МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-008309/08- 020218
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Урокиназа медак

Регистрационный номер: ЛСР-008309/08 от 21.10.2008
Торговое наименование: Урокиназа медак
Международное непатентованное наименование: урокиназа
Лекарственная форма: Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 флакон с препаратом содержит:

Действующее вещество:					
Урокиназа	10000 МЕ	50000 МЕ	100000 МЕ	500000 МЕ	Евр.Фарм.
Вспомогательные вещества:					
Альбумин человека сывороточный	10,0 мг	10,0 мг	10,0 мг	50,0 мг	Евр.Фарм.
Натрия гидрофосфата додекагидрат[1]	9,5 мг	19,0 мг	19,0 мг	47,5 мг	Евр.Фарм.
Натрия дигидрофосфата дигидрат[1]	4,0 мг	8,0 мг	8,0 мг	20,0 мг	Евр.Фарм.

[1] – в пересчете на сухое вещество

Свободное пространство во флаконе заполнено азотом для создания инертной атмосферы.

Описание

Белая лиофилизированная масса или порошок.
Фармакотерапевтическая группа: Фибринолитическое средство
Код АТХ: B01AD04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Урокиназа является высокоочищенным человеческим протеолитическим ферментом с аминокислотой серином в качестве активного центра (синоним: сериновая протеаза). Как прямой активатор плазминогена, фермент способен проникать в тромб и превращать в нем плазминоген в плазмин посредством гидролиза аргинин-валиновой связи. Плазмин разрушает фибрин, в результате чего происходит растворение тромба (в отличие от действия антикоагулянтов, которые лишь ингибируют образование тромба).

Активность урокиназы приводит к дозозависимому снижению уровней плазминогена и фибриногена, а также увеличивает уровни продуктов разложения фибрина и фибриногена, что оказывает антикоагулирующий эффект и усиливает эффект гепарина.

Превращение плазминогена в плазмин под влиянием урокиназы может подвергаться конкурентному ингибированию аминокапроновой кислотой, транексамовой кислотой и р-аминобензойной кислотой. Однако эти ингибиторы фибринолиза не нивелируют антикоагулянтное действие циркулирующих в крови продуктов распада фибриногена/фибрина.

Апротинин (как и α_2-антиплазмин в плазме крови) оказывает прямое ингибирующее действие на плазмин.

В отдельных случаях активность урокиназы может ингибироваться в различной степени под влиянием подавляющих урокиназу белков плазмы (например, при уремии).

Фармакокинетика

Урокиназа метаболизируется в печени. Неактивные продукты деградации выводятся с желчью и мочой. Время полувыведения урокиназы составляет около 10 – 20 минут. Клинически время действия зависит от продолжительности действия активированного плазмина. Снижение уровней плазминогена и фибриногена, а также повышение содержания продуктов разложения фибрина и фибриногена, вызванное введением урокиназы, сохраняется в течение 12 – 24 часов после окончания инфузии.

Показания к применению

- Тромбоз периферических артерий;
- Острый и подострый тромбоз глубоких вен;
- Острая, диагностически подтверждённая, тромбоэмболия легочной артерии, в особенности сопровождающаяся нестабильной гемодинамикой;
- Тромбоз артериовенозного шунта.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активному веществу или к любым компонентам препарата;
- Гипокоагуляция, в частности, спонтанный фибринолиз, геморрагический диатез, при одновременном приеме пероральных антикоагулянтов;
- Острые нарушения мозгового кровообращения (например, геморрагический и/или ишемический инсульт, преходящие нарушения мозгового кровообращения ишемической природы), в частности внутричерепные кровоизлияния;
- Внутричерепные новообразования, аневризма или артериовенозные мальформации артерий головного мозга;
- Расслаивающая аневризма;
- Явные, клинически значимые кровотечения;
- Повышенный риск кровотечений вследствие:
  - заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как злокачественные опухоли, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, острый язвенный колит,
  - заболеваний мочеполовых путей, таких как злокачественные опухоли, мочекаменная болезнь,
  - заболеваний легких, таких как туберкулез легких в активной форме, бронхоэктатическая болезнь,
  - тяжелых заболеваний печени, таких как цирроз печени, варикозного расширения вен пищевода,
  - тяжелых нарушений функции почек;
- Сильные кровотечения в течение последних 3-х месяцев (такие как желудочно-кишечные или внутричерепные кровотечения), после недавно перенесенной тяжелой травмы или обширного хирургического вмешательства (например, аортокоронарного шунтирования, внутричерепной или интраспинальной операции или травмы);
- Первые четыре недели после родов или аборта;
- Угроза выкидыша;
- Подозрение на предлежание плаценты;
- Пункция кровеносных сосудов в случаях, когда наложение сдавливающей повязки на сосуд невозможно;
- Биопсия внутренних органов, люмбальная пункция, продолжительный непрямой массаж сердца, внутримышечные инъекции, проведенные в течение последних 10 дней;
- Тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое давление >200 мм рт ст, диастолическое >100 мм рт ст);

- Гипертоническая ретинопатия III или IV стадии;
- Геморрагическая ретинопатия или другие заболевания глаз со склонностью к кровоизлияниям;
- Острый панкреатит, перикардит, бактериальный эндокардит;
- Сепсис;
- Детский возраст до 18 лет (опыт применения отсутствует).

С осторожностью
- Цереброваскулярные нарушения, кроме указанных в разделе «противопоказания», или цереброваскулярные нарушения в анамнезе;
- Артериальная гипертензия;
- Тромбоз левого желудочка сердца (например, митральный стеноз, сопровождающийся фибрилляцией предсердий);
- Септический тромбофлебит или при инфицировании артериовенозного свища с тромботической окклюзией;
- Риск развития кровотечения из труднодоступных очагов;
- Тромбоцитопения и/или изменения лабораторных показателей, свидетельствующие о нарушениях гемостаза (такие как увеличение тромбинового времени, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбин по Квику и т.д.);
- Пожилой возраст (старше 65 лет).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания
Беременность
Достаточные данные о применении препарата у беременных женщин отсутствуют. Экспериментальные исследования на животных не выявили свидетельств побочных эффектов, влияющих на репродуктивную функцию, однако являются недостаточными ввиду низких доз, применявшихся в тестах.
Низкомолекулярные фрагменты урокиназы и активный плазмин проникают через плаценту.
Во время беременности урокиназу следует применять лишь по жизненно важным показаниям ввиду опасности для плода.
Нельзя исключить возможность кровотечения, преждевременных родовых схваток, пассивной иммунизации плода материнскими антителами против урокиназы.
Период грудного вскармливания
Отсутствует информация о способности урокиназы проникать в грудное молоко. Препарат Урокиназа медак нельзя применять в период кормления грудью за исключением случаев когда это абсолютно необходимо для здоровья матери. В этом случае кормление грудью должно быть прервано на период лечения препаратом.

Способ применения и дозы
Препарат применяется внутривенно, внутриартериально, капельно или струйно. Дозы и продолжительность лечения выбирают в зависимости от терапевтических показаний.
Тромбоз периферических артерий
Системный лизис:
Для лечения окклюзии артерии рекомендованная начальная доза урокиназы составляет 250000-600000 МЕ внутривенно в течение 10-20 минут. Поддерживающая доза составляет 80000-150000 МЕ/ч.
Как правило, одновременно требуется введение гепарина для обеспечения защиты от рецидивирующего тромбоза. Время начала и длительность инфузии гепарина зависит от активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), которое должно превышать норму в 1,5-2,5 раза. Внутривенное введение нефракционированного гепарина в дозе 500-1000 МЕ/час обычно является достаточным.

Местный лизис:
Сначала проводят инфильтрацию тромба раствором урокиназы. Не следует превышать дозу 100000-120000 МЕ/ч у пациентов с массой тела 70 кг. Местный лизис проводится до восстановления проходимости (не более 48 часов).
Длительность терапии урокиназой зависит от клинической картины и от результатов диагностических процедур. Средняя продолжительность лечения составляет 4-5 дней.
Тромбоз глубоких вен
Начальная доза урокиназы составляет 250000-600000 МЕ урокиназы внутривенно в течение 10-20 минут. Поддерживающая доза составляет 40000-100000 МЕ/ч.
Как правило, одновременно требуется введение гепарина для обеспечения защиты от рецидивирующего тромбоза. Время начала и длительность инфузии гепарина зависит от АЧТВ, которое должно превышать норму в 1,5-2,5 раза. Внутривенное введение нефракционированного гепарина в дозе 500-1000 МЕ/час обычно является достаточным.
Длительность лечения в зависимости от объективно подтвержденного успешного исхода лечения составляет 7-14 дней.
Тромбоэмболия легочной артерии
Начальная доза урокиназы составляет 2000-4400 МЕ/кг массы тела внутривенно в течение 10-20 минут. Поддерживающая доза составляет 2000 МЕ/кг массы тела в течение 24 часов вместе с одновременным введением гепарина, либо 4400 МЕ/кг массы тела в течение 12 часов без введения гепарина. Время начала и длительность инфузии гепарина зависит от АЧТВ.
Для предотвращения развития рецидивирующего тромбоза обычно требуется последующее введение гепарина. Время начала и длительность инфузии гепарина зависит от АЧТВ, которое должно превышать норму в 1,5-2,5 раза. Внутривенное введение нефракционированного гепарина в дозе 500-1000 МЕ/час обычно является достаточным.
Длительность лечения составляет 24 часа после введения низкой дозы урокиназы/гепарина либо 12 часов после введения высокой дозы урокиназы.
Тромбоз артериовенозного шунта
Раствор урокиназы с концентрацией 5000-25000 МЕ/мл вводят в обе ветви артериовенозного шунта.
При необходимости урокиназу можно вводить повторно каждые 30 минут, однако длительность лечения не должна превышать 2 часа.

Особые группы пациентов
Пациенты с нарушением функции печени и почек
Пациентам с нарушением функции почек и/или печени может потребоваться снижение дозы. В таких случаях сывороточная концентрация фибриногена не должна быть ниже 100 мг/дл. Урокиназа противопоказана пациентам с тяжелыми заболеваниями почек и/или печени (см. раздел «Противопоказания»).
Пожилые пациенты
Данные относительно применения урокиназы у пациентов в возрасте старше 65 лет ограничены, поэтому неизвестно, отличается ли их ответ на препарат по сравнению с таковым у более молодых пациентов. Пациенты пожилого возраста также подвержены более высокому риску внутричерепных кровотечений. Таким образом, препарат Урокиназа медак следует применять с особой осторожностью у пациентов данной группы.
Дети (до 18 лет)
Эффективность и безопасность препарата Урокиназа медак у детей в возрасте до 18 лет не установлены, поэтому применение препарата Урокиназа медак у детей противопоказано.

Приготовление раствора препарата
Перед применением препарат следует растворить в воде для инъекций в соответствии со следующей схемой:
Флакон 10000 МЕ: используют 2 мл растворителя
Флакон 50000 МЕ: используют 2 мл растворителя
Флакон 100000 МЕ: используют 2 мл растворителя
Флакон 500000 МЕ: используют 10 мл растворителя
После этого полученный раствор можно разбавить до необходимой концентрации 0,9% раствором натрия хлорида, либо 5% или 10% раствором глюкозы.
Раствор препарата должен быть использован сразу же после приготовления.

Побочное действие
Ниже приведена информация о побочных реакциях, частота которых изложена в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (частота не может быть оценена на основании имеющихся данных).
Внутри каждой группы реакции представлены в порядке убывания значимости.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы
Очень часто: снижение гематокрита без клинически определяемого кровотечения.

Нарушения со стороны нервной системы
Часто: внутричерепное кровоизлияние;
Нечасто: жизнеугрожающее внутричерепное кровоизлияние.

Нарушения со стороны органа зрения
Очень редко: кровоизлияние в стекловидное тело глаза.

Нарушения со стороны сосудов
Часто: эмболия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта
Часто: желудочно-кишечные кровотечения, кровотечения в забрюшинное пространство;
Нечасто: жизнеугрожающие желудочно-кишечные кровотечения, жизнеугрожающие кровотечения в забрюшинное пространство.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей
Очень часто: транзиторное повышение активности трансаминаз;
Нечасто: жизнеугрожающие внутрипеченочные кровотечения.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей
Очень часто: микрогематурия;
Часто: кровотечения из органов мочеполовой системы;
Нечасто: угрожающие жизни кровотечения из органов мочеполовой системы.

Нарушения со стороны кожи и аллергические реакции
Очень редко: аллергические реакции, сопровождающиеся гиперемией, крапивницей, одышкой и гипотензией.

Общие расстройства и нарушения в месте введения
Очень часто: кровотечения из мест пункций, ран, формирование или увеличение в размерах гематом или кровоподтеков, носовое кровотечение и кровотечение из десен;

Часто: лихорадка;
Нечасто: угрожающее жизни кровотечение в паренхиматозных органах и мышцах.

Передозировка
Передозировка может привести к геморрагии.
В случае развития кровотечения, которое возможно остановить путем наложения сдавливающей повязки, терапия урокиназой может быть продолжена под тщательным контролем.
При возникновении осложнений вследствие кровотечения, не поддающегося котролю описанными выше мерами и требующего проведения лечения, терапию урокиназой следует прекратить и, в случае необходимости, провести лечение апротинином или другими антифибринолитическими препаратами. При этом начальная доза апротинина должна составлять 500 000 – 1 000 000 КИЕ/ч внутривенно, поддерживающая доза – 50 000 – 100 000 КИЕ/ч до восстановления нормальных показателей гемостаза. (Внимание: возможны анафилактические реакции!).
В случае развития тяжелого и жизнеугрожающего кровотечения вследствие значительной передозировки лечение урокиназой должно быть немедленно прекращено. Следует провести заместительную антифибринолитическую терапию концентратом фибриногена и другими подходящими препаратами крови. Лечение должно проводиться на основе консультаций со специалистом трансфузионной медицины, имеющего опыт в области гемостазиологии.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами
Существует повышенный риск развития кровотечений при предшествующем или сопутствующем применении следующих лекарственных препаратов:
- антикоагулянты, включая гепарин или производные кумарина,
- препараты, влияющие на функцию образования тромбоцитов (такие как ацетилсалициловая кислота, аллопуринол, производные клофибриновой кислоты (фибраты), клопидогрель, индометацин, дипиридамол, фенилбутазон, тиклопидин, тетрациклин, вальпроевая кислота, тиоурацил, сульфонамиды, цитостатические препараты, декстраны, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)).
Фибринолитическое действие Урокиназы медак снижается при одновременном применении с такими гемостатическими препаратами, как апротинин, пара-аминобензойная кислота, эпсилон-аминокапроновая кислота, транексамовая кислота.

Особые указания
Для приготовления раствора урокиназы не следует применять какие-либо препараты, кроме указанных в разделе «Способ применения и дозы».
Нельзя смешивать урокиназу в одном растворе с другими лекарственными средствами.
Раствор препарата должен быть использован сразу после приготовления.
В случае возникновения кровотечения поступают в соответствии с рекомендациями, приведенными в разделе «Передозировка».
За пациентами, получающими высокие дозы препарата, необходимо осуществлять наблюдение, обычно проводимое при фибринолитической терапии, путем измерения уровня фибриногена и АЧТВ, а также тромбинового времени, при необходимости. Напротив, при дозировке ниже 40000 МЕ/час наблюдаются незначительные изменения лабораторных параметров, в данном случае об изменении фибринолитической активности свидетельствуют уменьшение времени лизиса эуглобулина и увеличение концентрации продуктов распада фибрина.
Во время терапии урокиназой следует избегать внутримышечных инъекций и применения жестких катетеров.

После проведенного массажа сердца с целью сердечно-легочной реанимации повышается риск осложнений, ассоциированных с кровотечениями. В случае развития кровотечения необходимо принять меры, указанные в разделе «Передозировка».
Препараты, изготовленные из продуктов человеческого происхождения, потенциально способны к переносу инфекционных агентов, в том числе неизученной природы. Для значительного снижения риска переноса инфекций при производстве препарата применяются специальные процедуры, в результате чего этот риск чрезвычайно мал, однако не может быть полностью исключен.
У пожилых пациентов увеличен риск внутричерепных кровотечений, поэтому у таких пациентов урокиназа может применяться только после тщательной оценки отношения ожидаемой пользы от лечения к потенциальному риску.
У пациентов с нарушениями функции почек и/или печени может потребоваться снижение дозы. В таких случаях сывороточная концентрации фибриногена не должна быть ниже 100 мг/дл.
Эффективность и безопасность препарата Урокиназа медак у детей в возрасте до 18 лет не установлены, поэтому применение препарата Урокиназа медак у детей противопоказано.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами
Урокиназа медак не оказывает заметного влияния на способность управлять автомобилем и работать с механизмами.

Форма выпуска
Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.
По 10 000 МЕ, 50 000 МЕ, 100 000 МЕ или 500 000 МЕ во флаконе бесцветного стекла (тип I Е.Ф.). Флакон укупорен пробкой из бутиловой резины и обжат колпачком из алюминия с полимерной защитной крышкой.
1 флакон с препаратом вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения
В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности
3 года.
Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска
Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения:
медак ГмбХ
Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия
(Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany)

Производитель
Производитель готовой лекарственной формы, первичная упаковка:
Грин Кросс Корпорейшен, О-Чанг Плант
586, Гвахаксанеоп 2-ро, Очанг-юп, Чеонгвон-гу, Чеонгджу-си, Чунгчеонгбак-до, Южная Корея
(586, Gwahaksaneop 2-ro, Ochang-eup, Cheongwon-gu, Cheongju-si, Chungcheongbuk-do, Republic of Korea)

Производитель, осуществляющий вторичную упаковку и выпускающий контроль качества:
медак ГмбХ
Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия
(Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany)

Претензии от потребителей и рекламации по качеству препарата направлять по адресу:
Представитель производителя в РФ
ООО «КорФарма»
121087 Москва, ул. Барклая, д. 6, стр. 5, оф. 417
Тел (факс): (495)-971-3291

Представитель фирмы



А.М. Тимаков