

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Actosolv 100 000 IE, poeder voor oplossing voor injectie/voor infusie

Actosolv 600 000 IE, poeder voor oplossing voor injectie/voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 100 000 IE of 600 000 IE urokinase.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Actosolv 600 000 IE: Elke injectieflacon bevat 1,46 mmol natrium, wat overeenkomt met 33,63 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/voor infusie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Uitgebreide en acute longembolie gepaard gaande met een cardio-vasculaire onstabiele toestand, voornamelijk bij patiënten met een onderliggende hart- of ademhalingsaandoening.
- Recente trombose van de vena poplitea of van meer proximale venen waarvan de eerste klinische symptomen in de eerste 5 dagen voor het begin van de trombolytische behandeling opgetreden zijn.
- Acute arteriële embolie jonger dan 72 uur of trombose van de abdominale slagaders of de slagaders van de ledematen wanneer een chirurgische ingreep niet geïndiceerd is.
- Getromboseerde centraal veneuze catheters.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Actosolv mag enkel in hospitaalmilieu en onder strikte medische controle aangewend worden. Niet intramusculair injecteren.

De dosering hangt af van de aard van de aandoening en van de toedieningsweg.

Wijze van toediening

Intraveneus/ intra-arterieel

Lage dosis: Bij veneuze trombosen en arteriële ischemie van de ledematen 2 000 IE/kg/uur gedurende 24 uren en langer.

Bij het aanleggen van de infusie wordt een aanvangsdosis van 2 000 IE/kg urokinase toegediend in 20 minuten. Aan deze dosis kan een normale dosis heparine toegevoegd worden. Dit vergt echter een nauwkeurigere en striktere biologische controle.

Hoge dosis: 4 000 tot 5 000 IE/kg/uur gedurende 12 uren. Deze dosering werd bij longembolie toegediend zonder toevoeging van heparine. De heparinebehandeling wordt aangevat na de urokinase-infusie.

Bij het aanleggen van de infusie, bevelen sommige auteurs een aanvangsdosis aan van 4 400 IE/kg in 20 minuten.

Bij een ernstige longembolie kan urokinase in zeer hoge doses worden gebruikt: 15 000 IE/kg in één enkele injectie toegediend in 10 minuten.

In bepaalde gevallen kan de urokinase-injectie worden gegeven in de nabijheid van de trombus of van de embolie:

- injectie in de arteria pulmonalis bij longembolie,
- intra-arteriële injectie in de nabijheid van de trombus bij acute ischemie van de ledematen,

De aangegeven doseringen en de behandelingsduur variëren naargelang de auteurs:

- ongeveer 2 000 IE/kg/uur bij longembolie gedurende 24 uren,
- ongeveer 1 000 IE/kg/uur bij acute ischemie van de ledematen.

Getromboseerde centraal veneuze catheters

Twee schema's zijn aanbevolen:

- Inspuiting van een oplossing van 10 000 IE/ml à 50 000 IE/ml; de toe te dienen hoeveelheid is in functie van het volume van de catheter. De doorgankelijkheid van de catheter wordt na een minimum van 15 minuten getest. Deze handeling kan herhaald worden indien nodig. Bij blijvende obstructie wordt een infuus aangeraden zoals hieronder beschreven.
- Infuus bij volwassenen: 20 000 IE/u voor hemodialysecateters en 40 000 IE/u voor andere centraal veneuze catheters tot doorgankelijkheid zonder de maximale dosis van 250 000 IE te overschrijden.
- Infuus bij kinderen: 4 400 IE/kg/u gedurende 4 uur of volgens echografische evolutie, maar niet langer dan 12 uur.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Absolute:

- Actieve of recente bloeding
- Ischemisch of hemorragisch cerebraal accident van < 2 maanden
- Evolutief intracraniaal proces
- Oncontroleerbare veranderingen in de hemostase
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermeld hulpstof

Ernstige:

- Heelkundige ingrepen, orgaanbiopsieën inbegrepen, < 10 dagen geleden
- Zware verwonding met kans op inwendige letsels < 10 dagen geleden
- Punctie van een niet-samendrukbaar bloedvat < 10 dagen geleden
- Ernstige arteriële hypertensie die niet onder controle is sinds < 2 maanden ingeplante dacron prothesen
- Hematurie of spijsverteringsbloeding < 10 dagen
- Pericarditis
- Hemorragische diabetische retinopathie

Lichte:

- Hartmassage
- Trombocyten < 100 000/mm³, protrombinegehalte < 50%
- Ernstige lever- of nierinsufficiëntie

Bij de indicatie restauratie van de permeabiliteit van veneuze catheters moet de toediening onder de vorm van infusie voorbehouden worden in geval meerdere pogingen om de catheter door middel van directe injectie te desobstrueren mislukken. Hoewel de toegediende infusiedosis veel lager zou moeten zijn als de dosissen die toegepast worden bij de andere indicaties, waar er sprake is van de toediening van een trombolyticum, bestaat er een potentieel risico op bloedingen en moeten de contra-indicaties bij de toediening van urokinase gerespecteerd worden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het samen toedienen van heparine en urokinase in één infusie in doses van 2 000 IE/kg/uur of lager, of in een bolus, veronderstelt een inachtnaam van zowel de contra-indicaties en specifieke voorzorgen van een heparinetherapie als van de stollingscapaciteit van het bloed.

De biologische controle kan bestaan uit de bepaling van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd en van het fibrinogeengehalte tussen het 6^{de} en het 12^{de} uur. Het doel is een verlenging van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd te bekomen van twee- tot driemaal gedurende de volledige duur van de behandeling.

Bij hoge doses (4 000 tot 5 000 IE/kg/uur) kunnen ook de lysistijd van de bloedklonter en eventueel het plasminogeen- en antiplasminegehalte worden bepaald.

Het risico op een bloeding moet afgewogen worden tegen het gevaar van de aandoening in volgende gevallen:

- Goed verdragen arteriële hypertensie met een systolische druk boven 200 mm Hg of met een diastolische druk boven 100 mm Hg. Oogfundus stadium III/IV.
- Verhoogde kans op een bloeding door: een intramusculaire injectie, een blijvende blaascatheter, een intubatie, gastro-intestinaal lijden met een niet bloedende ulcus, een recent trauma, abortus, onmiddellijk post-partum, aandoeningen van het urogenitaal systeem.
- Bacteriële endocarditis.
- Mitraal lijden en voorkamerfibrillatie.
- Leveraandoeningen, cirrose zonder bloedingen.
- Nierbeschadiging onder meer door nierstenen.
- Caverneuse longziekten.
- Zware bronchitis.
- Acute pancreatitis.
- Vermoeden van arteriosclerotische veranderingen van de bloedvaten, vb. bij een leeftijd boven 70 jaar.
- Neoplasmen, prostaatcarcinoom, trombocytopenie na radio- of chemotherapie.
- Cardiopulmonaire reanimatie met hartmassage.
- Ernstige aandoeningen, septische trombose.
- Zwangerschap: vooral de eerste 18 weken. Gezien het hoog gehalte urokinase-inhibitoren dat aanwezig is en nog stijgt tot op het einde van de zwangerschap, bestaat het gevaar dat de behandeling niet doeltreffend is. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Actosolv tijdens de periode van de borstvoeding.
- Diep veneuze trombose, ouder dan 14 dagen.
- Chronische arteriële obstructies met een gevaar voor de vorming van een embolie, ouder dan 6 weken.
- Biologische anomalieën: de behandeling is gecontraïndiceerd bij een verlenging van de protrombinetijd of bij een verlenging van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) of van de geactiveerde stollingstijd (ACT), tenzij deze anomalieën te wijten zijn aan vroeger gebruikte anti-vitamine K of heparine. Dan volstaat het enkele uren te wachten of een behandeling aan te vatten om het tekort te compenseren of om te neutraliseren.

Deze geneesmiddelen bevatten natrium

Actosolv 100 000 IE bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Actosolv 600 000 IE bevat 33,6 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 1,7% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Antifibrinolytica zoals aprotinine en tranexaminezuur inhiberen het effect van Actosolv.

Een gelijktijdige of voorafgaande behandeling met anticoagulantia of geneesmiddelen die inwerken op de vorming of op de functie van de trombocyten (zoals inhibitoren van de plaatjesaggregatie, dextranen) kunnen het risico op een bloeding verhogen.

Indien de patiënt voorheen heparine kreeg, kan de werking ervan geneutraliseerd worden door voor de trombolyse protaminesulfaat toe te dienen. De geactiveerde partiële tromboplastinetijd zal niet meer dan tweemaal de normale waarden zijn vooraleer de behandeling te beginnen.

Bij patiënten die voorheen behandeld werden met coumarinederivaten, moet de protrombinetijd 50% zijn en een tendens tot stijgen vertonen vooraleer de Actosolv-infusie begonnen kan worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Omwille van zijn farmacologische eigenschappen mag het product niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, vooral niet gedurende de 18 eerste weken.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Actosolv tijdens de periode van de borstvoeding en dus mag het product niet gebruikt worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

- Koortsopstoten: koorts kan door koortswerende middelen worden onderdrukt.
- Geïsoleerd kunnen allergische reacties optreden met warmte opwellingen, urticaria, dyspnoe en hypotensie.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

- Lichte bloedingen gewoonlijk ter hoogte van de injectieplaats.
- Ernstige inwendige bloedingen, zoals van het gastro-intestinale, het hepatische of het urogenitaal stelsel. Ook cerebrale en retroperitoneale bloedingen kunnen optreden.
- Bij ernstige bloedingen de behandeling onderbreken en een proteïnase-inhibitor toedienen in volgende doses: beginnen met 500 000 KIE¹ daarna 200 000 KIE om de 4 uren. Daarbij is het aan te bevelen synthetische antifibrinolytica toe te dienen. Zo nodig zullen de bloedstollingfactoren gesubstitueerd worden.

Onderzoeken

- In uitzonderlijke gevallen kunnen de serumtransaminasen voorbijgaand verhogen.

Opmerkingen:

Wanneer een acute of terugkerende longembolie optreedt, zal de urokinasebehandeling niet onderbroken worden, om zo de embolie op te lossen. Gedurende de lysis in de verstopte perifere arteriën kan distale embolisatie niet worden uitgesloten.

Het risico op overdracht van besmettelijke stoffen, dat nooit volledig uitgesloten kan worden bij de toediening van geneesmiddelen van menselijke oorsprong, wordt door de extractie- en zuiveringsproces zeer sterk beperkt. Het bereidingsproces bevat stappen waarin virussen uitgeschakeld en geïnactiveerd worden. De steriliteit van Actosolv werd gevalideerd, in het bijzonder voor wat betreft het HIV1- en HIV2-virus, het herpesvirus en het papillomavirus. Bovendien wordt de afwezigheid van antistoffen tegen hepatitis B en hepatitis C routinematig gecontroleerd. Een geval van

¹ KIE: Kininogenin Inactivator Eenheden

virale besmetting werd nooit gemeld bij de toediening van urokinase, geëxtraheerd uit menselijke urine.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Bij het optreden van bloedingen door een te hoge dosis, zal de trombolytische behandeling onmiddellijk onderbroken worden en zullen de volgende maatregelen genomen worden:

- de bloeding wordt bestreden met de gewone antitrombolytische geneesmiddelen: protease-inhibitoren en tranexaminezuur. Deze geneesmiddelen worden voorbehouden voor ernstige gevallen, aangezien urokinase een korte halfwaardetijd heeft. Slechts na deze neutralisatie kan een bloedtransfusie overwogen worden.
- bloedtransfusie.
- bij hypofibrinogenemie (lager dan 1 g/l) wordt vers plasma toegediend onder een strikte biologische controle, en dit om het fibrinogeengehalte boven de 1,5 à 2 g/l te brengen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: plasminogeenactivator, gebruikt voor het oplossen van bloedklonters.

ATC-code: B01AD04

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Urokinase is een plasminogeenactivator, die door de nieren gevormd wordt en in de urine uitgescheiden wordt. Door plasminogeen in plasmine om te zetten wordt het fibrinolytisch systeem geactiveerd. Daar urokinase van menselijke oorsprong is bezit het geen antigeniciteit. Plasminogeenactivators van niet menselijke oorsprong bezitten dit wel.

Omdat urokinase snel uit het bloed wordt geëlimineerd, is een toediening per druppelinfusie aangewezen.

De halfwaardetijd is 2 tot 3 minuten.

De fibrinolytische werking bij een normale intraveneuze dosering houdt 10 tot 15 minuten aan.

Er bestaat een goede correlatie tussen de fibrinolytische werking en de toegediende dosis. De dosis wordt bepaald in functie van het lichaamsgewicht.

Urokinase wordt vooral opgenomen door de lever en de nieren.

De lever speelt een belangrijke rol in de klaring van urokinase: de plasma-activiteit houdt langer aan bij patiënten met cirrose.

Vijf minuten na een urokinase-injectie wordt 2,5% in actieve vorm in de gal aangetroffen.

In de urine wordt 2% van de toegediende dosis aangetroffen in actieve vorm, 80% in niet-actieve vorm (gemeten bij het dier gedurende 72 uren).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet van toepassing.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycine (E 640)
IJsazijnzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Natriumacetaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na oplossen in de voorgeschreven hoeveelheid water voor injectie kan Actosolv maximum 12 uren bewaard worden bij 20°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doosje met 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Om ontaarding van de actieve substantie te voorkomen 2 ml water voor injectie gebruiken als oplosmiddel voor Actosolv 100 000 en 12 ml water voor injectie voor Actosolv 600 000. De aldus bekomen oplossing verdunnen volgens behoefte in een 0,9% natriumchloride-oplossing of in 5% glucose of fructose.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EUMEDICA Pharmaceuticals GmbH
Basler Straße 126
DE-79540 Lörrach
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Actosolv 100 000 IE BE140777

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Actosolv 100 000 IE 09 Maart 1988

Actosolv 600 000 IE 09 Januari1992

Datum van laatste verlenging:

26 Mei 2008

Op medisch voorschrift

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 05/2026