

FACHINFORMATION

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Urokinase medac 50.000 I.E. - Trockenstechampulle
Urokinase medac 500.000 I.E. - Trockenstechampulle

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche Urokinase medac 50.000 I.E. enthält 37,67 mg Lyophilisat entsprechend 50.000 I.E. Urokinase.
Eine Durchstechflasche Urokinase medac 500.000 I.E enthält 123,09 mg Lyophilisat entsprechend 500.000 I.E. Urokinase.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natriumdihydrogenphosphat, Natriummonohydrogenphosphat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lyophilisat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
Weißes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Lyse venöser Verschlüsse im Extremitäten- und im Beckenbereich
- akute Lungenembolie
- Thrombosen arteriovenöser Shunts
- arterielle Thrombosen und Embolien
- akuter Myokardinfarkt (innerhalb der ersten 6 Stunden).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Therapiedauer richtet sich nach dem Lyseerfolg (Angiographie, Phlebographie) und nach dem klinischen Bild. Die Angaben der I.E. Urokinase medac stellen nur Richtwerte dar. Die lokale Lyse sollte nur in Kliniken durchgeführt werden, die mit der Thrombolysetherapie eingehend theoretisch und praktisch vertraut sind.

Lungenembolie

	Initialdosis	Erhaltungsdosis
Systemische Lyse	4.000 I.E./kg KG über 15 Minuten. Bei Patienten mit Kreislaufchock kann auf 1 Mio I.E. erhöht werden.	4.000 I.E./kg KG/h über 12 – 24 Stunden. Bei simultaner Heparin-Gabe ab der 13. Stunde kann die Urokinase-Dosis halbiert werden. Bei Patienten mit Kreislaufchock 1,5 Mio I.E. in den ersten 12 Stunden, 1 Mio I.E. von der 12. – 24. Stunde.

Therapiedauer

4 – 8 Tage, wenigstens 2 Tage über das Eintreten des klinischen Erfolges hinaus.

Lokale Lyse	400 – 800 I.E./kg KG/h + 5 – 10 I.E./kg KG/h Heparin als lokale Dauerinfusion.
-------------	--------------------------------------------------------------------------------

Tiefe Venenthrombosen

Initialdosis	Erhaltungsdosis
250.000 – 500.000 I.E. über 10 – 20 Minuten.	80.000 – 150.000 I.E./h

Im Allgemeinen sind 250.000 I.E. ausreichend.
Bei älteren Verschlüssen sind die höheren Dosisbereiche zu wählen.

Risikopatienten

150.000 I.E. über 10 – 20 Minuten	40.000 – 60.000 I.E./h
-----------------------------------	------------------------

Simultane Heparin-Gabe je nach Thrombinzeit soll zwischen dem 3- und 6-fachen der Norm liegen.
Meist reichen 400 bis 800 I.E. Heparin/h aus.

Therapiedauer

Je nach thrombolytischem Effekt: 7 bis 14 Tage (bis 4 Wochen) abhängig vom Alter des Verschlusses.
Im Anschluss an eine Streptokinase-Therapie bis 23 Tage 50.000 – 100.000 I.E./h

Arterielle Verschlüsse

	Initialdosis	Erhaltungsdosis
Systemische Lyse	500.000 I.E. 10 – 20 Min.	100.000 – 150.000 I.E./h Simultane Heparin-Gabe bis zur Verlängerung der Thrombinzeit auf das 3-fache der Norm.

Therapiedauer

Je nach Lyseerfolg, im Durchschnitt 4 – 5 Tage.

Lokale Lyse	400 – 800 I.E./kg KG/h + 5 – 10 I.E./kg KG/h Heparin als lokale Dauerinfusion.
-------------	--------------------------------------------------------------------------------

Akuter Myokardinfarkt

Der Lysebeginn sollte innerhalb der ersten 6 Stunden nach Eintritt des Ereignisses einsetzen, da sonst die Gefahr der Ausbildung sekundärer Nekrosen besteht.

Systemische Lyse	2 Mio I.E. im Bolus, danach 1,5 Mio als Infusion in 60 – 90 Minuten mit anschließendem Heparin-Schutz und oraler Antikoagulation.
Lokale Lyse	4.000 – 10.000 I.E./Min. bis zur Eröffnung des Gefäßes bzw. bis zu einer Gesamtdosis von 1 – 2 Mio I.E.

Shunt Thrombosen

10.000 – 30.000 I.E. in isotoner Kochsalzlösung (steril, pyrogenfrei!) in die Nähe des Thrombus über 20 – 30 Minuten instillieren. Anschließend das Lysat aspirieren.
Durchschnittlich sind 2 – 3 Wiederholungen notwendig (maximal 10).

Kinder und Jugendliche

Aufgrund der geringen Erfahrungen in der Anwendung von Urokinase bei Kindern ist eine Abschätzung schwierig. Erfahrungen über die Therapie mit Urokinase medac bei Kindern liegen nur vereinzelt vor. Die Anwendung bei Kindern sollte nur unter strengster Indikationsstellung und in Zentren mit entsprechender Erfahrung erfolgen. Die Dosierung sollte aliquot dem kg/Körpergewicht des Erwachsenen erfolgen.

Art der Anwendung

Zur i.v. Injektion, Infusion, lokalen Instillation und Katheterapplikation.

Für die i.v. Injektion ist der Inhalt der Durchstechflasche in mindestens 5 ml Wasser für Injektionszwecke aufzulösen.

Zur Infusion und lokalen Instillation wird die Urokinase-Lösung zusätzlich mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Eine Infusionsmenge sollte für maximal 8 – 12 Stunden vorbereitet werden. Wird eine Verdünnung in 5%iger Glukoselösung vorgenommen und die Lösung nicht sofort appliziert, tritt ein messbarer Aktivitätsverlust nach etwa 8 Stunden ein.

Simultane Heparin-Gabe

Zur Verhinderung von Rethrombosen bzw. Reembolien kann die Urokinase-Therapie mit Heparin kombiniert werden. Die Heparin-Dosis ist auf die Thrombinzeit abzustimmen, welche auf das 2 – 6-fache gegenüber der Norm verlängert werden soll. Meist reicht dafür eine Dauerinfusion von ca. 500 bis 800 I.E. Heparin/Stunde oder 500 – 10.000 I.E. subkutan in Abständen von 8 Stunden aus. Im Anschluss an eine Thrombolysetherapie ist meist eine orale Antikoagulation sinnvoll.

Bei einer Kombination mit Heparin werden die beiden Substanzen Urokinase und Heparin entweder knapp vor der Infusion gemischt oder über getrennte Zuläufe gemeinsam appliziert.

4.3 Gegenanzeigen

Urokinase medac darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei allen Formen verminderter Blutgerinnungsfähigkeit, insbesondere Spontanfibrinolyse, hämorrhagische Diathese und gleichzeitige Therapie mit oralen Antikoagulantien,
- bei akuten cerebrovaskulären Ereignissen (z. B. cerebraler Insult, TIA), insbesondere intrakranielle Blutungen,
- bei intrakraniellen Neoplasien, Aneurysmen oder arteriovenösen Mißbildungen der Cerebralarterien,
- bei Aneurysma dissecans,
- bei manifester klinisch relevanter Blutung,
- bei erhöhter Blutungsbereitschaft infolge von:
 - Magen-Darm-Erkrankungen, z. B. Malignomen, Ulcus ventriculi sive duodeni, akute Colitis ulcerosa,
 - Erkrankungen des Urogenitaltraktes, z. B. Malignome, Urolithiasis,
 - Lungenerkrankungen, z. B. kavernöse Tuberkulose oder Bronchiektasen,

- schweren Lebererkrankungen, z. B. Leberzirrhose, Ösophagusvarizen,
- schweren Nierenerkrankungen.
- Innerhalb von 3 Monaten nach einer schweren Blutung (z. B. gastrointestinale, intrakranielle), nach einem schweren Trauma oder einem größeren chirurgischen Eingriff (z. B. koronare Bypass-Operation, intrakranielle oder intraspinale Eingriffe oder Traumen),
- in den ersten 4 Wochen post partum,
- bei Abort,
- bei Abortus imminens,
- bei Verdacht auf Placenta praevia,
- nach Punktion eines nicht komprimierbaren Gefäßes,
- innerhalb von 10 Tagen nach Organbiopsie, Lumbalpunktion, längerfristiger externer Herzmassage,
- nach kürzlich erfolgter intramuskulärer Injektion,
- bei therapeutisch nicht beeinflussbarer schwerer, arterieller Hypertonie (systolisch über 200 mmHg, diastolisch über 100 mmHg, Fundus hypertonicus III und IV),
- bei hämorrhagischer Retinopathie oder anderen Erkrankungen des Auges mit Blutungsneigung,
- bei akuter Pankreatitis, Perikarditis, bakterieller Endokarditis, Sepsis

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Urokinase darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- jedem Zustand mit einem erhöhten Blutungsrisiko,
- anderen als den in Abschnitt 4.3 erwähnten cerebrovaskulären Erkrankungen oder anamnestisch bekannten, länger zurückliegenden cerebrovaskulären Ereignissen,
- arterieller Hypertonie,
- Thromben im linken Herzen (z. B. bei Mitralstenose mit Vorhofflimmern),
- septischer Thrombophlebitis oder infizierter arteriovenöser Fistel mit Thromboseverschluss,
- Umständen, bei denen eine mögliche Blutungsquelle schwer zugänglich ist,
- Verminderung der Thrombozytenzahl und/oder Veränderungen von Laborparametern, die auf eine gestörte Hämostase hinweisen (z. B. Verlängerung der TZ, aPTT, Quicwert u.a.m.).

Intramuskuläre Injektionen und die Verwendung starrer Katheter sollen während der Behandlung mit Urokinase unterbleiben.

Das Rasieren mit Klingen sollte vermieden werden.

Nach Herzdruckmassage im Rahmen einer kardiopulmonalen Reanimation besteht ein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen.

Bei Auftreten von Blutungen sollte entsprechend den unter Abschnitt 4.9 gegebenen Anweisungen verfahren werden.

Bei der Anwendung von aus Humanproteinen hergestellten Arzneimitteln ist die Übertragung von Infektionserkrankungen – auch bislang unbekannter Natur – nicht völlig auszuschließen. Diese Gefahr ist wegen des geforderten Inaktivierungsverfahrens (Erhitzung in Lösung 10 Stunden bei +60 °C) aber äußerst gering.

Die während der Therapie zu beobachtenden Veränderungen des Blutbildes sind dosis- und patientenabhängig. Bei der systemischen Lyse kommt es zu einem unterschiedlich starken Abfall von

Fibrinogen, einer Verlängerung der Thrombinzeit und Reptilasezeit, zu einem mehr oder weniger starken Anstieg der Fibrin(ogen)-Spaltprodukte, einer Verkürzung der Euglobulinlysezeit, zu einem Abfall der Fibrinolyseinhibitoren ($\alpha 2$ Antiplasmin und im geringen Ausmaß $\alpha 2$ Makroglobulin).

Die Plättchenzahl und Plättchenfunktion bleibt unverändert.

Bei hoher Dosierung erfolgt die Überwachung wie bei jeder fibrinolytischen Behandlung mittels Fibrinogen und aPTT-Bestimmung, gegebenfalls Thrombinzeit.

Bei Dosierungen unter 40.000 I.E./Stunde ändern sich dagegen die Laborwerte üblicherweise kaum: Der Nachweis der fibrinolytischen Aktivität lässt sich hier durch eine Verkürzung der Euglobulinzeit sowie einer Erhöhung der Fibrinspaltprodukte erbringen.

Die Urokinase-Behandlung kann mit Heparin kombiniert werden.

Eine Therapie mit Antikoagulantien sollte angeschlossen werden. Bei hohen bis sehr hohen Dosierungen ist eine Heparin-Gabe zumindest dann erforderlich, wenn die angestrebte Verlängerung der Thrombinzeit (3 – 6-fach) nicht mehr gegeben ist.

Dem Wirkungsmechanismus entsprechend kann es dosisabhängig auch zum Verbrauch von Gerinnungsfaktoren kommen.

Die Wirksamkeit einer Fibrinolysetherapie hängt vom Alter des Thrombus, seiner Zusammensetzung, seiner Lokalisation und seiner Konfiguration ab.

Das Ergebnis der Gerinnungstests lässt nur bedingt Rückschlüsse auf die Qualität der Lyse zu.

Bei Abnahme des Fibrinogens auf 80 mg/dl sollte eine Reduzierung der Urokinase-Dosis, bei Absinken auf 50 mg/dl auch die der Heparin-Dosis erwogen werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für intrakranielle Blutungen. Deshalb soll bei diesen Patienten das Nutzen-Risiko-Verhältnis besonders sorgfältig geprüft werden.

Kinder und Jugendliche

Die Erfahrung bei Kindern ist begrenzt.

Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion ist eventuell eine Dosisreduktion erforderlich. Dabei sollte der Fibrinogenspiegel nicht unter 100 mg/dl absinken.

Hinweis für Sportler

Die Anwendung des Arzneimittels Urokinase medac kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine erhöhte Blutungsgefahr besteht bei vorheriger oder gleichzeitiger Gabe von

- Antikoagulantien, wie z. B. Heparin, Cumarinderivaten,

- Arzneimitteln, die die Blutplättchenbildung oder -funktion beeinflussen, wie z. B. Acetylsalicylsäure, Allopurinol, Clofibrinsäurederivate, Clopidogrel, Dipyridamol, Ticlopidin, Tetracycline, Valproinsäure, Thiouracile, Sulfonamide, Zytostatika, Dextrane, nichtsteroidale Antirheumatika (z. B. Indomethazin, Phenylbutazon).

Bei Vorbehandlung mit Cumarin-Derivaten muss der Quickwert mindestens 50 % mit steigender Tendenz betragen, bevor die Urokinase-Infusion begonnen werden kann.

In Abhängigkeit von der Thrombinzeit kann Heparin gleichzeitig mit Urokinase gegeben werden.

Hemmende Wirkung auf Urokinase haben folgende Stoffe:

- Antifibrinolytika, wie z. B. p-Aminobenzoesäure, epsilon-Aminocapronsäure und Tranexamsäure.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine ausreichenden Daten zu einer Anwendung von Urokinase in der Schwangerschaft vor. Niedermolekulare Urokinase-Fragmente und aktives Plasmin passieren die Plazenta. Tierexperimentelle Studien ergaben zwar keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität, allerdings wurden die Muttertiere nur unzureichend exponiert (siehe Abschnitt 5.3). Wegen der Gefährdung des Feten ist Urokinase in der gesamten Schwangerschaft nur bei vitaler Indikation unter besonderer Abwägung des Risikos anzuwenden. Das Auftreten von Blutungen und vorzeitigen Wehen sowie eine passive Immunisierung des Feten durch mütterliche Antikörper gegen Urokinase kann nicht ausgeschlossen werden.

Urokinase darf während der ersten 4 Wochen post partum, bei Abort bzw. Abortus imminens sowie bei Verdacht auf Placenta praevia nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es liegen keine Erkenntnisse zum Übergang von Urokinase in die Muttermilch vor. Urokinase sollte in der Stillzeit nur gegeben werden, wenn dies für die Gesundheit der Mutter zwingend erforderlich ist. In diesem Fall sollte das Stillen für die Dauer der Anwendung unterbrochen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Urokinase medac hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde folgendermaßen klassifiziert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$),

Sehr selten ($< 1/10.000$),

Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Abfall des Hämatokritwerts ohne klinisch feststellbare Blutungen.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Allergische Reaktionen, wie z.B. Hautrötungen, Urtikaria, Bronchospasmus, Dyspnoe und Hypotension
Sehr selten: Anaphylaxie

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Intrakranielle Blutungen
Gelegentlich: Lebensbedrohliche intrakranielle Blutungen

Augenerkrankungen

Sehr selten: Glaskörperblutungen

Gefäßerkrankungen

Häufig: Embolien
Während der Behandlung venöser Thrombosen können durch gelöste und abgerissene Gerinnsel Lungenembolien hervorgerufen werden, die zumeist jedoch klein sind. Bei der erfolgreichen Lyse peripherer arterieller Thromben in größeren Gefäßen kann es zur Embolie in kleineren Gefäßen kommen, die unter Umständen ein chirurgisches Eingreifen erforderlich macht.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Gastrointestinale Blutungen, retroperitoneale Blutungen
Gelegentlich: Lebensbedrohliche gastrointestinale Blutungen, lebensbedrohliche retroperitoneale Blutungen

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig: Vorübergehende Erhöhung der Transaminasen
Gelegentlich: Lebensbedrohliche intrahepatische Blutungen

Erkrankungen der Niere und Harnwege

Sehr häufig: Mikrohämaturie
Häufig: Urogenitale Blutungen
Gelegentlich: Lebensbedrohliche urogenitale Blutungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: (Sicker-)Blutungen aus Punktionsstellen, Wunden, Entstehung oder Vergrößerung von Hämatomen oder Sugillationen, Nasen- und Zahnfleischblutungen
Häufig: Fieber
Gelegentlich: Lebensbedrohliche Einblutungen in parenchymatöse Organe oder Muskeln

Beim Auftreten von durch Kompression beherrschbaren Blutungen ist die Fortführung der Therapie unter sorgfältiger Überwachung möglich.

Bei Verdacht auf innere Blutungen (z. B. Haematurie, gastrointestinale Blutungen, cerebrale Blutungen sowie Blutungen aus Operations- und Verletzungswunden) und bei Auftreten schwerwiegender Blutungen ist die thrombolytische Therapie mit Urokinase sofort abzubrechen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Beim Auftreten von durch Kompression beherrschbaren Blutungen ist die Fortführung der Therapie unter sorgfältiger Überwachung möglich.

Bei durch o. g. Maßnahmen nicht kontrollierbaren und behandlungsbedürftigen Blutungskomplikationen muss die Urokinase-Therapie abgesetzt und ggf. ein Antifibrinolytikum verabreicht werden.

Bei schweren oder lebensbedrohlichen Blutungen aufgrund von schweren Hyperfibrinolyse ist das sofortige Absetzen der Urokinase-Therapie erforderlich. Eine Substitutionstherapie mit Fibrinogenkonzentraten und entsprechenden Blutprodukten sollte die antifibrinolytische Therapie ergänzen. Die Behandlung sollte in Rücksprache mit einem hämostaseologisch erfahrenen Transfusionsmediziner erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Enzyme zur systemischen Fibrinolyse, ATC-Code: B01AD04

Urokinase ist der physiologische, direkte Aktivator des Plasminogens. Nach Isolierung und Reinigung steht die Urokinase als konzentriertes, in Internationalen Einheiten (I.E.) standardisiertes Lyophilisat, steril und pyrogenfrei zur Verfügung.

Die Wirkung der Urokinase besteht in einer Spaltung einer spezifischen Bindung im Plasminogen, wodurch das fibrinolytische Enzym Plasmin entsteht. Plasmin führt zur Spaltung von Fibrinogen und Fibrin zu löslichen Abbauprodukten.

Entstehende Fibringerinnsel werden durch Plasmin aufgelöst. Bei Thrombosen kann eine Verstärkung dieses physiologischen Schutzmechanismus um ein Vielfaches durch die Gabe von Fibrinolyse-Aktivatoren erreicht werden. Hierbei bietet Urokinase auf Grund seiner Eigenschaft als Humaneiweiß die Vorteile einer guten Verträglichkeit und einer zeitlich praktisch unbegrenzten und wiederholten Anwendbarkeit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach parenteraler Applikation beträgt die Eliminationshalbwertszeit der Urokinase etwa 15 Minuten. Dies hat den Vorteil, dass eventuell auftretende Blutungen durch Dosisreduktion oder Absetzen rasch unter Kontrolle zu bringen sind. Nach Untersuchungen mit radioaktiv markierter Urokinase wird die Hauptmenge des parenteral verabreichten Präparates schon innerhalb der ersten 24 Stunden hauptsächlich über die Galle ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Lokale Verträglichkeit

Höhere Dosen als 22.500 I.E. Urokinase in die Glaskörper des Auges von Affen injiziert bewirken degenerative Prozesse an den Netzhäuten, reversible Linsentrübung, Glaskörpertrübungen und gelegentliche Glaskörperblutungen.

Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratte und Hund haben keine Hinweise auf substanzbedingte toxische Effekte ergeben.

Eine Antikörperbildung am Tier wurde nicht untersucht.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potential

Urokinase ist ein Polypeptid menschlicher Herkunft. Mutagene Wirkungen erscheinen in therapeutischen Dosierungen hinreichend sicher ausgeschlossen.
Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential von Urokinase liegen nicht vor.

Reproduktionstoxikologie

Embryotoxizitätsuntersuchungen an Ratten, Mäusen und Kaninchen haben keinen Hinweis auf ein teratogenes Potential ergeben. Die Dosierung entsprach maximal dem 1,4-fachen der humanen Gabe (basierend auf einer humantherapeutischen Dosierung von 105.600 I.E./kg/Tag). Die Fertilität von Ratten und die peri-/postnatale Entwicklung der Nachkommen wurde nicht beeinträchtigt.

Erkenntnisse zum Übergang von Urokinase in die Muttermilch und Erfahrungen mit der Anwendung bei Schwangeren liegen nicht vor. Das Auftreten von Blutungen und vorzeitigen Wehen sowie eine passive Immunisierung des Fötus durch mütterliche Antikörper gegen Urokinase ist nicht auszuschließen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Urokinase medac 50.000 I.E.: 10,0 mg Humanalbumin als Stabilisator, Natriumdihydrogenphosphat, Natriummonohydrogenphosphat.
Urokinase medac 500.000 I.E.: 50,0 mg Humanalbumin als Stabilisator, Natriumdihydrogenphosphat, Natriummonohydrogenphosphat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Haltbarkeit nach Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung

Die rekonstituierte Lösung ist zum sofortigen Gebrauch bestimmt.

Nach Rekonstitution und weiterer Verdünnung mit 0,9 %iger Natriumchloridlösung wurde die chemische und physikalische in use Stabilität für 72 Stunden bei Raumtemperatur gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung unmittelbar verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die in use Lagerungszeiten und Bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders. Diese sollte normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, es sei denn, Rekonstitution und Verdünnung wurden unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

Nach Rekonstitution und Verdünnung mit 5 %iger oder 10 %iger Glukoselösung sollte die Lösung aufgrund eines Aktivitätsverlustes der Urokinase unmittelbar verwendet werden.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Durchstechflasche bestehend aus einem Fläschchen aus Neutralglas entsprechend Ph.Eur. und einem Kautschukstopfen entsprechend Ph.Eur., verpackt in einem Karton.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung sollte in Wasser für Injektionszwecke gelöst und mit 0,9 %iger Natriumchloridlösung oder 5 %iger oder 10 %iger Glukoselösung verdünnt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Nur klare und farblose Lösungen verwenden.

Nur zur einmaligen Entnahme.

Nach dem Auflösen sofort anwenden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharma-Zentrale GmbH
Loerfeldstr. 20
58313 Herdecke
Deutschland
Telefon: +49-(0)2330-977 676
Fax: +49-(0)2330-977 697
E-Mail: office@pharma-zentrale.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Urokinase medac 50.000 I.E.: 2-00058
Urokinase medac 500.000 I.E.: 2-00059

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. Juni 1991

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03. April 2013

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2023

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.