

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Urokinase Syner-Medica 10 000 IU poudre pour solution injectable/pour perfusion
Urokinase Syner-Medica 25 000 IU poudre pour solution injectable/pour perfusion
Urokinase Syner-Medica 100 000 IU poudre pour solution injectable/pour perfusion
Urokinase Syner-Medica 250 000 IU poudre pour solution injectable/pour perfusion
Urokinase Syner-Medica 500 000 IU poudre pour solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 10 000 IU, 25 000 IU, 100 000 IU, 250 000 IU ou 500 000 IU d'urokinase produite à partir d'urine humaine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre blanche pour solution injectable ou pour perfusion.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Urokinase Syner-Medica est indiqué pour la lyse intravasculaire des caillots sanguins dans les cas suivants :

- thrombose des cathéters veineux centraux et périphériques
- thrombose veineuse profonde proximale aiguë étendue
- embolie pulmonaire aiguë massive
- artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre.

4.2 Posologie et mode d'administration

Urokinase Syner-Medica doit être réservé exclusivement à un usage hospitalier. Les techniques adéquates de diagnostic et de surveillance doivent être disponibles.

Posologie

La dose de Urokinase Syner-Medica pourra être ajustée au cas par cas selon l'état clinique et la réponse au traitement.

Thrombose des cathéters veineux centraux et périphériques

Une dose de 5 000 à 25 000 IU de Urokinase Syner-Medica devra être dissoute dans le volume de solvant nécessaire pour remplir entièrement la lumière du cathéter et être laissée en place (procédure verrou) pendant 20 à 60 minutes. Le lysat devra ensuite être aspiré et la procédure pourra être renouvelée si nécessaire.

En cas d'échec, il est possible d'administrer une dose allant jusqu'à 250 000 IU de Urokinase Syner-Medica en perfusion dans le cathéter pendant 90 à 180 minutes en utilisant une solution de 1 000 à 2 500 IU/ml dans le solvant.

Thrombose veineuse profonde proximale aiguë étendue

Une dose de charge initiale de 4 400 IU/kg dissoute dans 15 ml de solvant devra être administrée en perfusion dans une veine périphérique pendant 10 minutes, suivie de 4 400 IU/kg/heure pendant 12 à 24 heures.

Embolie pulmonaire aiguë massive

Une dose de charge initiale de 4 400 IU/kg dissoute dans 15 ml de solvant devra être administrée en perfusion dans une veine périphérique pendant 10 minutes, suivie de 4 400 IU/kg/heure pendant 12 heures. Il est également possible d'utiliser une injection en bolus dans l'artère pulmonaire renouvelable 2 fois maximum à 24 heures d'intervalle. La dose initiale de 15 000 IU/kg pourra être ajustée si nécessaire lors des injections suivantes en fonction de la concentration plasmatique en fibrinogène produite par l'injection précédente.

Artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre

Une solution de 2 000 IU/ml (500 000 IU de Urokinase Syner-Medica dissoutes dans 250 ml de solvant) devra être administrée en perfusion dans le thrombus en surveillant les progrès du traitement par angiographie. Il est recommandé d'utiliser un débit de perfusion de 4 000 IU/minute sur 2 heures lorsque l'angiographie doit être renouvelée. Le cathéter devra ensuite être introduit dans le segment obstrué du vaisseau et Urokinase Syner-Medica devra être administré en perfusion à ce même débit de 4 000 IU/minute pendant 2 heures supplémentaires. La procédure peut être renouvelée jusqu'à 4 fois si la circulation n'a pas été rétablie. Une fois qu'un canal a été créé au travers du segment obstrué, le cathéter peut être rétracté pour être positionné du côté proximal du thrombus résiduel. La perfusion devra être poursuivie à un débit de 1 000 IU/minute jusqu'à la thrombolyse complète. Une dose de 500 000 IU pendant 8 heures est généralement suffisante. Si la longueur du thrombus n'a pas été réduite de plus de 25 % après la dose initiale de 500 000 IU et de 10 % supplémentaires lors des perfusions suivantes de 500 000 IU, l'interruption du traitement doit être envisagée.

Populations particulières

Personnes âgées

Les données disponibles chez les patients âgés de plus de 65 ans sont limitées et on ignore si la réponse au traitement chez ces patients est différente de celle observée chez les patients plus jeunes. La posologie initiale devra être la même que chez l'adulte, mais elle pourra être ajustée par la suite en fonction de la réponse. Urokinase Syner-Medica doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés (voir rubrique 4.4).

Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique

Une réduction de la dose peut être nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 5.2). Dans ce cas, le taux de fibrinogène ne devra pas chuter en dessous de 100 mg/dl.

Population pédiatrique

L'expérience disponible est très limitée concernant l'utilisation d'urokinase chez l'enfant pour une maladie vasculaire occlusive thromboembolique et l'urokinase ne doit pas être utilisée dans cette indication.

Urokinase Syner-Medica peut être utilisé chez les enfants de tous âges pour le traitement de la thrombose sur cathéters veineux centraux suivant la même procédure de verrou que chez l'adulte.

Mode d'administration

Le produit doit être administré en perfusion intraveineuse, en injection intra-artérielle ou en instillation locale. Il ne doit pas être injecté par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Saignement actif cliniquement significatif
- Hémorragie gastro-intestinale sévère récente
- Intervention chirurgicale majeure récente
- Accident vasculaire cérébral récent (dans les 2 mois précédents, par exemple)
- Traumatisme récent avec réanimation cardio-pulmonaire, chirurgie thoracique ou neurochirurgie (dans les 2 mois précédents, par exemple)
- Hypertension sévère
- Insuffisance hépatique ou rénale sévère, sauf si le patient reçoit un traitement de substitution de la fonction rénale
- Troubles de la coagulation sanguine et thrombopénie sévère
- Anévrisme et malformation artérioveineuse
- Tumeur intracrânienne ou autre tumeur associée à un risque hémorragique
- Pancréatite aiguë ou péricardite ou endocardite bactérienne ou septicémie
- Accouchement récent

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dans les situations suivantes, le risque hémorragique pourrait être majoré et doit être évalué en regard des bénéfices attendus du traitement par l'urokinase :

- Intervention chirurgicale récente
- Maladie vasculaire cérébrale sévère
- Troubles modérés de la coagulation sanguine, notamment ceux dus à une atteinte rénale ou hépatique sévère
- Forte probabilité de thrombus cardiaque gauche (par exemple, sténose mitrale avec fibrillation auriculaire) avec possible risque d'embolie cérébrale
- Syndromes cavitaires pulmonaires
- Affections urogénitales avec sources existantes ou potentielles d'hémorragie (sonde vésicale à demeure, par exemple)
- Affection thrombotique septique connue
- Patients âgés, en particulier au-delà de 75 ans

Lorsqu'une hémorragie survient chez un patient traité par urokinase, elle peut être difficile à contrôler. Bien que l'urokinase vise à produire la plasmine en quantités suffisantes pour dissoudre les dépôts intravasculaires de fibrine, les autres dépôts de fibrine, notamment ceux participant à l'hémostase (au niveau des sites de ponction, à l'insertion d'un cathéter, au niveau de coupures, etc.), sont également soumis à la lyse et il peut en résulter une hémorragie au niveau de ces sites. La survenue d'un suintement sanguin au niveau des sites de traumatisme percutané est fréquente.

Le risque de formation d'ecchymoses ou d'hématomes, en particulier à la suite d'injections intramusculaires, est élevé au cours d'un traitement par urokinase. Les injections intramusculaires et les manipulations inutiles du patient doivent être évitées. Les ponctions veineuses et les procédures veineuses invasives doivent rester aussi peu fréquentes que possible et être réalisées avec précaution pour minimiser les saignements. Si un saignement sans gravité se produit au niveau d'un site invasif, le traitement par urokinase peut être poursuivi en maintenant le patient sous étroite surveillance ; des mesures locales telles que l'application d'une pression doivent être prises immédiatement.

Les procédures artérielles invasives doivent être évitées avant et pendant le traitement par urokinase afin de limiter au maximum le risque d'hémorragie. Si une ponction artérielle est absolument nécessaire, elle devra être réalisée par un médecin expérimenté, de préférence dans une artère radiale ou brachiale plutôt que fémorale. Il conviendra d'appliquer une pression directe sur le site de ponction pendant au moins 30 minutes, de poser un pansement compressif et de contrôler fréquemment le site afin de surveiller les signes d'hémorragie.

Si une hémorragie sévère survient au cours du traitement systémique par Urokinase Syner-Medica, le traitement devra être immédiatement interrompu et des mesures devront être prises pour gérer l'hémorragie (voir rubrique 4.9).

L'administration concomitante d'urokinase et d'autres thrombolytiques, anticoagulants ou agents antiplaquettaires pourrait augmenter le risque d'hémorragie (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante d'urokinase et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) pourrait augmenter le risque d'angio-œdème (voir rubrique 4.5).

Urokinase Syner-Medica contient une urokinase hautement purifiée obtenue à partir d'urine humaine. Les produits fabriqués à partir de matériaux d'origine humaine sont susceptibles de transmettre des agents infectieux. Les procédures utilisées pour contrôler ces risques réduisent fortement le risque de transmission d'agents infectieux mais ne peuvent l'éliminer totalement.

Surveillance thérapeutique

Avant le traitement thrombolytique, les analyses de laboratoire suivantes sont indiquées : temps de thrombine (TT), temps de céphaline activée (TCA), temps de Quick (TQ), hématicrite et numération plaquettaire. Si un traitement par l'héparine était utilisé, il doit être interrompu (sauf si le patient est sous hémodialyse) et le TT ou le TCA doivent être inférieurs à deux fois la valeur de référence normale avant de débiter le traitement thrombolytique.

La surveillance thérapeutique reposera sur les taux de fibrinogène circulant et des produits de dégradation du fibrinogène. Cependant, ces résultats ne permettent pas de prédire de manière fiable ni l'efficacité, ni les complications hémorragiques.

Une fois le traitement fibrinolytique terminé, un traitement anticoagulant adapté devra être envisagé, sous réserve que le TT ou le TCA soit inférieur à deux fois la valeur de référence normale.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Une perte d'activité de l'urokinase a été observée après dissolution dans une solution de glucose à 5 % à une concentration de 1 500 IU/ml et conservation dans des récipients en PVC (voir rubrique 6.2). Aucune information n'est disponible concernant les autres dilutions de l'urokinase.

Anticoagulants

L'administration concomitante d'anticoagulants oraux ou d'héparine pourrait augmenter le risque d'hémorragie.

Médicaments agissant sur la fonction plaquettaire

L'administration concomitante de substances agissant sur la fonction plaquettaire (par exemple, acide acétylsalicylique, clopidogrel, autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, dipyridamole, dextrans) pourrait augmenter le risque d'hémorragie.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)

Ces agents sont susceptibles d'inhiber la dégradation de la bradykinine qui peut être générée par la voie de la fibrinolyse. Par conséquent, l'administration concomitante d'urokinase et d'IEC pourrait augmenter le risque d'angio-œdème.

Produits de contraste

Les produits de contraste pourraient retarder la fibrinolyse.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe peu de données sur l'utilisation de l'urokinase chez la femme enceinte. Urokinase Syner-Medica ne doit pas être administré pendant la grossesse ou immédiatement après l'accouchement, à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

On ignore si l'urokinase est excrétée dans le lait maternel. L'allaitement doit être évité pendant le traitement par Urokinase Syner-Medica.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets de l'urokinase sur la fertilité humaine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

On dispose de données limitées issues d'essais cliniques contrôlés concernant les effets indésirables de l'urokinase. Les effets indésirables décrits ci-dessous reflètent les données disponibles issues de ces essais cliniques ainsi que de l'utilisation clinique de l'urokinase dans la population générale, pour laquelle il n'est pas toujours possible d'estimer la fréquence des effets de façon fiable ou de déterminer s'il existe un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Hémorragie

L'effet indésirable le plus fréquent et sévère du traitement par urokinase est l'hémorragie. Des hémorragies spontanées sévères, y compris des cas fatals par suite d'une hémorragie cérébrale, sont survenues au cours du traitement par urokinase. Des hémorragies spontanées moins sévères se sont produites à une fréquence environ deux fois plus importante que celle observée sous traitement par héparine. Le risque d'hémorragie spontanée est maximal chez les patients présentant des troubles préexistants de l'hémostase.

Des diminutions modérées de l'hématocrite non accompagnées d'hémorragies cliniquement détectables ont été signalées chez environ 20 % des patients traités par urokinase.

Embolie

Des épisodes emboliques peuvent survenir à la suite de la libération des fragments de thrombus. Des embolies de cholestérol ont également été rapportées.

Réactions d'hypersensibilité

L'urokinase ne présente a priori pas de potentiel antigénique mais des réactions d'hypersensibilité de sévérité légère notamment urticaire, éruption cutanée, bronchospasme et, dans de très rares cas, anaphylaxie fatale ont été signalés.

Réactions à la perfusion

Des réactions à la perfusion, notamment une fièvre et des frissons fébriles, ont été signalées. Un traitement symptomatique est généralement suffisant pour soulager l'inconfort lié à la fièvre induite par l'urokinase ; toutefois, l'acide acétylsalicylique ne doit pas être utilisé.

Les autres réactions à la perfusion comprennent : dyspnée, cyanose, hypoxémie, acidose, dorsalgie et nausées et/ou vomissements ; ces réactions se sont généralement produites dans l'heure suivant le début de la perfusion d'urokinase.

Les catégories de fréquence utilisées pour évaluer les effets indésirables sont définies selon la convention suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité, dont urticaire, dyspnée, hypotension, bouffées vasomotrices, éruption cutanée
Très rare	Anaphylaxie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Accident vasculaire cérébral
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hémorragie, notamment au niveau du site de ponction et des plaies Épistaxis, saignement gingival Thromboembolie Embolie, dont embolie pulmonaire Hématurie (microscopique)
Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale, hémorragie urogénitale, hémorragie musculaire Dissection artérielle Embolie de cholestérol
Peu fréquent	Hémorragie intrahépatique
Rare	Pseudo-anévrisme vasculaire Hématurie (macroscopique)
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Insuffisance rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fièvre, frissons
Investigations	
Très fréquent	Diminution de l'hématocrite sans hémorragie cliniquement détectable Élévation transitoire des transaminases

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Les hémorragies survenant pendant le traitement par Urokinase Syner-Medica peuvent être contrôlées en appliquant une pression locale et le traitement peut être poursuivi. En cas d'hémorragie sévère, le traitement par Urokinase Syner-Medica doit être interrompu et des inhibiteurs tels que aprotinine, acide epsilon-aminocaproïque, acide p-aminoéthyl-benzoïque ou acide tranexamique peuvent être administrés. Dans les cas graves, du fibrinogène humain, du facteur XII, des concentrés de globules rouges ou du sang total devront être administrés selon les besoins. Pour la correction de l'hypovolémie, les dextrans devront être évités.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antithrombotiques, code ATC : B01AD04.

Urokinase Syner-Medica est une forme hautement purifiée d'urokinase humaine naturelle extraite de l'urine. Il s'agit d'un agent thrombolytique qui convertit le plasminogène en plasmine (fibrinolyse), une enzyme protéolytique qui dégrade la fibrine ainsi que le fibrinogène et d'autres protéines plasmatiques. L'activité de l'urokinase entraîne une diminution dose-dépendante des taux de plasminogène et de fibrinogène et une présence accrue des produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène, qui exercent un effet anticoagulant et potentialisent l'effet de l'héparine. Ces effets persistent pendant 12 à 24 heures après la fin de la perfusion d'urokinase.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'urokinase est rapidement éliminée de la circulation par le foie, avec une demi-vie maximale de 20 minutes. Les produits de dégradation inactifs sont excrétés principalement par les reins et dans la bile. L'élimination est retardée chez les patients présentant une affection hépatique et une insuffisance rénale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'existe aucune donnée de sécurité préclinique présentant un intérêt supplémentaire pour les médecins prescripteurs.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol

Édétate disodique

Phosphate disodique dodécahydraté

Hydroxyde de sodium

6.2 Incompatibilités

Urokinase Syner-Medica doit être reconstitué avant utilisation, exclusivement à l'aide du solvant décrit dans la rubrique 6.6. Une perte de 15 % à 20 % de son activité a été rapportée en cas d'utilisation de solutions de glucose à 5 % à une concentration de 1 500 unités/ml dans des récipients en PVC. Aucune information n'est disponible concernant les autres dilutions de l'urokinase.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Dosages de 25 000 IU, 100 000 IU - 4 ans

Dosages de 10 000 IU, 250 000 IU et 500 000 IU - 3 ans

Les études de stabilité en conditions d'utilisation ont démontré une stabilité physico-chimique dans une dilution de 2 000 IU/ml pendant 10 heures à température ambiante.

Pour des raisons microbiologiques, le produit doit être utilisé immédiatement. En situation contraire, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité du professionnel de santé et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8°C, sauf si la reconstitution/dilution a été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Toutes les présentations unitaires contiennent un flacon en verre borosilicate transparent de type I (8 ml) fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et scellé par un opercule détachable en aluminium.

Chaque flacon porte un code couleur selon le dosage :

10 000 IU - gris

25 000 IU - orange

100 000 IU - vert

250 000 IU - rouge

500 000 IU - violet

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Urokinase Syner-Medica doit être reconstitué avant utilisation avec le volume approprié de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) (non fournie). La solution ainsi obtenue est incolore.

Reconstitution

En l'absence de recommandations locales spécifiques sur la reconstitution et l'administration, la méthode suivante peut être utilisée pour la reconstitution, telle que validée par le fabricant :

10 000 IU, 25 000 IU, 100 000 IU : Reconstituer la poudre en injectant 2 ml de sérum physiologique dans le flacon de 8 ml.

250 000 IU, 500 000 IU : Reconstituer la poudre en injectant 5 ml de sérum physiologique dans le flacon de 8 ml.

En maintenant la pointe de l'aiguille au-dessus du niveau de la solution dans le flacon, relâcher le piston. La seringue et l'aiguille étant toujours en place, agiter doucement le flacon pour dissoudre toute la poudre. Cette opération peut prendre plusieurs minutes.

Dilution

Diluer davantage à l'aide d'une solution saline pour obtenir la solution prévue pour l'administration. Veuillez-vous référer aux recommandations ou au protocole de l'hôpital local pour plus de détails.

Il n'existe aucune exigence particulière pour la manipulation de ce produit.

Les instructions d'administration sont fournies dans la rubrique 4.2.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Syner-Medica B.V.
Laanzichtweg 60
4847SJ Teteringen
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Urokinase Syner-Medica 10 000 IU:	BE662672
Urokinase Syner-Medica 25 000 IU:	BE662673
Urokinase Syner-Medica 100 000 IU:	BE662674
Urokinase Syner-Medica 250 000 IU:	BE662675
Urokinase Syner-Medica 500 000 IU:	BE662676

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 31/05/2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 07/2024.