

# ИНСТРУКЦИЯ

## по медицинскому применению препарата

### Урокиназа медак

**Регистрационный номер:** ЛСР-008309/08 от 21.10.2008

**Торговое наименование препарата:** Урокиназа медак

**Международное непатентованное название:** Урокиназа

**Лекарственная форма:** Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

#### **Состав**

1 флакон с препаратом содержит:

*Активное вещество:* урокиназа 10 000 МЕ, 50 000 МЕ, 100 000 МЕ или 500 000 МЕ

*Вспомогательные вещества:* альбумин человека сывороточный, натрия гидрофосфата додекагидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат.

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 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 фибрина, а также увеличивает уровни продуктов разложения фибрина и фибриногена, что оказывает антикоагулирующий эффект и усиливает эффект гепарина.

##### **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**

Лечение острых васкулярных окклюзий, вызванных тромбозом либо эмболизмом:

- Тромбоз глубоких вен;
- Тяжелая легочная эмболия;
- Окклюзии периферических сосудов;
- Блокирование фибриновыми сгустками шунтов при гемодиализе.

#### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к любым компонентам препарата;

- Признаки кровотечения;
- Повышенный риск кровотечения, связанный с:
  - выраженной тромбоцитопенией,
  - недавним кровотечением из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ),
  - новообразованиями (в т.ч. опухоли мозга, метастазы),
  - интракраниальной аневризмой, церебральным тромбозом (в том числе в анамнезе), артериовенозной мальформацией, расслаивающей аневризмой,
  - туберкулезом легких в активной форме, бронхоэктатической болезнью с тенденцией к кровохарканью,
  - варикозным расширением вен пищевода,
  - эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ,
  - циррозом печени,
  - тяжелыми нарушениями функции почек (например, вследствие мочекаменной болезни, пиелонефрита, гломерулонефрита),
  - недавними родами (первые 4 недели после родов), абортom, угрозой выкидыша, подозрением на предлежание плаценты,
  - недавно перенесенным хирургическим вмешательством, до заживления основной раны,
  - пункцией кровеносных сосудов в случаях, когда визуальный контроль и/или наложение сдавливающей повязки на сосуд невозможны (давность  $\leq 4$  недель),
  - недавней биопсией внутренних органов, люмбальной пункцией, внутримышечными инъекциями, транслюмбальной аортографией ( $\leq 4$  недель), продолжительным непрямом массажем сердца ( $\leq 10$  дней),
  - недавно перенесенной травмой, торакальной хирургической или нейрохирургической операцией ( $\leq 2$  месяцев);
- Гипокоагуляция (особенно на фоне выраженной печеночной и/или почечной недостаточности);
- Гематома, острый отек легких, кровоточащая опухоль, диабетическая геморрагическая ретинопатия;
- Подострый бактериальный эндокардит, митральный стеноз, фибрилляция предсердий;
- Острые нарушения мозгового кровообращения (например, интракраниальное кровотечение, геморрагический и/или ишемический инсульт, преходящие приступы ишемии, имевшие место в течение последних двух месяцев; артериальные окклюзии в области сонной артерии и вертебробазилярной системы сосудов);
- Тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое давление  $>200$  мм рт ст, диастолическое  $>100$  мм рт ст); гипертоническое глазное дно III или IV стадии;
- Острый панкреатит, перикардит, бактериальный эндокардит, сепсис;
- Беременность (I триместр);
- Детский возраст (до 18 лет).

### **С осторожностью**

- Умеренная артериальная гипертензия;
- Умеренная тромбоцитопения;
- Подозрение на тромбоз левого желудочка сердца,
- Печеночная и/или почечная недостаточность,
- Пожилой возраст (более 70 лет),
- Подозрение на повреждение внутренних органов.

### Беременность

Отсутствуют достаточные данные о применении препарата у беременных женщин. 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 и отделения плаценты.

Урокиназу нельзя использовать в течение первых 4 недель после родов.

#### Кормление грудью

Отсутствует информация о способности урокиназы проникать в грудное молоко, однако считается маловероятным, что существенные количества препарата могут попасть через грудное молоко к ребенку. Урокиназу можно применять во время кормления грудью.

#### **Способ применения и дозы**

Препарат применяется внутривенно, внутриартериально, капельно или струйно. Необходимую дозу подбирают индивидуально. Таким образом, приводимые ниже схемы следует использовать как общее руководство для выбора дозы. В зависимости от клинической картины доза может быть увеличена. Как правило, увеличение тромбинового времени в 3-5 раз по отношению к норме считается оптимальным для достижения адекватного эффекта. Также следует контролировать стандартные параметры свертываемости крови с целью выбора на их основе дозировки.

#### Тромбоз глубоких вен

- Начальная доза 4400 МЕ/кг массы тела, для пациентов с повышенным риском - 150000 МЕ в течение 10-20 минут
- Поддерживающая доза 100000 МЕ в час, для пациентов с повышенным риском - 40000-60000 МЕ в течение 2-3 дней

Если желаемого эффекта не удастся достигнуть через 72 часа, доза может быть увеличена, в каждом случае индивидуально.

#### Тяжелая легочная эмболия

- Начальная доза 4400 МЕ/кг массы тела в течение 10-20 минут
- Поддерживающая доза 4400 МЕ/кг массы тела в час в течение 12 часов

Если желаемого эффекта не удастся достигнуть через 24 часа, доза может быть увеличена, в каждом случае индивидуально.

#### Окклюзия периферических сосудов

4000 МЕ/мин (240000 МЕ/час) вводится инфузионно в интраартериальный катетер в первые 2-4 часа, либо до восстановления антероградного тока крови (проходимости), затем 1000-2000 МЕ/мин. Инфузия должна быть прекращена после завершения лизиса тромба, если артериография показывает отсутствие дальнейшего прогресса, либо по истечении 48 часов после начала инфузии.

#### Блокирование фибриновыми сгустками гемодиализных шунтов

Для применения в целях лизиса закупорок тромбированных артериовенозных шунтов препарат растворяют в 2-3 мл физиологического раствора для получения раствора с концентрацией от 5000 до 25000 МЕ/мл. Раствор вводят в обе ветви артериовенозного шунта. В случае необходимости введение повторяют через 30-45 мин. Общее время применения препарата не должно превышать 2 часов.

Для предупреждения повторного образования сгустков после применения урокиназы должно быть начато лечение гепарином и пероральными антикоагулянтами в обычных дозах с контролем стандартных параметров коагулограммы.

#### Приготовление раствора препарата

Перед применением препарат следует растворить в воде для инъекций в соответствии с приводимой ниже 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**

<i>Частота</i>	<i>Побочное действие</i>
Часто встречающиеся (>1/100, <1/10)	<u>Геморрагии:</u> микрогематурия, кровотечения из мест пункций, кровотечения из ран, гематомы, эпистаксис, кровотечения из десен <u>Лабораторные показатели:</u> снижение гематокрита без клинических признаков кровотечения
Реже (>1/1000, <1/100)	<u>Геморрагии:</u> кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), интракраниальные кровотечения <u>Сосудистые нарушения:</u> эмболии <u>Организм в целом:</u> жар, озноб
Редко (>1/10000, <1/1000)	<u>Геморрагии:</u> угрожающие жизни кровотечения (интракраниальные, ретроперитонеальные, ЖКТ, урогенитальные, внутрипеченочные кровоизлияния и кровоизлияния в другие органы), инсульт <u>Гиперчувствительность:</u> аллергические реакции в виде лихорадки, крапивницы, бронхоспазма, снижения артериального давления
Очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения	<u>Гиперчувствительность:</u> анафилактические реакции <u>Гепато-билиарные нарушения:</u> транзиторное повышение уровня трансаминаз

#### Геморрагии

Наиболее частым и тяжелым побочным явлением при применении урокиназы являются геморрагии, так как терапия урокиназой приводит к более тяжелым нарушениям в системе гемостаза в сравнении с антикоагулянтной терапией с применением гепарина и кумариновых производных. В случае возникновения кровотечения у пациента, которому введена урокиназа, такое кровотечение может оказаться трудно контролируемым. Урокиназа применяется с целью продукции плазмина в количествах, достаточных для лизиса внутрисосудистых запасов фибрина, однако при ее применении происходит также лизис запасов фибрина, предназначенных в том числе для обеспечения гемостаза (в местах проколов иглами, разрезов и т.п.), в результате чего в таких местах возможно возникновение кровотечений. Часто возникает кровоточивость в местах повреждения кожи и подкожно-жировой клетчатки. Во время терапии урокиназой высока вероятность возникновения кровоподтеков и гематом, особенно после внутримышечных инъекций. Следует избегать лечения урокиназой пациентов в тех случаях, когда можно обойтись без

ее применения. Для минимизации возможности кровотечений до и во время лечения урокиназой следует избегать инвазивных процедур на артериях; если артериальная пункция абсолютно необходима, она должна проводиться специалистом, имеющим соответствующий опыт таких процедур, предпочтительно с использованием лучевых или плечевых, нежели бедренных артерий. На место пункции необходимо наложить не менее чем на 30 минут тугую повязку, также такое место следует достаточно часто проверять на наличие признаков кровотечения. Инвазивные процедуры на венах следует проводить осторожно и как можно реже. Если кровотечение из места проведения инвазивной процедуры незначительно, терапия урокиназой может быть продолжена с тщательным наблюдением пациента; при этом немедленно должны быть проведены соответствующие локальные мероприятия, такие, как наложение тугй повязки.

При проведении терапии урокиназой наблюдались серьезные спонтанные кровотечения, включая фатальные церебральные геморрагии. Менее серьезные спонтанные кровотечения наблюдались приблизительно в два раза чаще, чем при терапии гепарином. У пациентов с имевшимися до лечения нарушениями гемостаза риск спонтанных кровотечений наиболее высок. В случае возникновения такого кровотечения введение урокиназы должно быть немедленно прекращено. Для устранения дефицита объема циркулирующей крови могут быть использованы плазмозамещающие средства за исключением декстранов; в случае интенсивных кровопотерь предпочтительно назначение эритроцитарной массы. Если необходимо очень быстрое восстановление фибринолитического статуса, может быть рекомендовано назначение антифибринолитиков, таких, как эпислон-аминокапроновая кислота (см. раздел Передозировка).

#### Реакции гиперчувствительности

В отличие от стрептокиназы, не сообщалось об антигенных свойствах урокиназы; тесты *in-vitro* и внутрикожные тесты на людях не обнаружили признаков вызванного урокиназой образования антител. Однако, сообщалось о редких аллергических реакциях средней тяжести, включая бронхоспазм и крапивницу. Кроме того, сообщалось о редких случаях анафилактических реакций.

#### Лихорадка

Иногда сообщалось о случаях проявления жара и озноба у пациентов, леченных урокиназой, хотя не было установлено прямой связи реакции с применением препарата. В случаях возникновения таких реакций обычно бывает достаточно проведения симптоматического лечения с целью устранения дискомфорта; при этом нельзя использовать ацетилсалициловую кислоту.

#### Другие побочные эффекты

Редко сообщалось о случаях эмболизма вследствие дезинтеграции тромбов. Об умеренном снижении гематокрита, не сопровождающемся клинически выявленным кровотечением, сообщалось приблизительно у 20% пациентов, получавших урокиназу. Другие побочные эффекты, встречавшиеся при применении урокиназы: диспноэ, гипоксемия, ацидоз, боли в спине, тошнота и/или рвота, пурпура, головная боль, вялость; имеются сообщения о возникновении этих симптомов по отдельности или совместно, при этом причинной связи с применением урокиназы установлено не было.

#### **Передозировка**

Передозировка может привести к геморрагии (см. раздел Побочное действие).

Вызванная урокиназой трансформация плазминогена в плазмин может быть конкурентно ингибирована путем применения апротинина и синтетических ингибиторов фибринолиза, таких как эпислон-аминокапроновая или транексамовая кислота. Указанные ингибиторы

фибринолиза, однако, не потенцируют антикоагулирующий эффект продуктов гидролиза фибриногена/фибрина в циркулирующей крови.

### **Взаимодействия**

Урокиназа фармацевтически несовместима в одном растворе с другими лекарственными средствами.

Для приготовления раствора урокиназы не следует применять какие-либо препараты, кроме указанных в разделе «Способ применения и дозы».

Антикоагулянты: пероральные антикоагулянты, а также гепарин могут увеличить риск кровотечений, поэтому их не следует использовать совместно с урокиназой.

Препараты, влияющие на функцию тромбоцитов: для уменьшения риска кровотечений следует избегать совместного использования урокиназы с препаратами, влияющими на функцию тромбоцитов (например, ацетилсалициловая кислота, дипиридамол, индометацин, фенилбутазон, сульфинпиразон).

Рентгеноконтрастные средства: могут препятствовать фибринолизу.

Действие урокиназы снижается при использовании эпсилон-аминокапроновой кислоты, транексамовой кислоты.

### **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 кровотечений поступают в соответствии с рекомендациями, приведенными в разделе «Побочное действие».

Следует избегать использования декстранов для восстановления объема циркулирующей крови, т.к. они вызывают дезагрегацию тромбоцитов (см. раздел «Побочное действие»).

*Внимание:*

- У пожилых пациентов (особенно после 75 лет) урокиназа может применяться только в случаях, если ожидаемая польза от эффективного тромболитика превышает потенциальный риск церебрального кровотечения;
- У пациентов с фибрилляцией предсердия или в других клинических ситуациях, при которых существует риск церебрального эмболизма, терапия урокиназой может быть опасной из-за риска кровотечения в область инфаркта головного мозга.

### *Предосторожности*

Лечение урокиназой должен проводить исключительно врач, имеющий опыт лечения тромботических патологий, в клиниках, в которых возможно проведение мониторинга тромбинового времени и других необходимых клинических и лабораторных показателей. Перед началом лечения урокиназой должен быть внимательно оценен общий клинический статус больного, тщательно изучена его история болезни, включая лекарственные средства, применяемые во время предыдущего или сопутствующего лечения, и перенесенные хирургические вмешательства. Необходимо учитывать взаимосвязь фибринолиза, свертываемости крови и агрегации тромбоцитов, которая может оказаться важной с точки зрения синергичного действия урокиназы с другими антиагрегантными препаратами и антикоагулянтами.

Во время терапии урокиназой следует избегать проведения внутримышечных инъекций и использования жестких катетеров.

*Примечание:* Урокиназа представляет собой высокоочищенный фермент, полученный из человеческой урины. Препараты, изготовленные из продуктов человеческого происхождения, потенциально способны к переносу инфекционных агентов. Для исключения переноса инфекций применяются специальные процедуры, которые существенно уменьшают риск такого переноса, однако не исключают полностью его

ВОЗМОЖНОСТЬ.

Безопасность и эффективность применения урокиназы у детей не установлены.

Воздействие на способность управлять автомобилем и работать с механизмами:

Во время терапии урокиназой пациентам не следует управлять автомобилем и использовать механизмы из-за повышенного риска кровотечений даже при минимальных травмах.

**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 закупорен 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 использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

По рецепту.

**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:**

медак ГмбХ

Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

(Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany)

**Производитель готовой лекарственной формы:**

Грин Кросс Корпорейшен, О-Чанг Планта

586 Гвахаксанеоп 2-Ро, Очанг-Юп,

Чеонгвон-Гун, Чунг Чеонг Бак-До, Южная Корея

(586 Gwahaksaneop 2-Ro, Ochang Eup,

Cheongwon-Gun, Chung Cheong Buk-Do, Korea)

**Производитель, осуществляющий вторичную упаковку и выпускающий контроль качества:**

медак ГмбХ на производственной площадке:

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 «Тируфарм»

125424 Москва, Сходненский тупик, д. 4

Тел.(факс) (495)-971-3291