

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Uroquinasa SYNER MEDICA 10.000 U.I. polvo para solución inyectable y para perfusión

Uroquinasa SYNER MEDICA 25.000 U.I. polvo para solución inyectable y para perfusión

Uroquinasa SYNER MEDICA 100.000 U.I. polvo para solución inyectable y para perfusión

Uroquinasa SYNER MEDICA 250.000 U.I. polvo para solución inyectable y para perfusión

Uroquinasa SYNER MEDICA 500.000 U.I. polvo para solución inyectable y para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 10.000, 25.000, 100.000, 250.000 o 500.000 U.I de uroquinasa producida a partir de orina humana.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo blanco para solución inyectable y para perfusión

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Uroquinasa Syner Medica está indicado para la lisis de coágulos sanguíneos en las siguientes afecciones:

- catéteres y cánulas intravasculares trombosados
- trombosis venosa profunda proximal, aguda y extensa
- embolia pulmonar aguda masiva
- arteriopatía periférica oclusiva aguda con isquemia que pone en peligro una extremidad

4.2. Posología y forma de administración

Uroquinasa Syner Medica debe utilizarse únicamente en el ámbito hospitalario. Deben estar disponibles las técnicas de diagnóstico y de monitorización adecuadas.

Posología

La dosis de Uroquinasa Syner Medica debe ajustarse de manera individualizada, dependiendo de la condición clínica y de la respuesta al tratamiento.

Catéteres y cánulas intravasculares trombosados

Deben disolverse entre 5.000 y 25.000 UI de Uroquinasa Syner Medica en el volumen de disolvente necesario para llenar por completo la luz del catéter o de la cánula y bloquearla durante 20 a 60 minutos. Después, se aspira el lisado y, si es necesario, se repite el procedimiento.

De forma alternativa, pueden administrarse, mediante infusión, un máximo de 250.000 UI de Uroquinasa Syner Medica en el catéter o la cánula durante un periodo de 90-180 minutos empleando una solución con 1.000-2.500 UI/ml de disolvente.

Trombosis venosa profunda proximal, aguda y extensa

Se debe infundir una dosis de carga inicial de 4.400 UI/kg de peso corporal disuelta en 15 ml de disolvente en una vena periférica durante 10 minutos y, a continuación, 4.400 UI/kg/hora durante 12-24 horas.

Embolia pulmonar aguda masiva

Se debe infundir una dosis de carga inicial de 4.400 UI/kg de peso corporal disuelta en 15 ml de disolvente en una vena periférica durante 10 minutos y, seguido de 4.400 UI/kg/hora durante 12 horas. De forma alternativa, puede hacerse una inyección intravenosa rápida en la arteria pulmonar y repetirla hasta 2 veces en intervalos de 24 horas. Si es necesario, la dosis inicial de 15.000 UI/kg de peso corporal puede ajustarse para las inyecciones posteriores en función de la concentración plasmática de fibrinógeno producido por la inyección previa.

Arteriopatía periférica oclusiva aguda con isquemia que pone en peligro una extremidad

Se debe infundir una solución de 2.000 UI/ml (500.000 UI de Uroquinasa Syner Medica en 250 ml de disolvente) en el coágulo con monitorización angiográfica del progreso del tratamiento. Se recomienda que la velocidad de infusión sea de 4.000 UI/minuto durante 2 horas, cuando debe repetirse la angiografía. A continuación, el catéter debe empujarse dentro del segmento ocluido del vaso y se debe infundir Uroquinasa Syner Medica a la misma velocidad, 4.000 UI/minuto, durante 2 horas más. El proceso se puede repetir hasta 4 veces si no se ha conseguido que haya flujo. Una vez que se haya creado un canal a través del segmento bloqueado, el catéter puede retirarse hasta que se encuentre en una posición proximal respecto al trombo restante. La infusión debe continuar a una velocidad de 1.000 UI/minuto hasta que el coágulo se haya lisado completamente. Por lo general, una dosis de 500.000 UI durante 8 horas tendría que ser suficiente. Si la longitud del coágulo no se ha reducido más de un 25 % después de la primera dosis de 500.000 UI y no se han conseguido reducciones adicionales del 10 % mediante infusiones posteriores de 500.000 UI, debe plantearse la interrupción del tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los datos disponibles en pacientes mayores de 65 años son limitados y se desconoce si responden de manera distinta a pacientes más jóvenes. La dosis inicial debe ser la misma que en pacientes adultos pero puede ajustarse dependiendo de la respuesta del paciente. Uroquinasa Syner Medica debe usarse con precaución en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Los pacientes con insuficiencia renal o hepática pueden requerir una reducción de la dosis (ver sección 5.2). En estos casos, los niveles de fibrinógeno no deben descender por debajo de 100 mg/dl.

Población pediátrica

La experiencia de uso de uroquinasa en niños con enfermedad tromboembólica vascular oclusiva es muy limitada y uroquinasa no debe usarse en esta indicación.

Uroquinasa Syner Medica puede usarse en niños de todas las edades para tratar catéteres venosos centrales trombosados con el mismo procedimiento de bloqueo empleado en los adultos.

Forma de administración

La vía de administración es perfusión intravenosa, inyección intra-arterial o instilación local. No se debe administrar por inyección subcutánea ni por inyección intramuscular.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Hemorragia activa de trascendencia clínica
- Hemorragia digestiva grave reciente
- Cirugía mayor reciente
- Accidente cerebrovascular reciente (p. ej., en los 2 meses anteriores)
- Traumatismo reciente, incluida la reanimación cardiopulmonar, la cirugía torácica y la neurocirugía (p. ej. en los 2 meses previos)
- Hipertensión grave
- Insuficiencia hepática o renal grave, a menos que el paciente esté recibiendo tratamiento renal sustitutivo
- Anomalías de la coagulación sanguínea y trombocitopenia grave
- Aneurisma arterial y malformación arterial/venosa
- Neoplasia intracraneal u otra neoplasia con riesgo de hemorragia
- Pancreatitis aguda, pericarditis o endocarditis bacteriana o sepsis.
- Parto reciente

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

En los siguientes casos, el riesgo de hemorragia puede aumentar y se debe sopesar frente a los beneficios previstos del tratamiento con uroquinasa:

- Intervención quirúrgica reciente
- Enfermedad cerebrovascular grave
- Anomalías moderadas de la coagulación, incluidas las debidas a nefropatía o hepatopatía graves
- Probabilidad alta de trombo en el hemicardio izquierdo (p. ej., estenosis mitral con fibrilación auricular) con posible riesgo de embolia cerebral
- Neumopatías cavernosas
- Enfermedades genitourinarias, con fuentes existentes o posibles de sangrado (p. ej., sonda vesical implantada)
- Enfermedad trombótica séptica conocida
- Pacientes de edad avanzada, especialmente los mayores de 75 años

Cuando se produce una hemorragia en pacientes que reciben uroquinasa, puede ser difícil de controlar. A pesar de que el objetivo de la administración de uroquinasa es la producción de cantidades suficientes de plasmina para lisar los depósitos intravasculares de fibrina, otros depósitos de fibrina, como los que contribuyen a la hemostasia (en los lugares de punción con agujas, inserción de catéteres, corte, etc.), también pueden lisarse, de modo que puede provocarse una hemorragia en estos sitios. Con frecuencia, se produce una supuración de sangre en lugares de traumatismo percutáneo.

La posibilidad de que se formen hematomas, especialmente después de inyecciones intramusculares, es alta durante el tratamiento con uroquinasa. Deben evitarse las inyecciones intramusculares y la manipulación innecesaria del paciente. Las venopunciones y los procedimientos venosos invasivos se deben realizar con la menor frecuencia posible y con cuidado para reducir al mínimo las hemorragias. Si la hemorragia en un lugar en el que se ha practicado un procedimiento invasivo no es grave, el tratamiento con uroquinasa se puede continuar con la supervisión rigurosa del paciente; deben adoptarse medidas locales como la aplicación de presión inmediatamente.

Deben evitarse los procedimientos invasivos arteriales antes y durante el tratamiento con uroquinasa para reducir al mínimo las hemorragias. Si la punción arterial es absolutamente necesaria, la debe practicar un médico con experiencia en el procedimiento, en la arterial radial o humeral en lugar de en la femoral. Se deberá aplicar presión directa en el lugar de la punción al menos durante 30 minutos, poner un vendaje compresivo y verificar la zona con frecuencia para detectar posibles signos de hemorragia.

Si se produce una hemorragia grave durante el tratamiento sistémico con Uroquinasa Syner Medica, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente y deben adoptarse medidas para controlar la hemorragia (ver apartado 4.9).

La administración concomitante de uroquinasa y otros fármacos trombolíticos, anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios puede aumentar el riesgo de hemorragia (ver apartado 4.5).

La administración concomitante de uroquinasa e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) puede aumentar el riesgo de angioedema (ver apartado 4.5).

Uroquinasa Syner Medica contiene uroquinasa muy purificada obtenida a partir de orina humana. Los productos fabricados con materiales de origen humano tienen el potencial de transmitir agentes infecciosos. Los procedimientos empleados para controlar estos riesgos reducen de forma notable el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, pero no pueden eliminarlo por completo.

Control terapéutico

Antes de recibir tratamiento trombolítico, están indicadas las siguientes pruebas de laboratorio: tiempo de trombina (TT), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), tiempo de protrombina (TP), hematocrito y recuento de plaquetas. Si se ha administrado heparina, deberá suspenderse su administración (a menos que el paciente esté recibiendo hemodiálisis) y el TT o el TTPa debe ser inferior al doble del valor normal de control antes de iniciar el tratamiento trombolítico.

El control terapéutico debe incluir la determinación de la concentración de fibrinógeno circulante y de los productos de degradación del fibrinógeno. Sin embargo, estas pruebas no predicen de forma fiable la eficacia y las complicaciones hemorrágicas.

Una vez finalizado el tratamiento fibrinolítico, debe plantearse el inicio de un tratamiento anticoagulante adecuado, siempre que los valores de TT o TTPa sean inferiores al doble del valor normal de control.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha observado una pérdida de actividad de la uroquinasa cuando se disuelve con un 5 % de glucosa a una concentración de 1.500 UI/ml y se almacena en recipientes de PVC (ver apartado 6.2). No se dispone de información relativa a otras diluciones de la uroquinasa.

Anticoagulantes

La administración simultánea de anticoagulantes orales o heparina puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Medicamentos que afecten a la actividad plaquetaria

La administración simultánea de sustancias que afecten la actividad plaquetaria (p. ej., ácido acetilsalicílico, clopidogrel, otros antiinflamatorios no esteroideos, dipiridamol, dextranos), puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA)

Estos fármacos pueden inhibir la degradación de la bradicinina que puede generarse a través de la vía de la fibrinólisis. Por tanto, la administración concomitante de uroquinasa e inhibidores de la ECA puede incrementar el riesgo de angioedema.

Medios de contraste

Los medios de contraste pueden retrasar la fibrinólisis.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos del uso de uroquinasa en mujeres embarazadas son limitados. Uroquinasa Syner Medica no debe administrarse durante el embarazo o inmediatamente tras el parto a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si uroquinasa se excreta en la leche materna. Debe evitarse la lactancia durante el tratamiento con Uroquinasa Syner Medica

Fertilidad

No existen datos disponibles en humanos sobre el efecto de uroquinasa en la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los datos no son relevantes.

4.8. Reacciones adversas

Hay pocos datos procedentes de ensayos clínicos comparativos sobre los efectos adversos de la uroquinasa. Las reacciones adversas descritas a continuación reflejan los datos disponibles de estos ensayos clínicos y del uso clínico de la uroquinasa en la población general, en la que no siempre es posible calcular de forma fiable la frecuencia de la reacción o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Hemorragia

El efecto adverso grave más frecuente del tratamiento con uroquinasa es la hemorragia. Durante el tratamiento con uroquinasa, se han producido hemorragias espontáneas graves, incluso muertes debidas a hemorragia cerebral. Las hemorragias espontáneas menos graves se han producido con una frecuencia de aproximadamente el doble que durante el tratamiento con heparina. Los pacientes con anomalías hemostáticas preexistentes tienen el mayor riesgo de hemorragia espontánea.

En alrededor del 20 % de los pacientes tratados con uroquinasa, se ha notificado una reducción moderada del hematocrito no acompañada de hemorragias detectables clínicamente.

Embolia

Los episodios embólicos pueden producirse después de la liberación de fragmentos de un coágulo. También se han descrito casos de embolias provocadas por colesterol.

Reacciones de hipersensibilidad

Según las informaciones recibidas, la uroquinasa no es antigénica, pero se han notificado reacciones de hipersensibilidad leves como urticaria, erupción cutánea, broncoespasmo y casos muy infrecuentes de anafilaxia mortal.

Reacciones a la perfusión

Se han notificado reacciones a la perfusión como fiebre y escalofríos (moderados o intensos). El tratamiento sintomático suele ser suficiente para aliviar las molestias causadas por la fiebre inducida por la uroquinasa, si bien no debe utilizarse ácido acetilsalicílico.

Otras reacciones a la perfusión son disnea, cianosis, hipoxemia, acidosis, dolor de espalda y náuseas y/o vómitos. Estas reacciones en general se produjeron durante la primera hora posterior al inicio de la infusión de uroquinasa.

La convención de frecuencia siguiente se utilizó como base para evaluar las reacciones adversas:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raros ($< 1/10.000$)

Trastornos del sistema inmune	
Raros	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria, disnea, hipotensión, rubor, erupción.
Muy raros	Anafilaxia
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Ictus
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Hemorragia, incluyendo en el lugar de punción y herida. Epistaxis, sangrado gingival Tromboembolismo Embolismo, incluyendo embolismo pulmonar Hematuria (microscópica)
Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal, hemorragia urogenital, hemorragia muscular. Dissección arterial Embolismo debido a colesterol.
Poco frecuentes	Hemorragia intrahepática
Raros	Pseudoaneurismo vascular Hematuria (macroscópica)
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Fallo renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Fiebre, escalofríos

Investigaciones	
Muy frecuentes	Descenso en el hematocrito sin signos de hemorragia visibles. Incremento transitorio de las transaminasas

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Las hemorragias que ocurran durante el tratamiento con Uroquinasa Syner Medica pueden controlarse mediante presión local y el tratamiento puede continuarse. Si se produce una hemorragia grave, debe interrumpirse el tratamiento con Uroquinasa Syner Medica y pueden suministrarse inhibidores como aprotinina, ácido ϵ -aminocaproico, ácido p-aminoetilbenzoico o ácido tranexámico. En casos graves, se deberá administrar, según proceda, fibrinógeno humano, factor XII, concentrado de eritrocitos o sangre completa. Para corregir la reducción de la volemia, debe evitarse el uso de dextranos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antitrombóticos, código ATC: B01AD04

Uroquinasa Syner Medica es una forma muy purificada de la urokinasa humana natural que se extrae de la orina. Es un trombolítico que convierte el plasminógeno en plasmina (fibrinolisina), una enzima proteolítica que degrada la fibrina, así como el fibrinógeno y otras proteínas plasmáticas. La actividad de la urokinasa da lugar a una reducción dependiente de la dosis de la concentración de plasminógeno y fibrinógeno y a un aumento de los productos de degradación de la fibrina y del fibrinógeno, que tienen un efecto anticoagulante y potencian el efecto de la heparina. Estos efectos persisten durante 12-24 horas tras finalizar la perfusión de uroquinasa.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La uroquinasa es eliminada rápidamente de la circulación por el hígado, con una vida media de 20 minutos. Los productos de degradación inactivos se excretan principalmente mediante los riñones y la bilis. La eliminación se ve retrasada en pacientes con insuficiencia hepática y renal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No hay datos preclínicos sobre seguridad de valor adicional para el médico prescriptor.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol

Edetato disódico

Fosfato disódico dodecahidrato

Hidróxido de sodio

6.2. Incompatibilidades

Uroquinasa Syner Medica debe reconstituirse antes de usarlo solo con el disolvente descrito en la sección 6.6. Se ha comunicado que pierde el 15-20 % de su actividad en soluciones al 5 % de glucosa que contienen 1.500 UI/ml en envases de PVC. No se dispone de información relativa a otras diluciones de la uroquinasa.

Uroquinasa Syner Medica no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3. Periodo de validez

25.000 U.I., 100.000 U.I. – 4 años

10.000 U.I., 250.000 U.I. y 500.000 U.I.– 3 años

Los estudios de estabilidad en uso han demostrado una actividad biológica estable en una dilución de 2000 UI/ml durante 10 horas a temperatura ambiente.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de conservación en condiciones de uso y las condiciones previas al uso serán responsabilidad del usuario y por lo general no serán más de 24 horas a 2-8°C, salvo cuando la dilución ha tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar el vial en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Todas las presentaciones de envase contienen viales de vidrio tipo I transparentes de borosilicato (8 ml), cerrados con tapón de goma de clorobutilo y sellados con una cápsula de aluminio de tipo flip-off.

Cada tamaño de vial tiene su código de color:

10.000 U.I. - Gris

25.000 U.I. - Naranja

100.000 U.I. - Verde

250.000 U.I. - Rojo

500.000 U.I. - Morado

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Uroquinasa Syner Medica debe reconstituirse antes de su uso con un volumen de 9 mg/ml (0,9%) de solución de cloruro sódico para inyección (no incluida). Esta mezcla proporciona una solución incolora.

Reconstitución

En ausencia de directrices locales específicas sobre reconstitución y administración, puede utilizarse el siguiente método para la reconstitución, validado por el fabricante:

10.000IU, 25.000IU, 100.000IU: Reconstituir el polvo inyectando 2 ml de solución salina en el vial de 8 ml.

250.000IU, 500.000IU: Reconstituir el polvo inyectando 5 ml de solución salina en el vial de 8 ml.

Manteniendo la punta de la aguja por encima del nivel de la solución en el vial, suelte el émbolo. Con la jeringa y la aguja todavía en su sitio, agite suavemente el vial para disolver todo el polvo. Esto puede tardar varios minutos.

Dilución

Diluir aún más con solución salina para obtener la solución prevista para la administración. Consulte las directrices o el protocolo del hospital local para obtener más información.

No hay condiciones especiales para el manejo de este medicamento.

Las instrucciones para la administración se proporcionan en la sección 4.2.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Syner-Medica BV
Laanzichtweg 60
4847SJ Teteringen
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Diciembre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2023