,
 - Thiouracil,
 - Sulfonamide,
 - Zytostatika,
 - Dextrane,
 - nichtsteroidale Antiphlogistika.

Fibrinolyse hemmende Wirkung auf Urokinase haben folgende Stoffe:

- Antifibrinolytika, wie z. B. Aprotinin, p-Aminobenzoesäure, epsilon-Aminocapronsäure und Tranexamsäure.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Bisher liegen keine ausreichenden Daten zu einer Anwendung von Urokinase 250 000 HS medac in der Schwangerschaft vor. Niedermolekulare Urokinasefragmente und aktives Plasmin passieren die Plazenta. Tierexperimentelle Studien ergaben zwar keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität, allerdings wurden die Muttertiere nur unzureichend exponiert (siehe Abschnitt 5.3). Wegen der Gefährdung des Feten ist Urokinase 250 000 HS medac in der gesamten Schwangerschaft nur bei vitaler Indikation unter besonderer Abwägung des Risikos anzuwenden. Das Auftreten von Blutungen und vorzeitigen Wehen sowie eine passive Immunisierung des Feten durch mütterliche Antikörper gegen Urokinase 250 000 HS medac kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Anwendung von Urokinase 250 000 HS medac ist in den ersten 4 Wochen post partum, bei Abort bzw. Abortus imminens sowie bei Verdacht auf Placenta praevia absolut kontraindiziert.

Stillzeit:

Es liegen keine Erkenntnisse zum Übergang von Urokinase 250 000 HS medac in die Muttermilch vor. Urokinase 250 000 HS medac sollte in der Stillzeit nur gegeben werden, wenn dies für die Gesundheit der Mutter zwingend erforderlich ist. In diesem Fall sollte das Stillen für die Dauer der Anwendung unterbrochen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Urokinase 250 000 HS medac hat einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Ver-

kehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (> 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Blut und Lymphsystem

Sehr häufig: Abfall des Hämatokrit ohne klinisch feststellbare Blutungen

Nervensystem

Häufig: Intrakranielle Blutungen

Gelegentlich: Lebensbedrohliche intrakranielle Blutungen

Auge

Sehr selten: Glaskörperblutungen

Gefäße

Häufig: Embolie

Gastrointestinaltrakt

Häufig: Gastrointestinale Blutungen, retroperitoneale Blutungen

Gelegentlich: Lebensbedrohliche gastrointestinale Blutungen, lebensbedrohliche retroperitoneale Blutungen

Leber und Galle

Sehr häufig: Vorübergehende Erhöhung der Transaminasen

Gelegentlich: Lebensbedrohliche intrahepatische Blutungen

Nieren und Harnwege

Sehr häufig: Mikrohämaturie

Häufig: Urogenitale Blutungen

Gelegentlich: Lebensbedrohliche urogenitale Blutungen

Haut, allergische Reaktionen

Sehr selten: Allergische Reaktionen mit Flush, Urtikaria, Dyspnoe und Hypotension

Allgemein

Sehr häufig: (Sicker-)Blutungen aus Punktionsstellen, Wunden, Entstehung oder Vergrößerung von Hämatomen oder Sugillationen, Nasen- und Zahnfleischblutungen

Häufig: Fieber

Gelegentlich: Lebensbedrohliche Einblutungen in parenchymatöse Organe oder Muskel

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Beim Auftreten von durch Kompression beherrschbaren Blutungen ist die Fortführung der Therapie unter sorgfältiger Überwachung möglich.

Bei durch o.g. Maßnahmen nicht kontrollierbaren und behandlungsbedürftigen Blutungskomplikationen muss die Urokinase-Therapie abgesetzt und ggf. Aprotinin oder ein anderes Antifibrinolytikum verabreicht werden. Die Dosierung von Aprotinin beträgt initial 500.000–1.000.000 KIE/h i.v., dann 50.000–100.000 KIE/h bis zur Stillung der Blutung. (Cave Anaphylaxie!)

Bei schweren oder lebensbedrohlichen Blutungen aufgrund von schweren Hyperfibrinolyse ist das sofortige Absetzen der Urokinase-Therapie erforderlich. Eine Substitutionstherapie mit Fibrinogenkonzentraten und entsprechenden Blutprodukten sollte die antifibrinolytische Therapie ergänzen. Die Behandlung sollte in Rücksprache mit einem hämostaseologisch erfahrenen Transfusionsmediziner erfolgen.

5. Pharmakologische Eigenschaften**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Fibrinolytikum
ATC-Code: B01AD04

Urokinase ist eine Serinprotease, die in verschiedenen molekularen Formen vorkommt. Man unterscheidet eine hoch- und eine niedermolekulare Form.

Das mittlere Molekulargewicht der hochmolekularen Form (HUK) beträgt etwa 54.000 Dalton, das der niedermolekularen Form (LUK) wird mit ca. 33.000 Dalton angegeben.

Das Enzym wird vor allem in der Niere gebildet und in den Urin sezerniert. Urokinase kann aus menschlichem Urin oder aus den Überständen von Kulturen menschlicher Nierenzellen isoliert werden oder rekombinant hergestellt werden.

Die Aktivität wird in Internationalen Einheiten anhand von der WHO festgelegten Standardpräparaten bestimmt.

Diese Einheiten beruhen auf der fibrinolytischen Aktivität von Urokinase.

Pro-Urokinase (SCUPA) ist das Zymogen von Urokinase. Sie wird durch Serinproteasen vom Trypsin-Typ, z.B. Plasmin oder Thrombin in Urokinase (HUK) umgewandelt.

Urokinase hat eine spezifische Affinität zum Plasminogenmolekül und wandelt Plasminogen direkt durch Hydrolyse der Arginin-Valin-Bindung in Plasmin um.

Durch die fibrinolytische Wirkung der Protease Plasmin können fibrinhaltige Thromben aufgelöst werden.

Die durch Urokinase ausgelöste Plasminaktivität führt dosisabhängig zu einem Abfall des Plasminogen- und Fibrinogenspiegels sowie zu einem vermehrten Anfall von Fibrin- und Fibrinospaltprodukten (FSP), die sowohl direkt antikoagulatorisch wirken, als auch die Heparinwirkung verstärken.

Diese Urokinasewirkung besteht bis zu 12–24 h nach Infusionsende fort.

Die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin durch Urokinase kann kompetitiv mit epsilon-Aminocapronsäure, Tranexamsäure und p-Aminobenzoesäure gehemmt werden. Diese Fibrinolysehemmer heben jedoch die gerinnungshemmende Wirkung von zirkulierenden Fibrinogen/Fibrinospaltprodukten nicht auf.

Aprotinin wirkt wie im Plasma vorhandenes α_2 -Antiplasmin direkt Plasmin hemmend.

Urokinase-inhibierende Plasmaproteine können die Urokinaseaktivität individuell verschieden stark hemmen (z. B. bei Urämie).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Urokinase muss parenteral appliziert werden.

Urokinase wird nach intravenöser Gabe schnell aus dem zirkulierenden Blut entfernt.

Die Eliminationshalbwertszeit von Urokinase beträgt ca. 10–20 Minuten.

Die Inaktivierung (enzymatischer Abbau) erfolgt wahrscheinlich hauptsächlich in der Leber. Die inaktiven Spaltprodukte werden über die Galle und vor allem über die Niere ausgeschieden.

Die Halbwertszeit der klinischen Wirkung ist von der Wirkdauer des aktivierten Plasmins abhängig und damit länger.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur chronischen Toxizität an verschiedenen Tierspezies und zum mutagenen Potential lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Langzeituntersuchungen auf ein tumor erzeugendes Potential liegen nicht vor.

Embryotoxizitätsuntersuchungen an Ratten, Mäusen und Kaninchen mit Dosierungen, die maximal dem 1,4-Fachen der humanen Gabe (basierend auf einer humantherapeutischen Dosierung von 105.600 I.E./kg/Tag) entsprachen, haben keinen Hinweis auf ein teratogenes Potential ergeben. Die Fertilität von Ratten und die peri-/postnatale Entwicklung der Nachkommen wurde in diesen Dosierungen ebenfalls nicht beeinträchtigt.

6. Pharmazeutische Angaben**6.1 Sonstige Bestandteile**

Natriummonohydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat, Human-Albumin

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt für Urokinase HS medac 3 Jahre.

Haltbarkeit nach Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung:

Die rekonstituierte Lösung ist zum sofortigen Gebrauch bestimmt.

Die unter aseptischen Bedingungen hergestellte Lösung soll nicht länger als 8 Stunden aufbewahrt werden.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Urokinase 250 000 HS medac:
OP mit 1 Durchstechflasche mit 250.000 I.E. Urokinase

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Pharmazeutischer Unternehmer

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Telefon: 04103/8006-0
Telefax: 04103/8006-100

8. Zulassungsnummer

897.03.00

9. Datum der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

04.09.2012

10. Stand der Information

April 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt