

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
25.04.13 № 343
Реєстраційне посвідчення
№ UA/3850/01/01, UA/3850/01/02
UA/3850/01/03, UA/3850/01/04

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
УРОКІНАЗА МЕДАК
(UROKINASE MEDAC)

Склад:

діюча речовина: урокіназа;

1 флакон містить урокінази 10 000 МО (0,13 мг), 100 000 МО (1,28 мг), 500 000 МО (6,41 мг) або 1 000 000 МО (12,8 мг);

допоміжні речовини: натрію гідрофосфат додекагідрат, натрію дигідрофосфат, дигідрат, альбумін людини.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій та інфузій.

Фармакотерапевтична група.

Антитромботичні засоби. Ферменти. Код АТС В01А D04.

Клінічні характеристики.

Показання.

Тромбоз периферичних артерій.

Гострий та підгострий тромбоз глибоких вен.

Гостра, діагностично підтверджена легенева емболія, зокрема якщо вона супроводжується нестабільним гемодинамічним статусом.

Тромбоз артеріовенозного шунта.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до урокінази або до будь-якого з компонентів препарату.

Усі форми пригнічення системи згортання крові, особливо при підвищеній схильності до геморагій (спонтанний фібриноліз і геморагічний діатез). Лікування пероральними антикоагулянтами.

Гострі цереброваскулярні явища (наприклад інсульт, швидкоминуче ішемічне порушення мозкового кровообігу), особливо внутрішньочерепний крововилив.

Внутрішньочерепні пухлини, аневризми або артеріовенозне порушення розвитку мозкових артерій.

Інтрамуральна аневризма аорти, що розшаровується.

Прояви кровотечі.

Підвищена схильність до кровотеч внаслідок шлунково-кишкових захворювань (злаякісні пухлини, виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, гострий неспецифічний виразковий коліт), порушень сечостатевої системи (злаякісні пухлини, сечокам'яна хвороба), порушень легеневої системи (кавернозний туберкульоз або бронхоектази), тяжких печінкових порушень (цироз печінки, езофагеальний варикоз), тяжких ниркових порушень.

Протягом 3 місяців після тяжкої кровотечі (шлунково-кишкової або внутрішньочерепної), після тяжкої травми або ускладнених хірургічних втручань (коронарне шунтування, внутрішньочерепні або інтраспінальні операції або травми).

Перші 4 тижні після пологів.

Аборт.

Загроза викидня.

Підозра на передлежання плаценти.

Пункція судини, яку не можна затиснути.

Протягом 10 днів після біопсії органа, поперекової пункції, зовнішнього масажу серця протягом тривалого періоду або одразу після внутрішньом'язової ін'єкції.

Тяжка артеріальна гіпертензія, що не піддається лікуванню (систоличний тиск понад 200 мм рт. ст., діастолічний – понад 100 мм рт. ст.; гіпертензивна ретинопатія III-IV ступеня).

Геморагічна ретинопатія або інші захворювання очей з підвищеною схильністю до кровотеч.

Гострий панкреатит, перикардит, септичний ендокардит.

Сепсис.

Тяжка тромбоцитопенія.

Спосіб застосування та дози.

Урокіназу слід вводити внутрішньовенно або внутрішньоартеріально. Урокіназу медак застосовувати як у монотерапії, так і при комбінованій тромболітичній терапії з гепарином.

Дози визначати залежно від нозологічної форми, захворювання, виду тромбозу.

Тромбоз периферичних артерій

Системний лізис

Початкова доза урокінази для дорослих становить 250000-600000 МО внутрішньовенно протягом 10-20 хв. Підтримуюча доза – 80000-150000 МО урокінази на годину.

Однчасне введення гепарину необхідне для того, щоб забезпечити адекватний захист від рецидивуючого тромбозу.

Початок і тривалість терапії гепарином залежить від часткового активного протромбінового часу, який має перевищувати норму в 1,5-2,5 раза.

Внутрішньовенне введення гепарину у дозі 500-1000 МО на годину зазвичай є достатнім.

Тривалість лікування урокіназою залежить від клінічних показників і результатів діагностичних процедур. У середньому таке лікування потрібно проводити 4-5 днів.

Місцевий лізис

Спочатку проводять інфільтрацію тромбу розчином урокінази. Доза не має перевищувати 100000-120000 МО на годину для пацієнтів із масою тіла 70 кг. Лікування має тривати до досягнення позитивного клінічного ефекту, але не довше 48 годин.

Тромбоз глибоких вен

Початкова доза для дорослих становить 250000-600000 МО урокінази внутрішньовенно протягом 10-20 хв. Підтримуюча доза становить 40000-100000 МО на годину.

Однчасне введення гепарину необхідне для того, щоб протидіяти виникненню рецидивуючого тромбозу.

Початок і тривалість терапії гепарином залежить від показників часткового активного протромбінового часу, який має перевищувати норму в 1,5-2,5 раза.

Внутрішньовенне введення гепарину у дозі 500-1000 МО на годину зазвичай є достатнім.

Тривалість лікування урокіназою залежить від об'єктивно підтвердженого позитивного клінічного ефекту і зазвичай становить 7-14 днів.

Тромбоемболія легеневої артерії

Початкова доза для дорослих становить 2000 МО або 4400 МО урокінази/кг маси тіла пацієнта і вводиться внутрішньовенно краплинно протягом 10-20 хв. Підтримуюча доза становить 2000 МО урокінази/кг маси тіла на годину з однчасним введенням гепарину або 4400 МО урокінази/кг маси тіла на годину без застосування гепарину. Початок і тривалість інфузії гепарину залежать від активного протромбінового часу.

Подальше введення гепарину зазвичай необхідне для того, щоб забезпечити належний захист проти рецидивуючого тромбозу. Початок і тривалість інфузії гепарину буде залежати від активного протромбінового часу, який має у 1,5-2,5 рази перевищувати норму. Зазвичай буває достатньо введення дози 500-1000 МО нефракційованого гепарину/год внутрішньовенно.

Тромбоз артеріовенозних шунтів

Розчин урокінази з концентрацією 5000-25000 МО/мл вводити в обидві трубки, встановлені у шунт. У разі необхідності цю процедуру слід повторювати кожні 30 хв. Тривалість лікування не має перевищувати 2 годин.

Фібринолітичне лікування критичної ішемії нижніх кінцівок при синдромі діабетичної стопи

Препарат вводити внутрішньовенно краплинно протягом 30 хв 1 раз на день. Тривалість лікування становить не більше 21 дня.

Дозу визначати щоденно відповідно до показника фібриногену:

> 2,5 г/л: 1000000 МО урокінази;

< 1,6-2,5 г/л: 250000-500000 МО урокінази;

< 1,6 г/л: урокіназу не застосовувати.

Порушена функція нирок/печінки

Може бути необхідним зниження дози, в таких випадках рівень фібриногену не має бути нижче 100 мг/дл.

Приготування розчину

Вміст 1 флакона Урокінази медак 10000 МО розчинити у 2 мл води для ін'єкцій;

100000 МО – у 2 мл води для ін'єкцій;

500000 МО – у 10 мл води для ін'єкцій;

1000000 МО – у 10 мл води для ін'єкцій.

Для краплинного введення вміст 1 флакона УРОКІНАЗИ МЕДАК можна розчинити у воді для ін'єкцій, а потім розвести 5 % або 10 % розчином глюкози, або 0,9 % розчином натрію хлориду до отримання кінцевого об'єму 50 мл.

Побічні реакції.

Часто спостерігаються мікрогематурія і кровотеча з ушкоджених судин, гематом і кровотеча після пункції, інвазивних методик, внутрішньом'язових ін'єкцій, травм або свіжих ран.

У поодиноких випадках (приблизно 1 %) спостерігаються загрозливі для життя кровотечі (наприклад інтрацеребральні, ретроперитонеальні, шлунково-кишкові, внутрішньопечінкові).

Часто спостерігаються тимчасові підвищення рівня трансаміназ і зниження рівня гематокриту без будь-якої кровотечі, що виявляється клінічно.

Внаслідок відриву тромбів можуть виникати емболії.

Інколи були випадки тимчасового підвищення температури тіла, припливи.

Спостерігалися поодинокі випадки алергічних реакцій, які проявлялися еритемою, шкірною екзантемою, диспноєю, артеріальною гіпотензією.

Спостерігалися поодинокі повідомлення про випадки летальної анафілактичної реакції.

Реакції, пов'язані з інфузією лікарського засобу: підвищення температури тіла, озноб. Для симптоматичного лікування не слід застосовувати ацетилсаліцилову кислоту.

Інші реакції, пов'язані з інфузією: диспноє, ціаноз, гіпоксемія, ацидоз, біль у спині, нудота та /або блювання. Ці реакції зазвичай розвиваються протягом однієї години після початку інфузії урокінази.

Під час застосування препарату були виявлені небажані ефекти з частотою:

дуже часто (> 1/10), часто (> 1/100, < 1/10), нечасто (> 1/1000, < 1/100), поодинокі (> 1/10000, < 1/1000), рідкісні (< 1/10000).

Кров і лімфатична система: дуже часто – зниження гематокриту без клінічного прояву кровотечі.

Нервова система: часто – внутрішньочерепна кровотеча; нечасто – загрозлива для життя внутрішньочерепна кровотеча.

Органи зору: рідкісні – крововилив у скловидне тіло.

Судини: часто – емболія.

Травний тракт: часто – шлунково-кишкова кровотеча, позачеревна кровотеча; нечасто – загрозна для життя шлунково-кишкова або позачеревна кровотеча.

Печінка: дуже часто – тимчасове підвищення активності печінкових трансаміназ; нечасто – загрозна для життя внутрішньопечінкова кровотеча.

Нирки і сечовивідні шляхи: дуже часто – мікрогематурія; часто – ниркова кровотеча, кровотечі сечовивідних шляхів; нечасто – загрозлив для життя кровотечі сечостатевих шляхів.

Алергічні реакції: дуже часто – гарячка, кропив'янка, диспное, артеріальна гіпотензія.

Інші: дуже часто – кровотечі з ділянок пункцій, ран, поява або збільшення у розмірі гематом або забиттів, носові кровотечі, кровоточивість ясен; часто – гарячка; нечасто – загрозлив для життя кровотечі у паренхіматозні органи або м'язи.

Передозування.

Симптоми: кровотеча, ниркова кровотеча.

У випадку розвитку кровотечі, яку можна контролювати шляхом компресії, лікування може бути продовжене при ретельному моніторингу.

У разі ускладнень у вигляді кровотечі, яку не можна контролювати, застосовуючи згадані вище заходи, і яка потребує лікування, слід припинити терапію урокіназою і, у разі необхідності, слід ввести апротинін або інший антифібринолітичний лікарський засіб. Початкова доза апротиніну становить 500000-1000000 КЮ (калікреїн/інактивуюча одиниця) на годину внутрішньовенно, а потім 50000-100000 КЮ/год до досягнення гемостазу. Слід пам'ятати, що існує можливість розвитку анафілаксії.

У разі тяжкої та загрозливої дії для життя кровотечі внаслідок тяжкого гіперфібринолізу лікування урокіназою слід припинити негайно. Антифібринолітичне лікування потрібно доповнити заміщенням фібриногену за допомогою концентрату і відповідних продуктів крові. Дане лікування слід проводити тільки після консультації з фахівцем з гемотрансфузії.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Не застосовувати у період вагітності або годування груддю.

Діти.

Досвід застосування урокінази дітям обмежений.

Особливості застосування.

Урокіназу медак слід з обережністю застосовувати:

- у випадку септичного тромбофлебіту або інфікованого артеріовенозного свища з оклюзією тромбом;
- при цереброваскулярних захворюваннях, окрім описаних у розділі «Протипоказання» або при цереброваскулярних явищах в анамнезі;
- при артеріальній гіпертензії;
- при наявності тромбу у лівій частині серця (наприклад стеноз мітрального клапана, що супроводжується фібриляцією передсердь);
- за будь-яких обставин, у яких важно одержати доступ до можливого джерела кровотечі;
- у разі зменшення кількості тромбоцитів та/або змін лабораторних параметрів, що вказують на порушений гемостаз (наприклад пролонгований протромбінований час, aPTT, Quick тощо).

Слід уникати внутрішньом'язових ін'єкцій та застосування жорстких катетерів при лікуванні урокіназою.

Після масажу серця, який проводять у процесі серцево-легеневої реанімації, існує підвищений ризик ускладнень, що супроводжуються кровотечею.

Якщо виникає кровотеча, то слід дотримуватись процедур описаних у розділі «Передозування».

При введенні лікарських препаратів, які виробляють із людських білків, не можна повністю виключити ризик передачі інфекційних хвороб, включаючи хвороби невідомої етіології. Однак вказаний ризик є дуже низьким завдяки процесу інактивації (нагрівання у розчині при температурі + 60 °С протягом 10 годин).

Спостереження за пацієнтами після введення підвищених доз Урокінази медак передбачає, у разі необхідності, визначення рівня фібриногену і тромбінового часу, як і при будь-якій іншій формі фібринолітичної терапії.

На відміну від цього, вказані лабораторні показники зазвичай не змінюються після введення доз нижче 40000 МО/год; у такому разі фібринолітична активність проявляється зменшенням часу лізису еуглобуліну і збільшенням кількості продуктів деградації фібрину.

Існує підвищений ризик внутрішньочерепної кровотечі у пацієнтів літнього віку. Таким чином, співвідношення ризик-користь для даної групи пацієнтів слід проаналізувати з особливою обережністю.

Може знадобитися зменшення дози для пацієнтів з порушеною функцією нирок/печінки. У такому разі рівень фібриногену не має знижуватися 100 мг/дл.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ризик кровотечі зростає після одночасного введення:

- препаратів, що пригнічують згортання крові, таких як гепарин, кумарин та їх похідні;
- препаратів, які впливають на кількість або функцію тромбоцитів, таких як ацетилсаліцилова кислота, алопуринол, похідні клофібринової кислоти, фенілбутазон, індометацин, тиклопідин, параамінобензойна кислота, дипіридабол, тетрацикліни, вальпроєва кислота, тіоурацил, сульфаніламід, цитостатичні препарати, декстрини та нестероїдні антиревматичні препарати;
- препарати, які пригнічують дію урокінази: антифібринолітичні препарати, такі як аprotинін, епсилон-амінокапронова кислота і транексамова кислота.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Урокіназа – це фермент, активним центром якого є амінокислота серин (синонім – серинова протеаза).

Урокіназа має специфічну спорідненість з плазміногеном і перетворює плазміноген безпосередньо на плазмін шляхом гідролізу зв'язку аргінін-валін. Тромби, що містять фібрин, можуть розчинятися завдяки тромболітичному ефекту плазміну.

Індукована урокіназою фібринолітична активність плазми призводить до дозозалежного зниження рівня плазміногену і фібриногену та підвищує рівень продуктів гідролізу фібрину і фібриногену, які чинять пряму антикоагуляційну дію та потенціюють дію гепарину. Ці ефекти урокінази тривають протягом 12-24 годин після завершення введення препарату.

Індуковане урокіназою перетворення плазміногену на плазмін може бути конкурентно пригнічене епсилон-амінокапроною кислотою, транексамовою кислотою і р-амінобензойною кислотою. Проте ці інгібітори фібринолізу не потенціюють антикоагуляційний ефект продуктів гідролізу фібрину та фібриногену у кровообігу.

Протеїни плазми, що інгібують урокіназу, можуть пригнічувати активність урокінази різною мірою, що залежить від індивідуальних особливостей (наприклад, при уремії).

Фармакокінетика. Урокіназу потрібно вводити внутрішньовенно або внутрішньоартеріально.

Експерименти на лабораторних тваринах показали, що урокіназа розкладається ферментами. Печінка відіграє суттєву роль у біотрансформації урокінази. Неактивні продукти розпаду елімінуються з жовчю і насамперед нирками.

Період напіввиведення урокінази становить від 9 до 16 хв у людини. Клінічний ефективний період напіввиведення залежить від тривалості дії активованого плазміну і, таким чином, триває довше.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: біла ліофілізована маса.

Несумісність.

Немає інформації щодо несумісності препарату.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Приготовлений розчин потрібно використати негайно.

Розчин, приготовлений в асептичних умовах, не можна зберігати більше 8 годин.

Упаковка.

1 флакон разом з інструкцією з медичного використання у картонній коробці з картону пакувального, що містить відповідно 10 000 МО (0,13 мг) або 100 000 МО (1,28 мг), або 500 000 МО (6,41 мг), або 1 000 000 МО (12,8 мг) урокінази.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

медак ГмбХ.

Місцезнаходження.

Феландштрассе, 3, Д-20354 Гамбург, Німеччина.

Театерштрассе 6, 22880 Ведель, Шлезвіг-Гольштейн, Німеччина.

Дата останнього перегляду.