

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Urokinase Vedim 100.000 U.I. polvo y disolvente para solución para perfusión
Urokinase Vedim 250.000 U.I. polvo y disolvente para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo:

Urokinase Vedim 100.000 U.I. : Cada vial de polvo liofilizado contiene 100.000 U.I. de uroquinasa. Una vez reconstituido cada ml de la solución para perfusión contiene 50.000 U.I. de uroquinasa.

Urokinase Vedim 250.000 U.I. : Cada vial de polvo liofilizado contiene 250.000 U.I. de uroquinasa. Una vez reconstituido cada ml de la solución para perfusión contiene 50.000 U.I. de uroquinasa.

Excipientes:

Cada vial de polvo liofilizado contiene: edetato de disodio 2 mg, fosfato de disodio 2,4 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución para perfusión.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento tromboembólico de: tromboembolismo arterial periférico y trombosis venosa profunda.
- Embolia pulmonar aguda masiva o embolia pulmonar con inestabilidad hemodinámica.
- Trombosis de shunts arterio-venosos.
- Hemorragias intraoculares.
- Trombosis coronarias: La uroquinasa se ha utilizado para la lisis del trombo agudo que obstruye las arterias coronarias asociado con el infarto de miocardio transmural. La mayoría de los pacientes que reciben uroquinasa mediante infusión intracoronaria dentro de las 6 horas siguientes al comienzo de los síntomas muestran una recanalización del vaso implicado. No está demostrado que la administración intracoronaria de uroquinasa durante el infarto de miocardio transmural consiga recuperar el tejido miocárdico afectado, ni que reduzca la mortalidad. No se han podido definir las características de los pacientes que se podrían beneficiar de esta terapia.
- Derrames pleurales metaneumónicos y empiemas complicados.

4.2. Posología y forma de administración

La forma usual de administración es por perfusión intravenosa continua, disuelta en suero salino isotónico. Se ajustará a las características del cuadro clínico de cada paciente. Siguiendo los

esquemas terapéuticos indicados en la literatura clínica, se puede administrar como se indica a continuación:

Embolia pulmonar aguda masiva o embolia pulmonar con inestabilidad

La pauta recomendada en embolia pulmonar es: 4.400 U.I./kg en 10 minutos, como dosis inicial, seguida de infusión continuada de 4.400 U.I./kg/hora durante 12 horas.

Terapia anticoagulante

En el tratamiento de la embolia pulmonar, suele estar indicado seguir la terapia con infusión continua de heparina para evitar la recurrencia del trombo. El tratamiento con heparina, caso de instaurarse, no debe comenzar hasta que el valor del tiempo de trombina sea inferior al doble del valor normal de control (aproximadamente a las 3-4 horas de suspender la infusión de uroquinasa).

Oclusiones de shunts arterio-venosos

Emplear 5.000 – 10.000 U.I. disueltas en 0,5 – 1 ml de suero salino isotónico.

Hemorragias intraoculares

De 5.000 a 25.000 U.I., en instilación intraocular directa.

Derrames pleurales metaneumónicos y empiemas complicados

La dosis usual es de 100.000 U.I. tres veces al día durante un período de 2 a 6 días aproximadamente. Una vez ubicado el catéter, se procede a la aspiración de todo el líquido pleural posible. A continuación se instilan 100.000 U.I. de Urokinase Vedim disueltas en 10 ml de suero fisiológico, cerrándose la llave de paso del catéter durante 2 horas. Entonces se procede a una nueva aspiración del líquido pleural y una nueva instilación de uroquinasa, repitiéndose esta operación un total de tres veces al día, hasta la resolución completa del derrame pleural y/o cuando el débito del mismo sea escaso en las últimas 24 horas (< 20 ml) y/o cuando el marcador biológico de la actividad fibrinolítica (D-dímero) demuestre una ineficacia del tratamiento.

Población Pediátrica

La seguridad y eficacia del uso de Urokinase Vedim en niños no han sido establecidas. Uso precautorio.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes mayores de 75 años debe evaluarse el beneficio frente al riesgo potencial de un accidente cerebrovascular agudo. Se recomienda realizar con especial cuidado la selección de los pacientes y su control.

4.3. Contraindicaciones

- Trastorno hemorrágico significativo actual o durante los últimos 6 meses.
- Pacientes en tratamiento anticoagulante oral simultáneo (INR > 1,3).
- Historia de lesión del sistema nervioso central (por ej., neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o espinal).

- Diátesis hemorrágica conocida.
- Hipertensión no controlada grave.
- Cirugía mayor, biopsia de un órgano parenquimatoso o traumatismo significativo durante los últimos 2 meses (incluyendo cualquier traumatismo asociado con el infarto agudo de miocardio actual).
- Traumatismo reciente de la cabeza o el cráneo.
- Reanimación cardiopulmonar prolongada (> 2 minutos) durante las últimas 2 semanas.
- Pericarditis aguda y/o endocarditis bacteriana subaguda.
- Pancreatitis aguda.
- Disfunción hepática grave, incluyendo fallo hepático, cirrosis, hipertensión portal (varices esofágicas) y hepatitis activa.
- Úlcera péptica activa.
- Aneurisma arterial y malformación arterial/venosa conocida.
- Neoplasia con riesgo aumentado de hemorragia.
- Historia conocida de ictus, ataque isquémico transitorio o demencia.
- Hipersensibilidad al principio activo uroquinasa o a alguno de los excipientes.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento con uroquinasa debe efectuarse siempre en una institución especializada y debe ser utilizado por facultativos con experiencia en el uso de tratamientos trombolíticos. Evitar inyecciones intramusculares e intraarteriales durante el tratamiento.

El uso de Urokinase Vedim debe valorarse cuidadosamente, a fin de ponderar los riesgos potenciales con los beneficios previstos, en las siguientes condiciones:

- Presión arterial sistólica > 160 mmHg
- Enfermedad cerebrovascular
- Hemorragia gastrointestinal o genitourinaria reciente (durante los últimos 10 días)
- Elevada probabilidad de trombo cardíaco izquierdo, por ej., estenosis mitral con fibrilación auricular
- Cualquier inyección intramuscular reciente conocida (durante los últimos 2 días)
- Edad avanzada, por ej., mayor de 75 años

Durante el tratamiento de la embolia pulmonar con uroquinasa, se debe realizar al menos cada 4 horas, un control de los valores de referencia del tiempo de trombina, así como de la evidencia angiográfica de mejora y de la respuesta clínica: pulso, temperatura, frecuencia respiratoria y presión sanguínea. La presión arterial no se debe tomar en las extremidades inferiores para evitar el desplazamiento de la posible trombosis venosa profunda.

Re-administración

Si se produce una reacción anafilactoide, debe interrumpirse inmediatamente la inyección y debe iniciarse un tratamiento adecuado. En cualquier caso, no debe re-administrarse la uroquinasa antes de la valoración de los factores hemostáticos tales como, el fibrinógeno, el plasminógeno y la α_2 -antiplasmina.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los medicamentos que afectan a la coagulación o aquellos que alteran la función plaquetaria (p. ej.: ticlopidina, clopidogrel, heparinas de bajo peso molecular (LMWH) ácido acetilsalicílico, indometacina, fenilbutazona pueden aumentar el riesgo de hemorragias antes, durante o después del tratamiento con Urokinase Vedim.

No se dispone de experiencia en la administración de antagonistas GPIIb/IIIa durante las primeras 24 horas después de iniciado el tratamiento.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No se ha establecido su seguridad de uso durante el embarazo, por lo tanto debe valorarse el beneficio del tratamiento frente a los riesgos potenciales que puedan agravar una situación aguda que ponga en peligro la vida.

Se desconoce si Urokinase Vedim se excreta en la leche materna. La leche materna debe desecharse durante las primeras 24 horas después del tratamiento trombolítico.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Urokinase Vedim no interfiere en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Trastornos vasculares:

- Hemorragia (complicación más común)
- Hipotensión

Durante el tratamiento con Urokinase Vedim la complicación más común detectada es la hemorragia. Puede contribuir a esta hemorragia la administración concomitante de heparina como anticoagulante. Como durante el tratamiento con Urokinase Vedim se produce lisis de fibrina, puede producirse hemorragia en el lugar de punción. Por lo tanto, el tratamiento trombolítico requiere cuidadosa atención de todos los posibles puntos de hemorragia (incluyendo puntos de inserción de catéteres, puntos de punción arterial o venosa, zonas de corte y puntos de punción con aguja). Durante el tratamiento con Urokinase Vedim, debe evitarse el uso de catéteres rígidos, así como inyecciones intramusculares y la manipulación innecesaria del paciente.

Ocasionalmente si se produce una hemorragia grave, en particular hemorragia cerebral, debe suspenderse de inmediato la administración simultánea de heparina. La mayoría de pacientes que presentan hemorragia pueden controlarse mediante la interrupción del tratamiento trombolítico y anticoagulante, sustitución del volumen y presión manual aplicada al vaso. Debe considerarse la administración de protamina si se ha administrado heparina durante las 4 horas precedentes al inicio de la hemorragia. En los pocos pacientes que no respondan a estas medidas conservadoras puede estar indicada la administración de perfusiones. Debe considerarse la perfusión de crioprecipitados,

plasma fresco congelado y plaquetas, con una reevaluación clínica y de laboratorio después de cada administración. Es deseable, con la perfusión de crioprecipitados, obtener un nivel de fibrinógeno de 1 g/l. Los fármacos antifibrinolíticos estarán disponibles como última alternativa.

En algún caso se ha descrito disminuciones leves del hematocrito sin que conllevaran problemas hemorrágicos.

Trastornos cardiacos:

Trastorno del ritmo y frecuencia cardiaca NCOC:

- Bradicardia
- Taquicardia
- Isquemia de miocardio

Se han descrito como secuelas del infarto de miocardio y/o de la administración de trombolíticos: hipotensión, trastornos del ritmo y frecuencia cardíacos, isquemia recurrente.

La trombolisis coronaria puede dar lugar a arritmias asociadas a la reperfusión. Se recomienda tener disponible un tratamiento antiarrítmico para la bradicardia y/o taquicardia ventricular (marcapasos, desfibrilador) cuando se administre Uroquinase Vedim.

Estos acontecimientos vasculares pueden poner en peligro la vida y conducir a la muerte.

Trastornos del sistema inmunológico:

- Reacciones alérgicas leves, broncoespasmo, rash y pirexia
- Shock anafiláctico (frecuencia muy rara)

Se han descrito casos de reacciones alérgicas leves, broncoespasmo, rash y fiebre. El tratamiento con uroquinasa puede producir en raros casos un aumento térmico imputable posiblemente a los productos de la lisis del trombo.

Si se produjese una reacción de tipo alérgica la infusión deberá ser interrumpida.

Para el tratamiento del shock anafiláctico, cuya frecuencia es muy rara, deben tenerse en cuenta los protocolos médicos actuales para el tratamiento del shock.

Trastornos del sistema nervioso:

- Hemorragia cerebral

Raramente, se ha observado hemorragia cerebral.

Trastornos oculares:

La administración ocular intravítrea se ha relacionado con:

- uveítis
- hipopion
- glaucoma (en algún caso)
- catarata (en algún caso)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

- Embolia pulmonar (como secuela del infarto de miocardio y/o de la administración de trombolíticos).

4.9. Sobredosis

La sobredosis puede ocasionar cuadros hemorrágicos que pueden neutralizarse con la supresión del tratamiento. Si es necesario, en los casos de hemorragia persistente, es aconsejable la administración de agentes antifibrinolíticos naturales como la aprotinina, o de síntesis como el ácido aminocaproico (EACA) o el ácido tranexámico. En el caso de alteraciones graves de los factores de la coagulación, es oportuno suministrar fibrinógeno humano; o la fracción proteica plasmática o plasma total. Debe tenerse en cuenta la vida media breve de la uroquinasa. Una vez neutralizada su acción puede ser procedente la transfusión de sangre o plasma.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antitrombóticos, código ATC:B1AD04

La uroquinasa es una enzima extraída de la orina humana que se presenta en dos formas con pesos moleculares de 54.000 y 33.000 daltons respectivamente. La uroquinasa es capaz de activar fisiológicamente el plasminógeno hemático transformándolo en plasmina, enzima específico para la lisis de los coágulos de fibrina y en menor medida el fibrinógeno y otras proteínas procoagulantes. La principal actividad farmacológica de la uroquinasa es la capacidad de lisar los trombos: más fácilmente los recientes que los viejos; más rápidamente los trombos venosos, ricos en retículas de fibrina, que los arteriales, caracterizados por la rápida formación de agregados plaquetarios en los que se sobreponen estratos sucesivos de elementos celulares hemáticos y fibrina. A pesar de ello, la acción lítica de la uroquinasa sobre los trombos arteriales todavía es eficaz, especialmente si la uroquinasa se inyecta in situ.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

En el hombre la uroquinasa tiene una semivida de 9-16 minutos, distinta según el modo de administración. Es significativamente más larga cuando se administra por infusión (16,1 minutos) que tras una inyección intravenosa única (9,3 minutos).

En la sangre, la uroquinasa inyectada se encuentra tanto en su forma libre como unida a proteínas plasmáticas. Con el paso del tiempo aparecen metabolitos de bajo peso molecular. La uroquinasa se excreta preferentemente con la orina y la bilis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La uroquinasa carece de antigenicidad por tratarse de una proteína de origen humano y en la práctica clínica, respecto a otros agentes fibrinolíticos de origen bacteriano (estreptoquinasa), presenta múltiples ventajas.

- a) puede administrarse a dosis estandarizadas y su eficacia es constante aún en los tratamientos repetidos, porque no se forman anticuerpos neutralizantes;
- b) tiene la ventaja de que raramente se presentan complicaciones de tipo hemorrágico ya que presenta una actividad fibrinolítica sistémica menos intensa;
- c) raramente provoca reacciones alérgicas.

La uroquinasa se caracteriza por su elevada tolerabilidad y una toxicidad irrelevante. En las pruebas de toxicidad aguda en ratas, la dosis de 3.000.000 UI/kg no han producido mortalidad en los animales tratados y no se han encontrado alteraciones microscópicas relevantes en los distintos tejidos examinados. En las pruebas de toxicidad subaguda en ratas, la dosis de 350.000 UI/kg de rata, durante 7 días no ha mostrado efectos tóxicos macroscópicos y el examen histológico de los órganos principales ha excluido alteraciones o lesiones.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Vial con polvo liofilizado : Manitol, Edetato de disodio 2 mg, Fosfato de disodio 2,4 mg.
Ampolla de disolvente: Cloruro de sodio, Agua para inyección.

6.2. Incompatibilidades

La uroquinasa no debe administrarse en la misma mezcla con otros medicamentos.

6.3. Periodo de validez

2 años.

Período de validez de las soluciones reconstituidas:

Temperatura ambiente (no más de 25 °C) : 24 horas.

Mantenidas en refrigerador (2 °C – 6 °C) : 48 horas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

La solución reconstituida debe mantenerse a una temperatura no superior a 25 °C y utilizarse al momento.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Urokinase Vedim 100.000 U.I.:

Vial con polvo liofilizado de vidrio incoloro tipo I de la F. Eur., con tapón de clorobutilo y cápsula de aluminio.

Ampolla de vidrio incoloro tipo I de la F. Eur. Cada ampolla contiene 2 ml de disolvente para solución para perfusión.

Envase clínico con 25 viales de polvo liofilizado y 25 ampollas de disolvente.

Urokinase Vedim 250.000 U.I.:

Vial con polvo liofilizado de vidrio incoloro tipo I de la F. Eur., con tapón de clorobutilo y cápsula de aluminio.

Ampolla de vidrio incoloro tipo I de la F. Eur. Cada ampolla contiene 5 ml de disolvente para solución para perfusión.

Envase clínico con 10 viales de polvo liofilizado y 10 ampollas de disolvente.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La forma usual de administración es por perfusión intravenosa continua, disuelta en suero salino isotónico.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

UCB Pharma, S.A.

Plaza de Manuel Gómez Moreno, s/n, Edificio Bronce, Planta 5, 28020 Madrid, España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Urokinase Vedim 100.000 U.I.: 55.422

Urokinase Vedim 250.000 U.I.: 52.638

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

Urokinase Vedim 100.000 U.I.: Septiembre 1981/Septiembre 2006

Urokinase Vedim 250.000 U.I.: Octubre 1974/Octubre 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2016