

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Urokinase Syner-Medica 10 000 IU poeder voor oplossing voor injectie/infusie
Urokinase Syner-Medica 25 000 IU poeder voor oplossing voor injectie/infusie
Urokinase Syner-Medica 100 000 IU poeder voor oplossing voor injectie/infusie
Urokinase Syner-Medica 250 000 IU poeder voor oplossing voor injectie/infusie
Urokinase Syner-Medica 500 000 IU poeder voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 10 000, 25 000, 100 000, 250 000 of 500 000 IU urokinase geproduceerd uit menselijke urine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Wit poeder voor oplossing voor injectie of infusie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Urokinase Syner-Medica is geïndiceerd voor de lysis van bloedstolsels onder de volgende omstandigheden:

- getromboseerde intravasculaire katheters en canules
- uitgebreide acute proximale diepveneuze trombose
- acute massieve longembolie
- acute occlusieve perifere arteriële aandoening met dreigende ischemie van de ledematen

4.2 Dosering en wijze van toediening

Urokinase Syner-Medica mag alleen worden gebruikt in het ziekenhuis. Adequate diagnostische en monitoringtechnieken moeten beschikbaar zijn.

Dosering

De dosis Urokinase Syner-Medica kan individueel worden aangepast, afhankelijk van de klinische toestand en respons op de behandeling.

Getromboseerde intravasculaire katheters en canules

5 000 tot 25 000 IU Urokinase Syner-Medica moet worden opgelost in het volume oplosmiddel dat nodig is om het lumen van de katheter of canule volledig te vullen en gedurende 20 tot 60 minuten te worden vergrendeld. Het lysaat wordt vervolgens afgezogen en de procedure wordt indien nodig herhaald.

Als alternatief kan een infuus van maximaal 250 000 IU Urokinase Syner-Medica worden toegediend in de katheter of canule gedurende een periode van 90 tot 180 minuten met een oplossing van 1 000 tot 2 500 IU/ml in het oplosmiddel.

Uitgebreide acute proximale diepveneuze trombose

Een initiële oplaaddosis van 4 400 IU/kg lichaamsgewicht opgelost in 15 ml oplosmiddel moet worden geïnfuseerd in een perifere ader gedurende 10 minuten gevolgd door 4 400 IU/kg/uur gedurende 12-24 uur.

Acute massieve longembolie

Een initiële oplaaddosis van 4 400 IU/kg lichaamsgewicht opgelost in 15 ml oplosmiddel moet worden geïnfuseerd in een perifere ader gedurende 10 minuten gevolgd door 4 400 IU/kg/uur gedurende 12 uur. Als alternatief kan een bolusinjectie in de longslagader worden gebruikt die tot 2 keer herhaald wordt met tussenpozen van 24 uur. Een initiële dosering van 15 000 IU/kg lichaamsgewicht kan indien nodig worden aangepast voor daaropvolgende injecties, afhankelijk van de plasma-fibrinogeenconcentratie die door de vorige injectie is geproduceerd.

Acute occlusieve perifere arteriële aandoening met dreigende ischemie van de ledematen

Een oplossing van 2 000 IU/ml (500 000 IU Urokinase Syner-Medica opgelost in 250 ml oplosmiddel) moet in het stolsel worden geïnfuseerd met angiografische monitoring van de voortgang van de behandeling. Een infusiesnelheid van 4 000 IU/minuut gedurende 2 uur is aanbevolen wanneer angiografie moet worden herhaald. Hierna moet de katheter naar voren worden bewogen in het geoccludeerde segment van het bloedvat en moet Urokinase Syner-Medica met dezelfde snelheid van 4 000 IU/minuut worden toegediend gedurende nog eens 2 uur. Het proces kan tot 4 keer worden herhaald als er geen stroming is bereikt. Zodra een kanaal door het geblokkeerde segment is gecreëerd, kan de katheter worden teruggetrokken totdat deze proximaal van de resterende trombus ligt. De infusie moet worden voortgezet met een snelheid van 1 000 IU/minuut totdat het stolsel volledig is gelyseerd. Gewoonlijk zou een dosis van 500 000 IU gedurende 8 uur voldoende moeten zijn. Als de lengte van het stolsel met niet meer dan 25% is afgenomen na de initiële dosis van 500 000 IU en verdere verlagingen van 10% bij daaropvolgende infusies met 500 000 IU, moet het staken van de behandeling worden overwogen.

Bijzondere populaties***Ouderen***

Beschikbare gegevens zijn beperkt bij patiënten ouder dan 65 jaar en het is niet bekend of zij anders reageren dan jongere patiënten. De aanvangsdosering moet dezelfde zijn als bij volwassenen, maar deze kan vervolgens worden aangepast afhankelijk van de respons. Urokinase Syner-Medica moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij oudere patiënten (zie rubriek 4.4).

Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie

Een verlaging van de dosis kan nodig zijn bij patiënten met een nier- of leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). In deze gevallen mag het fibrinogeenniveau niet lager zijn dan 100 mg/dl.

Pediatrische patiënten

Er is zeer beperkte ervaring met urokinase bij kinderen met trombo-embolische occlusieve vasculaire aandoeningen en urokinase dient niet bij deze indicatie te worden gebruikt.

Urokinase Syner-Medica kan bij kinderen van alle leeftijden worden gebruikt voor de behandeling van getromboseerde centrale veneuze katheters met behulp van dezelfde vergrendelingsprocedure als bij volwassenen.

Wijze van toediening

De toedieningsroute is via intraveneuze infusie, intra-arteriële injectie of lokale instillatie. Het mag niet worden toegediend als een subcutane of intramusculaire injectie.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Actieve klinisch relevante bloedingen
- Recente ernstige gastro-intestinale bloedingen
- Recente grote operatie
- Recent cerebrovasculair accident (bijvoorbeeld binnen 2 maanden)
- Recent trauma inclusief cardiopulmonale reanimatie, thoracale of neurochirurgie (bijvoorbeeld binnen 2 maanden)
- Ernstige hypertensie
- Ernstige lever- of nierinsufficiëntie, tenzij de patiënt niervervangende therapie krijgt
- Bloedstollingsdefecten en ernstige trombocytopenie
- Aneurysma en arterioveneuze malformatie
- Intracranieel neoplasma of ander neoplasma met kans op bloedingen
- Acute pancreatitis of pericarditis of bacteriële endocarditis of sepsis
- Recente verloskundige bevalling

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Onder de volgende omstandigheden kan het risico op bloedingen toenemen en moet het worden afgewogen tegen de verwachte voordelen van behandeling met urokinase:

- Recente operatie
- Ernstige cerebrovasculaire ziekte
- Matige stollingsdefecten waaronder die veroorzaakt door ernstige nier- of leveraandoening
- Hoge waarschijnlijkheid van een linker harttrombus (bijvoorbeeld mitralisstenose met atriale fibrillatie) met mogelijk risico op cerebrale embolie
- Caverneuze longaandoeningen
- Genito-urinaire ziekten met bestaande of potentiële bronnen van bloeding (bijvoorbeeld geïmplanteerde blaaskatheter)
- Bekende septische trombotische ziekte
- Oudere patiënten, vooral patiënten ouder dan 75 jaar

Wanneer bloedingen optreden bij patiënten die urokinase krijgen, kan het moeilijk zijn om controle uit te oefenen over de bloeding. Hoewel het de bedoeling is dat urokinase voldoende hoeveelheden plasmine produceert om intravasculaire afzettingen van fibrine te lyseren, zijn andere fibrine-afzettingen waaronder die welke hemostase bevorderen (op plaatsen van naaldpunctie, katheterinsertie, snijden, enz.) ook onderhevig aan lysis en bloeden van dergelijke sites kunnen het gevolg zijn. Het lekken van bloed uit plaatsen met percutaan trauma komt vaak voor.

De kans op blauwe plekken of hematoomvorming, vooral na intramusculaire injecties, is hoog tijdens de behandeling met urokinase. Intramusculaire injecties en onnodige behandeling van de patiënt moeten worden vermeden. Venapunctie en invasieve veneuze procedures moeten zo weinig mogelijk worden uitgevoerd en met zorg om bloeding te minimaliseren. Als het bloeden van een invasieve plek niet ernstig is, kan de behandeling met urokinase worden voortgezet terwijl de patiënt goed in de gaten wordt gehouden; lokale maatregelen zoals het toepassen van druk moeten onmiddellijk worden gestart.

Arteriële invasieve procedures moeten vóór en tijdens de behandeling met urokinase worden vermeden om bloeding te minimaliseren. Als een arteriële punctie absoluut noodzakelijk is, moet deze worden uitgevoerd door een arts die ervaring heeft met de procedure, op een radiale of brachiale slagader in plaats van een femorale slagader. Directe druk moet worden toegepast op de prikplaats

gedurende ten minste 30 minuten, een drukverband moet worden aangebracht en de plaats moet regelmatig worden gecontroleerd op tekenen van bloeding.

Als ernstige bloedingen optreden tijdens een systemische behandeling met Urokinase Syner-Medica, moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt en de maatregelen voor het beheer van de bloeding worden uitgevoerd (zie rubriek 4.9).

Gelijktijdige toediening van urokinase met andere trombolytica, anticoagulantia of middelen tegen bloedplaatjes kan het risico op bloedingen verhogen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van urokinase met angiotensine-converterend enzym (ACE)-remmers kan het risico op angio-oedeem verhogen (zie rubriek 4.5).

Urokinase Syner-Medica bevat sterk gezuiverd urokinase dat wordt verkregen uit menselijke urine. Producten vervaardigd van menselijke bronmaterialen hebben het potentieel om infectieuze agentia over te dragen. Procedures voor het beheersen van dergelijke risico's verminderen het risico van overdracht van infectieuze agentia sterk, maar kunnen het risico niet volledig wegnemen.

Therapeutische monitoring

Vóór trombolytische therapie zijn de volgende laboratoriumtesten geïndiceerd: trombinetijd (TT), geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT), protrombinetijd (PT), hematocriet en bloedplaatjestelling. Als heparine is toegediend, moet het worden stopgezet (tenzij de patiënt hemodialyse krijgt) en de TT of aPTT moet minder zijn dan tweemaal de normale controlewaarde voordat met trombolytische therapie wordt begonnen.

Therapeutische monitoring moet bestaan uit het in de gaten houden van de circulerende fibrinogeenniveaus en fibrinogeenafbraakproducten. Deze tests voorspellen echter niet betrouwbaar de werkzaamheid en bloedingscomplicaties.

Nadat de fibrinolytische therapie is voltooid, dient een geschikte antistollingstherapie te worden overwogen, op voorwaarde dat de TT of aPTT minder is dan tweemaal de normale controlewaarde.

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Verlies van activiteit van urokinase werd opgemerkt wanneer het werd opgelost in 5% glucose met een concentratie van 1 500 IU/ml en werd opgeslagen in PVC-containers (zie rubriek 6.2). Er is geen informatie beschikbaar over andere verdunningen van urokinase.

Anticoagulantia

Gelijktijdige toediening van orale anticoagulantia of heparine kan het risico op bloedingen vergroten.

Geneesmiddelen die de bloedplaatjesfunctie beïnvloeden

Gelijktijdige toediening van stoffen die de bloedplaatjesfunctie beïnvloeden (bijvoorbeeld acetylsalicylzuur, clopidogrel, andere niet-steroïde anti-inflammatoire middelen, dipyridamol, dextranen) kan het risico op bloedingen vergroten.

Angiotensine-converterend enzym (ACE)-remmers

Deze middelen zijn in staat de afbraak van bradykinine, dat kan worden gegenereerd door de fibrinolyse-route, te remmen. Daarom kan gelijktijdige toediening van urokinase met ACE-remmers het risico op angio-oedeem verhogen.

Contrastmiddelen

Contrastmiddelen kunnen de fibrinolyse vertragen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van urokinase bij zwangere vrouwen. Urokinase Syner-Medica mag niet tijdens de zwangerschap of in de periode na de bevalling worden toegediend, tenzij dit absoluut noodzakelijk is.

Borstvoeding

Het is niet bekend of urokinase wordt uitgescheiden in de moedermelk. Borstvoeding moet worden vermeden tijdens de behandeling met Urokinase Syner-Medica.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van urokinase op de vruchtbaarheid van de mens.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de nadelige effecten van urokinase uit gecontroleerde klinische onderzoeken. De bijwerkingen hieronder beschreven weerspiegelen de beschikbare gegevens van deze klinische onderzoeken en het klinische gebruik van urokinase in de algemene bevolking, waarbij het niet altijd mogelijk is om de frequentie van de reactie betrouwbaar te schatten of een oorzakelijk verband met blootstelling aan geneesmiddelen vast te stellen.

Hemorragie

Het meest voorkomende en ernstige nadelige effect van urokinase-therapie is hemorragie. Ernstige spontane bloeding, waaronder sterfgevallen als gevolg van een hersenbloeding, is opgetreden tijdens de behandeling met urokinase. Minder ernstige spontane bloedingen zijn ongeveer tweemaal zo vaak opgetreden als tijdens heparinetherapie. Patiënten met reeds bestaande hemostatische defecten hebben het grootste risico op spontane bloeding.

Matige dalingen van hematocriet die niet gepaard gaan met klinisch detecteerbare bloedingen zijn gemeld bij ongeveer 20% van de patiënten die urokinase kregen.

Embolie

Embolische episodes kunnen optreden nadat fragmenten van klonten zijn vrijgegeven. Cholesterolembolieën zijn ook gemeld.

Overgevoeligheidsreacties

Urokinase is naar verluidt geen antigeen, maar milde overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria, huiduitslag, bronchospasme en zeer zeldzame gevallen van fatale anafylaxie zijn gemeld.

Infusiereacties

Infusiereacties inclusief koorts en rillingen (rigors) zijn gerapporteerd. Symptomatische behandeling is meestal voldoende om ongemak veroorzaakt door urokinase geïnduceerde koorts te verminderen, maar acetylsalicylzuur mag niet worden gebruikt.

Andere infusiereacties omvatten dyspneu, cyanose, hypoxemie, acidose, rugpijn en misselijkheid en/of braken; deze reacties traden meestal op binnen één uur na aanvang van de urokinase-infusie.

De volgende frequentieconventie werd gebruikt als basis voor de evaluatie van bijwerkingen:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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

Zeer zeldzaam ($< 1/10\ 000$)

Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden	Overgevoelighedsreacties, waaronder urticaria, dyspneu, hypotensie, blozen, huiduitslag
Zeer zelden	Anafylaxie
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Beroerte
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak	Bloeding, inclusief van prikplaats en wond Epistaxis, tandvleesbloedingen Trombo-embolie Embolie, inclusief longembolie Hematurie (microscopisch)
Vaak	Gastro-intestinale bloeding, intracraniele bloeding, retroperitoneale bloeding, urogenitale bloeding, spierbloeding Slagaderdissectie Cholesterolembolie
Soms	Intrahepatische bloeding
Zelden	Vasculair pseudo-aneurysma Hematurie (macroscopisch)
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	Nierfalen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Koorts, rillingen
Onderzoeken	
Zeer vaak	Afname van hematocriet zonder klinisch detecteerbare bloeding Voorbijgaande toename van transaminases

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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Bloedingen die optreden tijdens de behandeling met Urokinase Syner-Medica kunnen met lokale druk worden gecontroleerd en de behandeling wordt voortgezet. Als ernstige bloedingen optreden, moet de behandeling met Urokinase Syner-Medica worden gestopt en kunnen remmers zoals aprotinine, epsilon-aminocapronzuur, p-aminoethylbenzoëzuur of tranexaminezuur worden toegediend. In ernstige gevallen moet humaan fibrinogeen, factor XII, rode bloedcellen of volbloed op de juiste manier worden toegediend. Voor correctie van volumetekort dienen dextranen te worden vermeden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antitrombotisch middel, ATC-code: B01AD04.

Urokinase Syner-Medica is een sterk gezuiverde vorm van natuurlijk voorkomend menselijk urokinase geëxtraheerd uit urine. Het is een trombolytisch middel dat plasminogeen in plasmine (fibrinolysine) omzet, een proteolytisch enzym dat fibrine alsook fibrinogeen en andere plasma-eiwitten afbreekt. De activiteit van urokinase leidt tot een dosisafhankelijke afname van plasminogeen- en fibrinogeenniveaus en tot een verhoogde aanwezigheid van fibrine- en fibrinogeenafbraakproducten, die een anticoagulerend effect hebben en het effect van heparine versterken. Deze effecten houden aan tot 12-24 uur na het einde van de urokinase-infusie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Urokinase wordt snel geëlimineerd uit de circulatie door de lever met een halfwaardetijd van maximaal 20 minuten. De inactieve afbraakproducten worden voornamelijk uitgescheiden door de nieren en in de gal. Eliminatie is vertraagd bij patiënten met een leveraandoening en een verminderde nierfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen preklinische veiligheidsgegevens van extra waarde voor de voorschrijvende arts.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Dinatriumedetaat
Dinatriumfosfaatdodecahydraat
Natriumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Urokinase Syner-Medica dient vóór gebruik alleen te worden gereconstitueerd met het oplosmiddel dat wordt beschreven in rubriek 6.6. Er is gerapporteerd dat het 15-20% van zijn activiteit verliest in oplossingen van 5% glucose met 1 500 eenheden/ml in PVC-containers. Er is geen informatie beschikbaar over andere verdunningen van urokinase.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

25 000 IU, 100 000 IU sterktes - 4 jaar
10 000 IU, 250 000 IU en 500 000 IU sterktes - 3 jaar

Stabiliteitsstudies hebben een stabiele biologische activiteit aangetoond in een verdunning van 2 000 IU/ml gedurende 10 uur bij kamertemperatuur.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden en omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn gangbaar niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij reconstitutie/verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke verpakking bevat één borosilicaat helder type 1 (8 ml) glazen injectieflacon, afgesloten met chloorbutylrubber stoppers en verzegeld met een aluminium flip-off dop.

Elke injectieflacon-maat heeft een kleurcode:

10 000 IU - grijs
25 000 IU - oranje
100 000 IU - groen
250 000 IU - rood
500 000 IU - paars

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Urokinase Syner-Medica moet voor gebruik worden gereconstitueerd met het juiste volume 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie (niet meegeleverd). Dit levert een kleurloze oplossing op.

Reconstitutie

Bij gebrek aan specifieke lokale richtlijnen voor reconstitutie en toediening, kan de volgende methode voor reconstitutie worden gebruikt, zoals gevalideerd door de fabrikant:

10 000 IU, 25 000 IU, 100 000 IU: reconstitueer het poeder door 2 ml zoutoplossing in de injectieflacon van 8 ml te injecteren.

250 000 IU, 500 000 IU: reconstitueer het poeder door 5 ml zoutoplossing in de injectieflacon van 8 ml te injecteren.

Houd de punt van de naald boven het niveau van de oplossing in de injectieflacon en laat de zuiger los. Terwijl de injectiespuit en naald nog op hun plaats zitten, draait u de injectieflacon voorzichtig rond om al het poeder op te lossen. Dit kan enkele minuten duren.

Verdunning

Verdun verder met een zoutoplossing om de beoogde oplossing voor toediening te verkrijgen.

Raadpleeg de plaatselijke ziekenhuisrichtlijn of het protocol voor meer informatie.

Er zijn geen speciale vereisten voor het hanteren van dit product.

Instructies voor toediening zijn te vinden in rubriek 4.2.

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

Syner-Medica B.V.
Laanzichtweg 60
4847SJ Teteringen
Nederland

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31/05/2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 07/2024.