

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Medacinase 10.000 IE, poeder voor oplossing voor infusie
Medacinase 50.000 IE, poeder voor oplossing voor infusie
Medacinase 100.000 IE, poeder voor oplossing voor infusie
Medacinase 250.000 IE, poeder voor oplossing voor infusie
Medacinase 500.000 IE, poeder voor oplossing voor infusie

Urokinase

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit medicijn gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Medacinase en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?
2. Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit medicijn?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit medicijn?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Medacinase en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?

Medacinase is een poeder voor intraveneuze infusie (toediening in de aderen). De werkzame stof van Medacinase heet urokinase. De sterkte van urokinase wordt uitgedrukt in internationale eenheden (IE). Medacinase bevat per injectieflacon 10.000 IE, 50.000 IE, 100.000 IE, 250.000 IE of 500.000 IE.

Medacinase behoort tot de therapeutische groep van antitrombotica. Dat zijn medicijnen die in staat zijn bloedproppen weer op te lossen.

Medacinase wordt gebruikt voor de behandeling van acute afsluitingen van bloedvaten die veroorzaakt worden door bloedproppen zoals:

- diepe veneuze trombose, d.w.z. bloedproppen die verstopping van de bloedvaten veroorzaken;
- ernstige longembolie, d.w.z. bloedproppen in de bloedvaten in de longen;
- perifere aderafsluiting, d.w.z. bloedproppen die het bloedvatstelsel van de ledematen blokkeren.

Daarnaast kan Medacinase gebruikt worden om bloedproppen die ontstaan in shunts van dialysepatiënten op te lossen

2. Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken?

- U bent allergisch voor urokinase of voor een van de andere stoffen in dit medicijn. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 van deze bijsluiter.
- U heeft last van ernstige bloedingen;
- U heeft neiging tot bloeden, bv. ten gevolge van
 - ernstige daling van het aantal bloedplaatjes,
 - recente maag- en/of darmbloeding,

- aandoeningen aan de urinewegen en het voortplantingsstelsel (waaronder de baarmoeder), zoals kwaadaardige tumoren en nierstenen,
- een gezwel (tumor),
- verwijding van een bloedvat in de hersenen (intercraniaal aneurysma), bloedproppen in de hersenen (ook in het verleden), enige vorm van vaatafwijking,
- longaandoeningen (bv. tuberculose),
- verwijde slokdarmaders,
- maagzweer en/of zweer aan twaalfvingerige darm, ontsteking en zweren aan de dikke darm,
- chronische aantasting van de lever (levercirrose),
- ernstig gestoorde nierfunctie, waaronder ontsteking van de nieren,
- recente bevalling, abortus, dreigende abortus, abnormale ligging van placenta,
- recente operatie tot primaire wondgenezing,
- recente afname van bloed uit een niet zichtbaar of niet samendrukbaar bloedvat (minder dan 4 weken geleden),
- recent onderzoek van weefsel dat uit een orgaan is verwijderd (orgaanbiopsie), ruggenprik (lumbaalpunctie), injectie in de spieren (intramusculaire injectie), onderzoek van de aorta (minder dan 4 weken geleden),
- langdurige hartmassage (minder dan 10 dagen geleden),
- recente verwonding, operatie met opening van borstkas of operatie aan hoofd of ruggengraat (minder dan 2 maanden geleden);
- U heeft last van verminderde bloedstolling (neiging tot bloedingen, gelijktijdige behandeling met medicijnen die toegediend worden om bloedstolling te voorkomen, het spontaan oplossen van bloedstolsels);
- U heeft acute problemen met bloedvaten in de hersenen (bijvoorbeeld hersenbloedingen, herseninfarct, voorbijgaande doorbloedingsstoornissen van de hersenen die weinig of geen restverschijnselen nalaten [TIA]);
- U heeft ernstige ongecontroleerde hoge bloeddruk;
- U heeft een acute ontsteking van de alvleesklier, een ontsteking van het hart of het hartzakje of een algemene infectie (bloedvergiftiging).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit medicijn gebruikt:

- als u lijdt aan matige bloedstollingsstoornissen;
- als u lijdt aan matige verhoogde bloeddruk;
- als u last heeft van een matige vermindering van het aantal bloedplaatjes;
- als er vermoed wordt dat u bloedproppen in de linker hartkamer heeft;
- als u lijdt aan hartboezemfibrilleren of andere aandoeningen waarbij een mogelijk risico bestaat van het ontstaan van bloedproppen; behandeling met Medacinase kan gevaarlijk zijn vanwege het risico van bloedingen in het infarctgebied;
- als u lijdt aan een ernstig bloedvatprobleem in de hersenen dat niet vermeld staat onder de rubriek “Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken?”
- als u lijdt aan trombose, veroorzaakt door een ernstige infectie (septische trombotische aandoening);
- als er omstandigheden zijn waarin een mogelijke bloedingshaard moeilijk bereikbaar is.

Bloeding veroorzaakt door Medacinase

Medacinase kan bloedingen veroorzaken (zie rubriek 4) Als bloedingen niet ernstig zijn, kan de behandeling met Medacinase voortgezet worden onder nauwlettende bewaking van uw gezondheidstoestand; plaatselijke maatregelen zoals uitoefenen van druk moeten onmiddellijk genomen worden.

Als zich ernstige spontane bloedingen voordoen, moet de toediening onmiddellijk gestaakt worden en moeten tegenmaatregelen getroffen worden.

Medacinase en het risico op het overbrengen van infectieverwekkende stoffen.

Urokinase, de werkzame stof van Medacinase, is een in hoge mate gezuiverd enzym dat geproduceerd wordt uit menselijke urine. Producten die vervaardigd worden uit materialen van menselijke oorsprong, kunnen eventueel infectieverwekkende stoffen overbrengen. Procedures ter beheersing van dergelijke risico's verminderen het risico van overbrenging van infectieverwekkende stoffen in grote mate, maar kunnen dit risico niet helemaal uitsluiten.

Patiënten ouder dan 75 jaar

Bij deze patiënten moet het voordeel van het oplossen van bloedproppen afgewogen worden tegen het verhoogde risico van een hersenbloeding.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van Medacinase bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Gebruikt u nog andere medicijnen?

Gebruikt u naast Medacinase nog andere medicijnen, heeft u dat kort geleden gedaan of gaat u dit misschien binnenkort doen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

De kans op bloedingen kan worden vergroot door medicijnen die de bloedstolling tegengaan, zoals:

- heparine en coumarinederivaten (voorkomen de vorming van bloedproppen),
- abciximab (voorkomt de vorming van bloedproppen na een operatie aan de bloedvaten rondom het hart), acetylsalicylzuur (aspirine), allopurinol (tegen jicht), clopidogrel (voorkomt de vorming van bloedproppen bij patiënten met verkalkte slagaderen), dipyridamol (voorkomt de vorming van bloedproppen na een operatie aan de hartkleppen), tetracycline en sulfonamiden (antibiotica), valproïnezuur (tegen epilepsie en manie), thiouracil (tegen een overactieve schildklier), cytostatica (medicijnen tegen kanker), niet-steroïdale anti-inflammatoire medicijnen (tegen pijn en ontsteking).

De volgende medicijnen verminderen het effect van Medacinase:

- p-aminobenzoëzuur, epsilon aminocapronzuur, tranexaminezuur (stoffen die het oplossen van bloedproppen tegengaan).
- contrastmiddelen (gebruikt om bij scans van het lichaam de zichtbaarheid van de structuren in het lichaam te vergroten).

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit medicijn gebruikt.

Zwangerschap

Er is te weinig ervaring met het gebruik van Medacinase bij zwangere vrouwen om de schadelijkheid te kunnen beoordelen. Medacinase mag niet tijdens de zwangerschap of onmiddellijk na de bevalling worden gebruikt, tenzij dit strikt noodzakelijk is.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Medacinase in de moedermelk wordt uitgescheiden. Medacinase mag alleen tijdens de borstvoeding worden toegediend, als dit absoluut noodzakelijk is voor de gezondheid van de moeder. In dat geval, moet de borstvoeding gestaakt worden voor de duur van de behandeling met Medacinase.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van behandeling met Medacinase op de vruchtbaarheid.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit medicijn gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Tijdens de behandeling met Medacinase wordt rijden en het gebruiken van machines afgeraden.

Medacinase bevat natrium

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

3. Hoe gebruikt u dit medicijn?

Medacinase wordt gebruikt door artsen in ziekenhuizen die ervaring hebben met de behandeling van trombose-aandoeningen. Uw algemene gezondheidstoestand en ziektegeschiedenis, waaronder vroeger of thans gebruikte medicijnen, zullen zorgvuldig beoordeeld worden, voordat begonnen wordt met de behandeling met Medacinase.

Medacinase wordt via een ader toegediend.

De benodigde dosis verschilt per persoon en is afhankelijk van uw gezondheidstoestand. Uw arts zal hiermee rekening houden met het vaststellen van de hoeveelheid die u nodig heeft en gebruikt hiervoor de onderstaande richtlijnen:

Bloedpropfen die verstopping van de bloedvaten veroorzaken:

In eerste instantie zult u waarschijnlijk 4.400 eenheden per kg lichaamsgewicht in 10 tot 20 minuten toegediend krijgen, en vervolgens 40.000 tot 100.000 eenheden per uur gedurende 2 tot 3 dagen. Voor patiënten met een verhoogd risico kunnen deze doseringen worden verlaagd. Als na drie dagen te weinig of geen effect is bereikt, kan de arts uw bloed controleren en eventueel de dosis verhogen.

Bloedpropfen die bloedvaten in de long blokkeren:

In eerste instantie zult u waarschijnlijk 4.400 eenheden per kg lichaamsgewicht in 10 tot 20 minuten toegediend krijgen, en vervolgens 4.400 eenheden per kg lichaamsgewicht per uur gedurende 12 uur. Als na 24 uur te weinig of geen effect is bereikt, kan de arts uw bloed controleren en eventueel de dosis verhogen.

Bloedpropfen die het bloedvatstelsel van de ledematen blokkeren:

In eerste instantie zult u waarschijnlijk 4.000 eenheden per minuut gedurende 2 tot 4 uur toegediend krijgen, en vervolgens 1.000 tot 2.000 eenheden per minuut. De toediening wordt gestopt als de bloedprop is opgelost of nadat 48 uur verstreken zijn.

Shunts voor hemodialyse die geblokkeerd zijn door bloedpropfen:

Medacinase oplossing met een concentratie van 5.000 tot 25.000 eenheden per ml wordt geïnstilleerd in beide takken van de arterioveneuze shunt. Voor de oplossing van bloedpropfen die shunts voor hemodialyse blokkeren wordt Medacinase opgelost in 2 tot 3 ml fysiologische zoutoplossing tot een uiteindelijke concentratie van 5.000 tot 25.000 eenheden per ml. De oplossing wordt in beide takken van de shunts voor hemodialyse ingebracht. Indien nodig kan de behandeling na 30 - 45 minuten herhaald worden. De toediening moet beperkt worden tot 2 uur.

Om nieuwe stolselvorming te voorkomen, zal uw arts na de behandeling met Medacinase beginnen met een behandeling met heparine en orale antistollingsmiddelen (d.w.z. medicijnen die het stollingsvermogen van het bloed verminderen), in de gebruikelijke dosering en met gebruikelijke controles.

Heeft u te veel van dit medicijn gekregen?

Overdosering zou kunnen leiden tot bloedingen.

Uw arts zal tegenmaatregelen nemen voor het behandelen en stoppen van deze bloedingen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk medicijn kan ook dit medicijn bijwerkingen hebben Niet iedereen krijgt daarmee te maken.

Een asterisk (*) duidt aan dat er bijkomende informatie over de betreffende bijwerking vermeld staat onderaan de lijst.

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- Bloeden op injectieplaatsen, bloeden uit wonden, bloeditstoringen*
- Verlaagde hematokrietwaarde (percentage rode bloedcellen in het bloed)

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- Bloedingen van de maag, darmen, blaas, neus, tandvlees of binnenin het hoofd*
- Kleine hoeveelheden bloed in de urine*
- Bloedproppen in de aderen*
- Koorts*

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- Bloeding van de organen van de urinewegen en het voortplantingsstelsel*
- Beroerte
- Koude rillingen*

Zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers

- Bloeding in de lever, levensbedreigende bloedingen van organen van de urinewegen of het voortplantingsstelsel of in andere organen*
- Allergische reactie met huidreacties* (roodheid in gezicht, netelroos), kortademigheid* en verlaging van bloeddruk

Zeer zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers

- Levensbedreigende allergische reactie
- Voorbijgaande verhoogde leverenzymwaarden (transaminases)

Bloedingen

Bloedingen zijn de meest voorkomende en ernstigste bijwerking van behandeling met Medacinase. Wanneer zich bloedingen voordoen tijdens toediening van Medacinase, kunnen deze moeilijk beheerst worden (zie rubriek 2, 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?').

Koorts

Koorts en koude rillingen, waaronder koortsrillingen (rigors), zijn af en toe gemeld bij patiënten die een behandeling met Medacinase kregen. Het is echter nog niet bekend of deze bijwerkingen inderdaad veroorzaakt worden door Medacinase. Behandeling van de symptomen is normaliter voldoende ter verzachting van het ongemak dat veroorzaakt wordt door koorts die opgewekt werd door Medacinase; acetylsalicylzuur mag echter niet gebruikt worden.

Andere bijwerkingen

Circulerende bloedproppen ten gevolge van uiteenvallen van bloedproppen werden soms gemeld. Ongeveer 20 % van de patiënten die Medacinase toegediend krijgen, hebben een matig verlaagd percentage rode bloedcellen in het bloed zonder last te hebben van meer bloedingen. Andere bijwerkingen die gemeld zijn bij behandeling met Medacinase, omvatten kortademigheid, blauwachtige verkleuring van de huid door zuurstofgebrek, een zuurstoftekort in het bloed, toegenomen zuurgraad van het bloed, rugpijn en misselijkheid en/of braken. Deze bijwerkingen kunnen alleen of tegelijk voorkomen. Het is echter nog niet bekend of deze bijwerkingen inderdaad door Medacinase veroorzaakt worden.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl). Door bijwerkingen te melden, helpt u ons om meer informatie te krijgen over de veiligheid van dit medicijn.

5. Hoe bewaart u dit medicijn?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren beneden 25 °C.

Gebruik dit medicijn niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit medicijn?

- De werkzame stof in dit medicijn is urokinase, een enzym dat geïsoleerd en gezuiverd is uit menselijke urine.
- De andere stoffen in dit medicijn zijn dinatrium fosfaat dodecahydraat, natriumdihydrogeen fosfaat dihydraat en humaan albumine.

Hoe ziet Medacinase eruit en wat zit er in een verpakking?

Medacinase is verpakt in doorzichtige glazen injectieflacons van 10 ml, afgesloten met een rubberen sluiting.

De volgende verpakkingsgrootten zijn beschikbaar: 1 x 1 injectieflacon van Medacinase, poeder voor oplossing voor infusie.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Duitsland

Dit medicijn is in het register ingeschreven onder RVG nummer

RVG 11727 (10.000 IE)

RVG 11728 (50.000 IE)

RVG 11729 (100.000 IE)

RVG 11730 (250.000 IE)

RVG 11731 (500.000 IE)

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in augustus 2020.

Meer informatie over dit medicijn kunt u vinden op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.cbg-meb.nl

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Medacinase 10.000 IE, poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie
Medacinase 50.000 IE, poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie
Medacinase 100.000 IE, poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie
Medacinase 250.000 IE, poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie
Medacinase 500.000 IE, poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie

Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Medacinase 10.000 IE: één injectieflacon poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie bevat 10.000 IE urokinase, d.w.z. 5.000 IE/ml na oplossing met 2 ml water voor injecties.
Medacinase 50.000 IE: één injectieflacon poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie bevat 50.000 IE urokinase, d.w.z. 25.000 IE/ml na oplossing met 2 ml water voor injecties.
Medacinase 100.000 IE: één injectieflacon poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie bevat 100.000 IE urokinase, d.w.z. 50.000 IE/ml na oplossing met 2 ml water voor injecties.
Medacinase 250.000 IE: één injectieflacon poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie bevat 250.000 IE urokinase, d.w.z. 50.000 IE/ml na oplossing met 5 ml water voor injecties.
Medacinase 500.000 IE: één injectieflacon poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie bevat 500.000 IE urokinase, d.w.z. 50.000 IE/ml na oplossing met 10 ml water voor injecties.

Lijst van hulpstoffen van Medacinase 10,000 IE/50,000 IE/100,000 IE/250,000 IE/500,000 IE, poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie:

Dinatrium fosfaat dodecahydraat
Natrium dihydrogeen fosfaat dihydraat
Humaan albumine

Therapeutische indicaties

Voor de behandeling van acute vasculaire oclusies die veroorzaakt worden door trombose of een embolus zoals:

- diepe veneuze trombose,
- ernstige longembolie,
- perifere arteriële oclusie,
- hemodialyseshunt die geblokkeerd zijn door fibrinestolsels.

Dosering en wijze van toediening

Urokinase dient uitsluitend te worden gebruikt door artsen die ervaring hebben met de behandeling van trombotische aandoeningen, in ziekenhuizen waar trombolyse en andere noodzakelijke klinische en laboratoriumwaarden bewaakt kunnen worden. De algemene klinische status en anamnese van de patiënt, waaronder vroeger of gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, moeten zorgvuldig beoordeeld worden, voordat begonnen wordt met de behandeling met urokinase. Interactie van fibrinolyse met coagulatie- en trombocytenuitstrooming kan belangrijk zijn voor synergistische interacties met andere antitrombocytenuitstrooming- of antistollingsmiddelen (zie rubriek *Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik* en *Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie*).

Dosering

De benodigde dosis varieert per individu. De onderstaande schema's moeten derhalve als richtlijn gebruikt worden. De dosering kan afhankelijk van de klinische situatie verhoogd worden. Over het algemeen wordt een verlenging van de trombolyse naar 3 - 5 keer de norm beschouwd als optimaal voor een voldoende effect. De gebruikelijke stollingsparameters dienen ook bepaald te worden, om de dosering op basis hiervan vast te stellen.

Diepe veneuze trombose:

- aanvangsdosis: 4.400 IE/kg lichaamsgewicht, voor patiënten met verhoogd risico 150.000 IE, in 10 tot 20 minuten.
- onderhoudsdosis: 100.000 IE per uur, risicopatiënten 40.000 - 60.000 IE, gedurende 2 - 3 dagen.

Als het gewenste effect niet bereikt is na 72 uur, kan de dosis verhoogd worden, afhankelijk van het individuele geval.

Ernstige longembolie

- aanvangsdosis: 4.400 IE/kg lichaamsgewicht in 10 - 20 minuten.
- onderhoudsdosis: 4.400 IE/kg lichaamsgewicht per uur gedurende 12 uur.

Als het gewenste effect niet bereikt is na 24 uur, kan de dosis verhoogd worden, afhankelijk van het individuele geval.

Perifere arteriële occlusie

4.000 IE/min. (240.000 IE/uur) wordt via een intra-arteriële catheter ingebracht gedurende de eerste 2 - 4 uur of tot herstel van antegradestroom en daarna 1.000 tot 2.000 IE/min. Infusie moet gestaakt worden, wanneer lysis compleet is, arteriografie geen verdere progressie laat zien of nadat 48 uur verstreken zijn.

Hemodialyseshunts die geblokkeerd zijn door fibrinestolsels

Voor de lysis van trombi in arterioveneuze shunts wordt urokinase opgelost in 2 tot 3 ml fysiologische zoutoplossing tot een uiteindelijke concentratie van 5.000 tot 25.000 IE/ml. De oplossing wordt in beide takken van de arterioveneuze shunt geïnstilleerd. Indien nodig kan de behandeling na 30 - 45 minuten herhaald worden. De toediening moet beperkt worden tot 2 uur.

Om nieuwe stolselvorming te voorkomen, moet na de behandeling met urokinase begonnen worden met een behandeling met heparine en orale antistollingsmiddelen, in de gebruikelijke dosering en met bewaking van de gebruikelijke parameters.

Patiënten met gestoorde nier- of leverfunctie

Bij patiënten met een gestoorde nier- en/of leverfunctie kan een dosisverlaging noodzakelijk zijn. In deze gevallen mag de fibrinogeenwaarde niet lager zijn dan 100 mg/dl en de dosis urokinase moet op basis hiervan worden aangepast.

Oudere patiënten

Urokinase moet met waakzaamheid worden gebruikt bij oudere patiënten. De initiële dosis voor volwassenen moet worden gebruikt, maar de dosis kan worden aangepast op basis van de respons (zie rubriek *Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik*).

Pediatrische patiënten

Er is slechts beperkte ervaring met urokinase bij de pediatrische populatie. De veiligheid en werkzaamheid van urokinase bij kinderen/adolescenten in de leeftijd van < 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Voor injectie, infusie en lokale instillatie na dissolutie.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek *Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies*.

Contra-indicaties

Medacinasen mag niet gebruikt worden in de volgende omstandigheden:

- Overgevoeligheid voor urokinase of voor één van de in rubriek *Samenstelling* vermelde hulpstoffen,
- Actieve klinisch relevante bloedingen,
- Verhoogde gevoeligheid voor bloedingen ten gevolge van:
 - ernstige trombocytopenie,
 - recente gastrointestinale bloeding,
 - urogenitale aandoeningen, zoals maligne tumoren, urolithiasis,
 - neoplasma (b.v. hersentumor, metastasen),
 - intracraniaal aneurysma, cerebrale trombus (ook in anamnese), arterieveneuze afwijking, aneurysma dissecans,
 - longaandoeningen zoals cavitaire tuberculose of bronchiectase,
 - varices van de slokdarm,
 - maagdarmslaandoeningen, zoals maligne tumoren, maagzweer of duodenumzweer, acute colitis ulcerosa,
 - ernstige leveraandoeningen, zoals levercirrose,
 - ernstig gestoorde nierfunctie (b.v. urolithiasis, pyelonefritis, glomerulonefritis),
 - recente bevalling, abortus, dreigende abortus of vermoede placenta praevia,
 - recente operatie tot primaire wondgenezing,
 - punctie van niet zichtbaar en/of niet-comprimeerbaar bloedvat (≤ 4 weken),
 - recente orgaanbiopsie, lumbaalpunctie, intramusculaire injectie, translumbale aortografie (≤ 4 weken),
 - langdurige externe hartmassage (≤ 10 dagen),
 - recent trauma, recente thoraxoperatie of neurochirurgie (≤ 2 maanden).
- Verminderde bloedstolling (hemorragische diathese, gelijktijdige behandeling met orale antistollingsmiddelen, spontane fibrinolyse),
- Acute cerebrovasculaire manifestaties (b.v. intracraniale bloeding, herseninfarct, TIA, occlusieve arteriële aandoening in het gebied van het carotis- en het vertebrobasilair vaatstelsel),
- Ernstige ongecontroleerde arteriële hypertensie (systolisch > 200 mmHg, diastolisch > 100 mmHg; hypertensische fundus graad III of IV),
- Acute pancreatitis, pericarditis, bacteriële endocarditis, sepsis.

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Bij de volgende aandoeningen mag urokinase uitsluitend gebruikt worden met uiterste waakzaamheid:

- matige bloedstollingsstoornissen (waaronder die ten gevolge van een ernstige lever- of nieraandoening, abnormaal lage tromboplastinetijd/partiële trombasetijd/bloedingstijd),
- ernstige cerebrovasculaire aandoeningen die niet vermeld staan in rubriek *Contra-indicaties*,
- matige arteriële hypertensie,
- matige trombocytopenie,
- vermoede trombus in linker hartkamer (b.v. mitrale stenose met boezemfibrilleren),
- gekende septische trombotische aandoening,
- alle omstandigheden waarin een mogelijke bloedingshaard moeilijk bereikbaar is.

Oudere patiënten

Bij oudere patiënten (met name ouder dan 75 jaar) moet de effectiviteit van trombolysen afgewogen worden tegen het verhoogde risico van een hersenbloeding.

Bij patiënten met boezemfibrilleren of andere aandoeningen waarbij een mogelijk risico van cerebrale embolie aanwezig is, kan behandeling met urokinase gevaarlijk zijn vanwege het risico van bloedingen in het infarctgebied.

Intramusculaire injecties en het gebruik van stugge catheters moeten vermeden worden tijdens de behandeling met urokinase.

Na hartmassage toegediend tijdens cardiopulmonale resuscitatie bestaat er een verhoogd risico op complicaties die gepaard gaan met bloedingen.

Onnodige aanraking van de patiënt dient vermeden te worden. Arterieel invasieve procedures moeten vóór en tijdens behandeling met urokinase vermeden worden, om bloedingen tot een minimum te beperken; als een arteriële punctie absoluut noodzakelijk is, dient deze uitgevoerd te worden door een arts die ervaring heeft met de procedure, waarbij bij voorkeur gebruik wordt gemaakt van een arterie in de onderarm of arm en niet van een dijbeenarterie. Er dient gedurende ten minste 30 minuten druk uitgeoefend te worden op de punctieplek, een drukverband moet aangelegd worden en de plek moet regelmatig op tekenen van bloeding gecontroleerd worden. Invasieve veneuze procedures moeten zorgvuldig en zo min mogelijk uitgevoerd worden. Als bloedingen uit een invasieve plek niet ernstig zijn, kan de behandeling met urokinase voortgezet worden onder nauwlettende observatie van de patiënt; lokale maatregelen zoals uitoefenen van druk moeten onmiddellijk genomen worden.

Als zich ernstige spontane bloedingen voordoen, moeten infusies met urokinase onmiddellijk gestaakt worden (zie rubriek 4.9).

Plasmavervangmiddelen (geen dextraan) kunnen gebruikt worden voor het vervangen van bloedvolumetekorten; als er extensief bloedverlies is geweest, wordt de toediening van geconcentreerde erythrocyten verkozen boven totaal bloed. Als een zeer snelle omkering van de fibrinolytische toestand vereist is, kan de toediening van een antifibrinolytisch middel zoals ϵ -aminocapronzuur overwogen worden (zie rubriek *Overdosering*).

Urokinase is een in hoge mate gezuiverd enzym dat geproduceerd wordt uit menselijke urine. Producten die vervaardigd worden uit materialen van menselijke oorsprong, kunnen eventueel infectieverwekkende stoffen overbrengen. Procedures ter beheersing van dergelijke risico's verminderen het risico van overbrenging van infectieverwekkende stoffen in grote mate, maar kunnen dit risico niet helemaal uitsluiten.

Zoals bij alle andere fibrinolytische behandelingen worden patiënten die een hoge dosis krijgen, bewaakt door controle van de fibrinogeenwaarde en APTT, en indien nodig de trombinetijd. Bij doseringen lager dan 40.000 IE/uur daarentegen, worden er over het algemeen nagenoeg geen veranderingen in de laboratoriumwaarden waargenomen. De fibrinolytische activiteit uit zich dan in de vorm van een verkorte euglobuline-lystijd en een verhoging van fibrinedegradatieproducten.

Natrium

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

Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er bestaat een verhoogd risico op bloeding bij voorafgaande of gelijktijdige toediening van de volgende producten (zie rubriek *Contra-indicaties*):

- antistollingsmiddelen zoals heparine of coumarinederivaten,
- geneesmiddelen die een invloed hebben op de vorming of werking van trombocyten, b.v. abciximab, acetylsalicylzuur, allopurinol, clofibrinezuurderivaten, clopidogrel, dipyridamol, ticlopidine, tetracycline, valproïnezuur, thiouracil, sulfonamiden, cytostatica, dextraan, niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (bijv. indomethacine, fenylbutazon).

De volgende stoffen remmen de fibrinolytische activiteit van urokinase:

- antifibrinolytica zoals p-aminobenzoëzuur, epsilon-aminocapronzuur, en tranexaminezuur.

Contrastvloeistoffen

Contrastvloeistoffen zouden fibrinolyse kunnen belemmeren.

Overdosering

Overdosering zou kunnen resulteren in hemorragie (zie rubriek 4.8 van de SPC).

Wanneer de bloeding onder controle kan worden gehouden door compressie, kan de behandeling onder zorgvuldige bewaking worden voortgezet.

Wanneer er complicaties optreden door bloedingen die niet gecontroleerd kunnen worden met de hierboven vermelde maatregelen en waarvoor behandeling noodzakelijk is, moet de behandeling met urokinase worden stopgezet en moet, indien nodig, een antifibrinolytisch middel worden toegediend (zie rubriek *Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie*).

Antifibrinolytische therapie moet aangevuld worden met substitutie van fibrinogeenconcentraat en geschikte bloedproducten. Deze behandeling moet gegeven worden in samenspraak met een specialist in transfusiegeneeskunde die ervaring heeft met hemostaseologie.

Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gereconstitueerd en verder verdund worden met een ander oplosmiddel dan beschreven in rubriek *Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies*. Verlies van activiteit is gerapporteerd na mengen met glucose oplossingen.

Houdbaarheid

Medacinase 10.000 IE., poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie: 26 maanden

Medacinase 50.000 IE., poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie: 32 maanden

Medacinase 100.000 IE., poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie: 32 maanden

Medacinase 250.000 IE., poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie: 32 maanden

Medacinase 500.000 IE., poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie: 34 maanden

Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden na verstrijken van de uiterste gebruiksdatum.

Houdbaarheid na reconstitutie van de oplossing klaar voor gebruik:

Na reconstitutie en verder verdunnen in 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride oplossing voor injectie, is de chemische en fysische stabiliteit aangetoond gedurende 72 uur bij kamertemperatuur.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk na oplossing en verdunning gebruikt worden. Indien het niet onmiddellijk gebruikt wordt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden tijdens het gebruik en de bewaaromstandigheden vóór gebruik en mogen deze normaal gesproken niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij het oplossen en verdunnen plaatsgevonden hebben onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25 °C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek *Houdbaarheid*.

Aard en inhoud van de verpakking

Medacinase 10.000 IE, poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie, wordt aangeboden in kleurloze glazen injectieflacons van 10 ml die afgesloten zijn met rubber stoppen.

Medacinase 50.000 IE, poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie, wordt aangeboden in kleurloze glazen injectieflacons van 10 ml die afgesloten zijn met rubber stoppen.

Medacinase 100.000 IE, poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie, wordt aangeboden in kleurloze glazen injectieflacons van 10 ml die afgesloten zijn met rubber stoppen.

Medacinase 250.000 IE, poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie, wordt aangeboden in kleurloze glazen injectieflacons van 20 ml die afgesloten zijn met rubber stoppen.

Medacinase 500.000 IE, poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie, wordt aangeboden in kleurloze glazen injectieflacons van 30 ml die afgesloten zijn met rubber stoppen.

De volgende verpakkingsgrootte is verkrijgbaar: 1 x 1 injectieflacon Medacinase, poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie kan opgelost worden in water voor injecties en verder verdund worden met 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride oplossing voor injectie.

Het poeder moet als volgt opgelost worden met water voor injecties:

Gebruik voor een 10.000 IE injectieflacon 2 ml oplosmiddel.

Gebruik voor een 50.000 IE injectieflacon 2 ml oplosmiddel.

Gebruik voor een 100.000 IE injectieflacon 2 ml oplosmiddel.

Gebruik voor een 250.000 IE injectieflacon 5 ml oplosmiddel.

Gebruik voor een 500.000 IE injectieflacon 10 ml oplosmiddel.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.cbg-meb.nl