

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Urokinase medac 10 000 IU injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektio- tai infuusioampulli sisältää 10 000 IU ihmisen virtsasta uutettua urokinaasia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Suonensisäisten verihyytymien luottaminen seuraavissa tiloissa:

- akuutti laaja proksimaalinen syvä laskimotukos
- akuutti massiivinen keuhkoveritulppa
- akuutti okklusiivinen perifeerinen valtimotauti, johon liittyy raajaa uhkaava iskemia
- verihyytymä hemodialyysissä käytettävässä valtimo-laskimosuntissa
- verihyytymä keskuslaskimokatetrissa.

4.2 Annostus ja antotapa

Urokinase medacia saavat käyttää vain tromboottisiin sairauksiin perehtyneet lääkärit sairaaloissa, joissa on mahdollisuus riittävään diagnostiikkaan ja seurantaan.

Urokinase medac annetaan käyttöaiheen mukaan joko systeemisenä infusiona laskimoon, arteriografiassa valtimokanyylin ohjauksessa paikallisena infusiona tai paikallisena instillaationa.

Valmistetta ei saa antaa ihon alle eikä lihakseen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja lisälaimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Annostus

Aikuiset

Annostusta voidaan sovittaa yksilöllisesti potilaan kliinisen tilan mukaan. Seuraavia annostusohjelmia on käytettävä ohjeellisesti.

Syvä laskimotukos

Urokinase medacia infusoidaan ääreislaskimoon aluksi 4 400 IU/painokilo 10–20 minuutin aikana. Tämän jälkeen annetaan ylläpitoannoksena 100 000 IU/tunti 2–3 päivän ajan.

Keuhkoveritulppa

Urokinase medacia infusoidaan ääreislaskimoon aluksi 4 400 IU/painokilo 10–20 minuutin aikana. Tämän jälkeen annetaan ylläpitoannoksena 4 400 IU/painokilo/tunti 12 tunnin ajan.

Okklusiivinen perifeerinen valtimotauti

Urokinase medacia infusoidaan asteittain valtimokanyylin ohjauksessa paikallisesti. Aluksi infusoidaan 4 000 IU/min (eli 240 000 IU/tunti) 2–4 tunnin ajan tai kunnes antegradinen virtaus on korjaantunut. Tämän jälkeen infusoidaan 1 000–2 000 IU/min, kunnes verihyytymä on liennut kokonaan, tai enintään 48 tunnin ajan.

Verihyytymä hemodialyysissa käytettävässä valtimo-laskimosuntissa

Urokinase medacia annetaan pitoisuutena 5 000–25 000 IU/ml paikallisena tehostettuna pulsoivana infuusiona (pulse spray) suntin kumpaankin haaraan. Kokonaisannos on 250 000 IU. Anto voidaan toistaa 30–45 minuutin välein enintään 2 tunnin ajan.

Verihyytymä keskuslaskimokatetrissa

Urokinase medac liuotetaan fysiologiseen keittosuolaliuokseen pitoisuuteen 5 000 IU/ml. Valmistetta instilloidaan tukkeutuneeseen katetriin määrä, joka riittää täyttämään katetrin koko lumenin. Valmistetta joko lukitaan katetrin lumeniin 20–60 minuutiksi tai valmisteen perään ruiskutetaan samansuuruisia keittosuolaliuosannoksia ennen kuin lysaatti aspiroidaan. Toimenpide voidaan toistaa tarvittaessa.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Saataavilla on vain rajoitetusti tietoja yli 65-vuotiaista potilaista. Ei tiedetä, onko tämänikäisten potilaiden vaste hoitoon erilainen kuin nuoremmilla. Urokinase medacin käytössä iäkkäille potilaille on oltava varovainen (ks. kohta 4.4).

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Jos potilaan munuaisten ja/tai maksan toiminta on heikentynyt, annosta on ehkä pienennettävä. Tällöin fibrinogeenin pitoisuus ei saa pienentyä alle määrän 1 g/l.

Pediatriset potilaat

Kokemuksia urokinaasin käytöstä lapsille, joilla on tromboembolinen okklusiivinen verisuonitauti, on hyvin vähän. Urokinaasia ei pidä käyttää tässä käyttöaiheessa.

Urokinase medacia voi käyttää kaikenikäisille lapsille keskuslaskimokatetrissa olevan verihyytymän liuottamiseen samalla tavalla kuin aikuisille lukitsemalla valmiste katetrin lumeniin.

Hoidon seuranta

Ennen trombolyyttisen hoidon aloittamista on tehtävä hemostaattiset määritykset, mukaan lukien hematokriitti, verihiutalemäärä, trombiiniaika (P-Trombai) ja aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (P-APTT).

Jos potilas on saanut hepariinia, sen anto on lopetettava, ja P-APTT:n on oltava alle kaksinkertainen normaaliin viitearvoon verrattuna ennen urokinaasihoidon aloittamista.

Systeemisessä annossa trombiiniajan pitenemistä 3–5-kertaiseksi 4 tunnin kuluttua hoidon aloittamisesta pidetään yleensä riittävänä. Hyytymistestien tulokset ja fibrinolyttinen aktiivisuus eivät kuitenkaan ennusta luotettavasti sen paremmin hoidon tehoa kuin verenvuotoriskiäkään.

Potilaan seuranta

Verihyytymän uusiutumisen estämiseksi potilaalle on tämän valmisteen jälkeen aloitettava antikoagulanttihoito, edellyttäen että P-APTT on alle kaksinkertainen normaaliin viitearvoon verrattuna.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Kliinisesti merkityksellinen aktiivinen verenvuoto
- Aneurysma ja valtimo-laskimoepämuodostuma
- Kallonsisäinen kasvain tai muu kasvain, johon liittyy verenvuotoriski
- Verenhyytymisen heikkeneminen (vuototaipumus, samanaikainen antikoagulanttihoito, spontaani fibrinolyysi) ja vaikea trombosytopenia
- Vaikea hallitsematon kohonnut verenpaine (systolinen > 200 mmHg, diastolinen > 100 mmHg; luokan 3 tai 4 hypertensiivinen retinopatia)
- Akuutti haimatulehdus, sydänpussitulehdus, bakteerlendokardiitti, sepsis
- Tuore aivoverisuonitapahtuma (esim. kuluneiden 2 kuukauden sisällä)
- Tuore trauma, mukaan lukien painelu-puhalluseklytytys, rintaelinkirurgia tai neurokirurgia (esim. kuluneiden 2 kuukauden sisällä)
- Äskettäinen suuri leikkaus primaarihaavan paranemiseen asti, äskettäinen elinbiopsia, lannepisto, translumbaalinen aortan varjoainekuvaus (esim. kuluneiden 10 päivän sisällä).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuodon riski saattaa olla suurentunut seuraavissa tiloissa, ja sitä on punnittava oletettuja hyötyjä vasten:

- äskettäinen vaikea maha-suolikanavan verenvuoto
- jokin muu äskettäinen leikkaus kuin thoraxkirurgia tai neurokirurgia, äskettäinen synnytys, eikomprimoitavissa olevien suonten punktio
- keskivaikeat hyytymishäiriöt, myös vaikeasta maksa- tai munuaissairaudesta johtuvat
- kavernoottiset keuhkosairaudet
- sukupuolielinten ja virtsateiden sairaudet, joissa on tai voi olla verenvuodon lähde (esim. virtsarakon kestopkatetri)
- hyvin todennäköinen verihyytymä sydämen vasemmassa puoliskossa (esim. hiippaläpän ahtauma, johon liittyy eteisvärinä), mihin liittyy aivoveritulpan riski
- tunnettu septinen tromboottinen sairaus
- vaikea aivoverisuonisairaus
- korkea ikä (erityisesti yli 75 vuoden ikä).

Urokinaasin samanaikainen anto muiden trombolyyttien, antikoagulanttien tai verihyütaleiden toimintaa estävien aineiden kanssa saattaa suurentaa vakavan verenvuodon riskiä entisestään (ks. kohta 4.5).

Urokinaasihoidon aikana ilmenevää verenvuotoa voi olla vaikea saada hallintaan. Urokinaasin annolla pyritään tuottamaan riittävä määrä plasmia suonsisäisten fibrinikertymien liuottamiseksi, mutta liuottava vaikutus kohdistuu samalla muihin fibrinikertymiin, myös hemostaasia ylläpitäviin fibrinikertymiin (neulan pistokohdassa, katetrin sisäänvientikohdassa, haavoissa, jne.), jolloin tällaisista kohdista voi vuotaa verta. Perkutaanisissa vammakohdissa ilmenee usein tihkuvuotoa.

Mustelmien tai verenpurkaumien muodostumisriski on suuri urokinaasihoidon aikana, erityisesti lihakseen annettujen pistosten jälkeen. Pistämistä lihakseen ja potilaan tarpeetonta käsittelyä on vältettävä. Verenvuodon minimoimiseksi laskimopunktioita ja laskimoiden kajoavia toimenpiteitä pitää tehdä mahdollisimman harvoin ja varoen. Jos verenvuoto kajoamiskohdasta ei ole vakava, urokinaasihoitoa voidaan jatkaa potilasta tiiviisti tarkkaillen; paikallinen hoito, kuten vuotokohdan painaminen, on aloitettava heti.

Valtimoiden kajoavia toimenpiteitä on vältettävä ennen urokinaasihoitoa ja sen aikana verenvuotojen minimoimiseksi. Jos valtimopunktio on ehdottoman välttämätön, sen tekevällä lääkäriellä on oltava kokemusta toimenpiteestä ja toimenpiteessä on käytettävä mieluummin värttinä- tai olkavarsivaltimoa kuin reisivaltimoa. Punktiokohtaa on painettava vähintään 30 minuuttia, siihen on laitettava paineside ja kohta on tarkistettava tiheään verenvuodon merkkien varalta.

Jos systeeminen urokinaasihoito aiheuttaa vaikean verenvuodon, infuusio on lopetettava heti ja ryhdyttävä toimenpiteisiin verenvuodon tyrehtyttämiseksi. Veritilavuuden vajeeseen voidaan antaa plasmanlaajentajia, ei kuitenkaan dekstraaneja. Huomattava verenhukka on hoidettava mieluummin punasolutiivisteellä kuin kokoverellä. Jos fibrinolyttinen tila on saatava häviämään hyvin nopeasti, voidaan harkita antifibrinolyttisen aineen, kuten epsilon-aminokapronihapon, antoa (ks. kohta 4.9).

Urokinase medac on hyvin puhdistettu entsyymi, jota valmistetaan ihmisen virtsasta. Se sisältää myös ihmisen seerumin albumiinia. Ihmisperäisistä materiaaleista valmistetut tuotteet voivat välittää tartunnanaiheuttajia. Tätä riskiä voidaan pienentää erilaisin toimenpitein huomattavasti mutta ei poistaa kokonaan.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Antikoagulantit

Suun kautta otettavat antikoagulantit tai hepariini saattavat suurentaa verenvuodon riskiä, eikä niitä pidä käyttää samanaikaisesti urokinaasin kanssa.

Verihiutaleiden toimintaan vaikuttavat aineet

Verenvuotoriskin suurenemisen vuoksi urokinaasin samanaikaista antoa verihiutaleiden toimintaan vaikuttavien aineiden (esim. asetyylisalisyylihapon, muiden ei-steroidisten tulehduslääkkeiden, dipyridamoln, dekstraanien) kanssa on vältettävä.

Varjoaineet

Varjoaineet saattavat hidastaa fibrinolyysiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja urokinaasin käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai synnytyksenjälkeiseen kehitykseen kohdistuvien vaikutusten selvittämiseksi. Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Pienimolekyyliset urokinaasi-fragmentit ja aktiivinen plasmiiini läpäisevät kuitenkin istukan.

Urokinaasia ei pidä käyttää raskauden eikä välittömästi synnytystä seuraavana aikana, ellei se ole selvästi tarpeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö urokinaasi ihmisen rintamaitoon. Imetystä urokinaasihoidon aikana on vältettävä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Verenvuoto

Urokinaasihoidon useimmin ilmenevä ja vaikea haittavaikutus on verenvuoto. Urokinaasihoito voi muuttaa potilaan hemostaasia syvemmin kuin hepariinihoito tai antikoagulanttihoito kumariinijohdoksilla. Urokinaasihoidon aikana on esiintynyt vaikeita spontaaneja verenvuotoja, myös kuolemia aivoverenvuotoon. Vähemmän vaikeita spontaaneja verenvuotoja on esiintynyt noin kaksi kertaa useammin kuin hepariinihoidon aikana. Spontaanin verenvuodon riski on suurin niillä potilailla, joilla on entuudestaan jokin hemostaasin häiriö.

Noin 20 prosentilla urokinaasipotilaista on ilmoitettu hematokriittiarvon kohtalaista pienenemistä, johon ei liity kliinisesti havaittavaa verenvuotoa.

Yliherkkyysoireet

Toisin kuin streptokinaasi, urokinaasi ei ilmoitusten mukaan aiheuta vasta-ainemuodostusta. Joissakin harvinaisissa tapauksissa on kuitenkin ilmoitettu lieviä allergisia reaktioita, myös bronkospasmia ja ihottumaa. Lisäksi joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu kuolemaan johtanut anafylaksia.

Infuusioreaktiot

Urokinaasia saavilla potilailla on toisinaan ilmoitettu kuumetta ja vilunväristyksiä, mukaan lukien voimakkaita vilunväristyksiä (kankeutta). Urokinaasin aiheuttamasta kuumeesta johtuva epämukava olo lievittyy yleensä oireenmukaisella hoidolla; asetyylisalisyylihappoa ei kuitenkaan pidä käyttää.

Muita urokinaasihoidon yhteydessä ilmoitettuja infuusioreaktioita ovat hengenahdistus, syanoosi, hypoksemia, asidoosi, selkäkipu, pahoinvointi ja/tai oksentelu; tällaisia reaktioita ilmenee yleensä yhden tunnin kuluessa urokinaasi-infusion aloittamisesta.

Haittavaikutusten esiintymistiheyksien arviointiperusteina käytettävät määritelmät:

Hyvin yleinen:	$\geq 1/10$
Yleinen:	$\geq 1/100$, $< 1/10$
Melko harvinainen:	$\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$
Harvinainen:	$\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$
Hyvin harvinainen:	$< 1/10\ 000$

Immuunijärjestelmä

Harvinainen:	Yliherkkyysoireet, mukaan lukien hengenahdistus, hypotensio, kasvojen ja kaulan punoitus, nokkosihottuma, ihottuma
Hyvin harvinainen:	Anafylaktiset reaktiot

Verisuonisto

Hyvin yleinen:	Verenvuoto punktiokohdasta, haavasta Verenpurkauma, nenäverenvuoto, ienverenvuoto, verivirtsaisuus (mikroskooppinen)
Yleinen:	Kallonsisäinen verenvuoto Maha-suolikanavan verenvuoto, vatsakalvontakainen verenvuoto Urogenitaalinen verenvuoto Lihaverenvuoto Embolia, myös kolesterolista johtuva embolia
Melko harvinainen:	Maksansisäinen verenvuoto

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen:	Kuume, vilunväristykset
----------	-------------------------

Tutkimukset

Hyvin yleinen:	Hematokriittiarvon pieneneminen ilman kliinisesti havaittavaa verenvuotoa Transaminaasiarvojen hetkellinen suureneminen
----------------	--

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Urokinaasihoidon aikana ilmenevä verenvuoto voidaan saada hallintaan painamalla vuotokohtaa, ja hoitoa voidaan jatkaa. Jos verenvuoto on vaikea, urokinaasihoito on lopetettava ja potilaalle on annettava inhibiittoria, kuten aprotiniinia, epsilon-aminokapronihappoa, p-aminoetyylibentsoehappoa tai traneksaamihappoa. Vakavissa tapauksissa on annettava tapauskohtaisesti ihmisen fibrinogeeniä, tekijää XII, punasolutiivistettä tai kokoverta. Veritilavuuden vajauksen korjaamisessa on vältettävä dekstraaneja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antitromboottiset lääkeaineet, ATC-koodi: B01AD04

Urokinase medac on hyvin puhdistettu muoto ihmisen virtsasta uutetusta urokinaasista. Urokinaasista on olemassa kaksi eri molekyyliä: molekyylipainoltaan suuri (noin 54 000 daltonia) ja pieni (noin 33 000 daltonia). Urokinase medac sisältää yli 85-prosenttisesti suurimolekyylistä urokinaasia.

Urokinaasi on trombolyyttinen aine, joka muuttaa plasminogeenin plasmiiniksi (fibrinolysiini). Plasmiini on proteolyyttinen entsyymi, joka hajottaa fibrinin lisäksi fibrinogeeniä ja muita plasman proteiineja. Urokinaasi pienentää annoksen mukaan plasminogeenin ja fibrinogeenin pitoisuuksia ja lisää fibrinin ja fibrinogeenin hajoamistuotteiden esiintymistä. Tällä on verenhiyytymistä estävä ja hepariinin vaikutusta voimistava vaikutus. Nämä vaikutukset säilyvät 12–24 tunnin ajan urokinaasi-infuusion päättymisestä.

5.2 Farmakokinetiikka

Eliminaatio

Urokinaasi eliminoituu verenkierrosta nopeasti maksassa, ja sen puoliintumisaika on 10–20 minuuttia. Inaktiiviset hajoamistuotteet erittyvät sapen ja ensisijaisesti munuaisten kautta.

Maksasairaudet ja munuaistoiminnan heikkeneminen hidastavat eliminaatiota.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Saatavilla ei ole sellaisia prekliinisiä turvallisuustietoja, joilla olisi lisäarvoa valmistetta määräävälle lääkärille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaattidodekahydraatti
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Ihmisen albumiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6. Saatavilla ei ole tietoja siitä, menettääkö valmiste vaikutuksensa PVC-säiliöissä tai muovisissa infuusiopusseissa/ruiskuissa säilytettynä.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Käytä käyttövalmiiksi saatettu valmiste heti.

Käyttövalmiiksi saattamisen ja laimentamisen jälkeen kemiallinen ja fysikaalinen stabiliteetti on osoitettu 72 tuntiin asti huoneenlämmössä. Valmiste on mikrobiologisesti käytettävä heti käyttövalmiiksi saattamisen ja laimentamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saa normaalisti ylittää 24:tuntia 2–8 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kaikki valmistevahvuudet on pakattu tyyppin I kirkkaasta lasista valmistettuun borosilikaatti-injektiopulloon, joka on suljettu klorobutyylikumitulpalla ja sinetöity alumiinisella repäisykorkilla.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten liuotetaan injektionesteisiin käytettävään veteen ja laimennetaan edelleen 9 mg/ml -natriumkloridiliuoksella tai 50 mg/ml- tai 100 mg/ml -glukoosiliuoksella.

Kuiva-aineen käyttövalmiiksi saattaminen:

Lisää 10 000 IU -injektiopulloon 2 ml injektionesteisiin käytettävää vettä. Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen on oltava kirkasta ja väritöntä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

MJK Consultancy Ltd
42 Lyddicleave, Bickington,
Barnstable, Devon EX31 2JZ,
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.3.2018