

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

"GENKINASE 100.000 U.I./2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile" 1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente 2 ml

"GENKINASE 250.000 U.I./5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile" 1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente 5 ml

"GENKINASE 500.000 U.I./5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile" 1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente 5 ml

"GENKINASE 1.000.000 U.I./5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile" 1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente 5 ml

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

<i>Flaconcino</i>	<i>da:</i>	<i>100.000 U.I.</i>	<i>250.000 U.I.</i>	<i>500.000 U.I.</i>	<i>1.000.000 U.I.</i>
principio attivo:					
urochinasi umana U.I.		100.000	250.000	500.000	1.000.000

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per preparazione iniettabile in flaconcino e fiala solvente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

GENKINASE è indicata in tutte le forme acute di occlusioni venose o arteriose di origine trombotica od embolica di recente formazione comprendenti: embolia polmonare; occlusioni arteriose periferiche; infarto del miocardio da probabile o accertata trombosi coronarica; trombosi venose; tromboembolie cerebrali; trombosi dei vasi centrali retinici; emorragie del vitreo e della camera anteriore dell'occhio; coaguli negli shunts artificiali artero-venosi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

GENKINASE, seguendo gli schemi terapeutici indicati nella letteratura clinica, può essere somministrata come di seguito indicato:

Embolia polmonare

Trattamento per via sistemica: come dose iniziale 4.400 U.I./Kg (in media 300.000 U.I.) per infusione endovenosa lenta (15-20 minuti) seguita da 4.400 U.I./kg/ora per 12 ore con infusione continua, sciogliendo il liofilizzato in 100-500 ml di soluzione fisiologica o glucosata.

Somministrazione per infusione locale: si somministrano attraverso il catetere usato per l'angiografia, nel tempo di 5 minuti-2 ore, 300.000-1.000.000 U.I. sciolte in 50 ml di soluzione fisiologica.

Trombosi venosa profonda

75.000 - 100.000 U.I. ora per 12-72 ore.

Si può far precedere una dose di attacco di 150.000 - 200.000 U.I. per iniezione endovenosa lenta (15-30 minuti).

Infarto del miocardio

Trattamento per via sistemica: 7.500 U.I./Kg in dose unica per infusione endovenosa lenta (10-15 minuti) seguita da 3.750 U.I./kg/ora per 18 ore consecutive per infusione continua.

Somministrazione per infusione locale: si somministrano attraverso il catetere endocoronarico 300.000 U.I., sciolte in 375 ml di soluzione fisiologica in 75 minuti (flusso di 5 ml per minuto pari a 4.000 U.I. per minuto).

Trombosi dei vasi centrali retinici

4.400 U.I./Kg in dose unica per infusione endovenosa (10-15 minuti), seguita da 4.400 U.I./Kg/ora per 4 ore per infusione endovenosa continua.

Emorragia del vitreo e della camera anteriore dell'occhio

5.000 - 25.000 U.I. si applicano direttamente in dose unica sciolte in piccoli volumi.

Tromboembolie arteriose periferiche

Trattamento per via sistemica: vale lo stesso sistema suggerito per l'embolia polmonare.

Somministrazione per infusione locale: 100.000 U.I. in 20 minuti, seguita da 75.000 U.I./ora per 8-24 ore somministrate per arterioclisi.

Associazione con eparina: è ritenuta utile da molti autori, durante il trattamento di urochinasi, la somministrazione contemporanea di eparina. Dosi e schemi posologici vanno stabiliti di volta in volta dal medico curante.

Vi è esperienza limitata con urochinasi nella popolazione pediatrica. La sicurezza e l'efficacia di GENKINASE nei bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono stabilite.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

L'urochinasi è controindicata nelle condizioni in cui la sua attività fibrinolitica può aggravare situazioni preesistenti di grave rischio emorragico, in particolare nei casi di:

- difetti della coagulazione congeniti o acquisiti;
- Sanguinamento attivo clinicamente rilevante e storia di emorragia cerebrale negli ultimi due mesi o di accidente cerebrovascolare di qualunque natura negli ultimi tre mesi
- intervento chirurgico cerebrale o spinale negli ultimi 2 mesi
- neoplasie intracraniche;
- eventi traumatici maggiori recenti (meno di 10 giorni) o ferite da interventi chirurgici non completamente rimarginate;
- intervento chirurgico maggiore negli ultimi due mesi;
- ipertensione arteriosa grave
- endocardite batterica e pericardite
- pancreatite acuta, grave epatopatia, compresa cirrosi epatica, ipertensione portale ed epatite attiva
- varici esofagee, ulcera gastrica o duodenale, o altre affezioni ulcerative dell'apparato gastrointestinale documentate negli ultimi 3 mesi;
- aneurisma, malformazioni arterovenose
- protesi vascolari recenti;
- puntura recente (ultimi 10 giorni) di un vaso sanguigno non comprimibile (per es. vena succlavia o giugulare);
- insufficienza renale grave ((CrCl <30 ml/min);
- patologie polmonari croniche associate a rischio di sanguinamento (bronchiectasie, enfisema bolloso).
- edema polmonare;
- periodo pre e post-partum, aborto, placenta previa;
- gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6);

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Questo trattamento deve essere eseguito in centri ospedalieri, ad opera di medici esperti e dotati di attrezzature idonee a monitorare in modo continuo l'immissione del medicinale a livello sistemico. Lo stato clinico globale e l'anamnesi del paziente devono essere attentamente valutati prima di iniziare la terapia con urochinasi.

Monitoraggio della terapia

Prima di iniziare il trattamento e nel corso del trattamento con urochinasi, si raccomanda un monitoraggio accurato dello stato della coagulazione ematica ed in particolare della fibrinolisi (ematocrito, conta piastrinica, tempo di trombina (TT), tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), tempo di protrombina (PT), tasso del fibrinogeno e del plasminogeno). È raccomandato effettuare il dosaggio del fibrinogeno ogni 6-12 ore.

Il rischio emorragico, teoricamente possibile con valori di fibrinogenemia inferiori a 100 mg/dl, diventa notevole quando la fibrinogenemia raggiunge il valore di 60 mg/dl.

Rischio di sanguinamento

GENKINASE non deve essere utilizzato nei pazienti con stati patologici associati ad un aumentato rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.3).

Qualsiasi calo non spiegato della pressione sanguigna o dell'ematocrito deve condurre alla seria considerazione di un evento emorragico e all'interruzione della somministrazione di urochinasi.

Particolari precauzioni devono essere osservate in pazienti con segni di vasculopatie cerebrali specie se ipertesi e nelle pazienti durante il periodo mestruale.

Nei pazienti anziani (in particolare di età > 75 anni) i benefici della terapia trombolitica con urochinasi devono essere valutati in relazione all'aumentato rischio di sanguinamento, in particolare a livello cerebrale, in questa popolazione.

In pazienti con fibrillazione atriale o altre condizioni per cui esiste un possibile rischio di embolia cerebrale, la terapia con urochinasi può aumentare il rischio di sanguinamento nell'area infartuata.

I procedimenti arteriosi invasivi devono essere evitati prima e durante il trattamento con urochinasi in modo da ridurre al minimo il sanguinamento; se una puntura arteriosa è assolutamente indispensabile, deve essere eseguita da un medico esperto nella procedura utilizzando un'arteria radiale o brachiale piuttosto che una femorale; nella sede della puntura deve essere applicata una pressione per almeno 30 minuti (applicare una medicazione stretta) e la zona deve essere controllata frequentemente per evidenziare l'eventuale sanguinamento. I procedimenti invasivi venosi devono essere eseguiti attentamente ed il meno frequentemente possibile.

Prestare particolare attenzione al trattamento di pazienti recentemente sottoposti a procedure non vascolari invasive (biopsia d'organo, rachicentesi) per il rischio di sanguinamento locale.

Durante il trattamento con urochinasi evitare qualsiasi iniezione per via intramuscolare.

La somministrazione di urochinasi, attivando il sistema fibrinolitico, modifica lo stato emostatico del paziente; pertanto in sede di perfusione possono manifestarsi delle emorragie soprattutto se la terapia viene protratta per più di 48 ore. Sebbene la maggior parte dei sanguinamenti associati all'uso di urochinasi si verifichi nella sede della puntura arteriosa, l'emorragia può verificarsi in qualsiasi sede.

Se si verifica un sanguinamento grave durante il trattamento sistemico, il trattamento deve essere immediatamente interrotto. Espansori di volume plasmatico diversi dai destrani possono essere usati per sostituire deficit del volume del sangue; se la perdita di sangue è stata estesa, la somministrazione di frazione plasmatica o sangue intero deve essere considerata. In caso sia richiesta una inversione dello stato fibrinolitico molto rapida, può essere considerata la somministrazione di un agente antifibrinolitico come l'acido e-aminocaproico (vedere sezione 4.9).

Tromboembolismo

Sono stati segnalati casi isolati di eventi embolici dovuti a frammenti del primitivo coagulo (vedere paragrafo 4.8).

Uso concomitante di altri medicinali

La somministrazione concomitante di urochinasi con altri trombolitici, anticoagulanti o agenti anti-piastrinici può aumentare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

Agenti trasmissibili

GENKINASE contiene urochinasi altamente purificata ottenuta dall'urina umana. I medicinali prodotti con materie prime di origine umana hanno il potenziale di trasmettere agenti infettivi. Le procedure di inattivazione e purificazione riducono quasi completamente i rischi, ma non può essere totalmente esclusa la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Ciò si applica anche a virus e altri patogeni emergenti o sconosciuti.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità del medicinale, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di urochinasi nei bambini non sono state stabilite.

Avvertenze relative agli eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 5 ml di soluzione, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Anticoagulanti

Anticoagulanti orali o eparina possono aumentare il rischio di emorragia e non dovrebbero essere usati in concomitanza con urochinasi.

L'eventuale associazione con eparina richiede l'osservanza delle controindicazioni proprie di questo anticoagulante e l'opportuno monitoraggio dello stato della coagulazione (tempo di tromboplastina parziale attivata), onde evitare la comparsa di stati di iper o ipocoagulabilità.

Medicinali che influenzano la funzione piastrinica

A causa dell'aumentato rischio di emorragia, l'uso concomitante di urochinasi e sostanze che influenzano la funzione piastrinica (ad es. acido acetilsalicilico, altri farmaci antinfiammatori non steroidei, inibitori della ricaptazione della serotonina o SSRI e della serotonina e noradrenalina o SNRI, abciximab, allopurinolo, derivati dell'acido clofibrico, clopidogrel, agenti citostatici, destrani, dipiridamolo, ticlopidina, tetraciclina, acido valproico, tiouracile, sulfamidici) dovrebbero essere evitati.

Antifibrinolitici

Antifibrinolitici come acido p-aminobenzoico, acido epsilon aminocaproico e acido tranexamico inibiscono l'azione fibrinolitica dell'urochinasi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

GENKINASE non deve essere utilizzato in gravidanza o nell'immediato post-partum (paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se GENKINASE sia escreto nel latte umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Pertanto, GENKINASE non deve essere utilizzato durante l'allattamento al seno (paragrafo 4.3).

Fertilità

Non ci sono dati disponibili riguardanti l'influenza del trattamento con urochinasi sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

GENKINASE non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'emorragia è l'effetto indesiderato più grave e più frequente della terapia a base di urochinasi.

Sono stati osservati gravi eventi di sanguinamento spontaneo, inclusi casi fatali di emorragia cerebrale.

Nel corso della terapia fibrinolitica, soprattutto durante infusioni protratte per più di 48 ore, possono manifestarsi emorragie specialmente a livello della sede di perfusione.

L'elenco illustra le reazioni avverse che sono state identificate per il principio attivo. Le reazioni avverse sono classificate secondo la frequenza e la classificazione sistemico-organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni di ipersensibilità, anafilassi

Patologie del sistema nervoso

Emorragia intracranica, accidente cerebrovascolare

Patologie vascolari

Emorragia, ipotensione, tromboembolia, inclusa embolia polmonare

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Epistassi, dispnea, cianosi

Patologie gastrointestinali

Emorragia gengivale, emorragia gastrointestinale, emorragia retroperitoneale, perforazione intestinale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Eruzione cutanea, porpora, orticaria, prurito

Patologie epatobiliari

Emorragia epatica

Patologie renali e urinarie

Ematuria, emorragia urogenitale, insufficienza renale acuta

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Ematoma in sede di infusione, Ematoma in sede di puntura, reazioni in sede di infusione, febbre, brividi

Esami diagnostici

Ematocrito diminuito, emoglobina diminuita, enzimi epatici aumentati

Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura

Pseudoaneurisma vascolare

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni di ipersensibilità

Lievi reazioni allergiche con eruzione cutanea, orticaria, broncospasmo, dispnea e ipotensione sono state osservate. Sono stati riportati casi isolati di anafilassi ad esito fatale.

Reazioni all'infusione

Febbre e brividi sono stati segnalati occasionalmente in pazienti che ricevono urochinasi, attribuibili alla formazione di prodotti secondari di scissione dei coaguli di fibrina. Il trattamento sintomatico è di solito sufficiente alleviare il disagio causato dalla febbre indotta da urochinasi; tuttavia, l'acido acetilsalicilico non dovrebbe essere usato.

Altri eventi avversi

Sono stati segnalati fenomeni embolici acuti. In tali casi è indicata la prosecuzione del trattamento con urochinasi in quanto può essere risolutivo. Moderate diminuzioni dell'ematocrito non accompagnate da sanguinamento clinicamente rilevabile sono state osservate in alcuni casi di trattamento di embolia polmonare.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, deve essere avviato un appropriato trattamento di supporto in base a quanto indicato dalle condizioni cliniche del paziente, tenuto conto che il sovradosaggio può determinare gravi fenomeni emorragici. In generale è sufficiente interrompere l'infusione per arrestare il sanguinamento. Se necessario, si possono somministrare antifibrinolitici naturali come l'aprotinina, o sintetici come l'acido epsilon aminocaproico (EACA). Nei casi di grave carenza dei fattori della coagulazione, è opportuno somministrare fibrinogeno umano oppure la frazione plasmatica I o plasma intero. Evitare la somministrazione di destrani per la correzione della deplezione di volume ematico (paragrafo 4.5).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Codice ATC: B01AD04

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antitrombotici, enzimi.

L'urochinasi è un enzima estratto dall'urina umana, che si presenta in due forme di peso molecolare rispettivamente 54.000 e 33.000 daltons. L'urochinasi è capace di attivare fisiologicamente il plasminogeno ematico trasformandolo in plasmina, enzima specifico in grado di lisare i coaguli di fibrina.

La principale attività farmacologica dell'urochinasi è costituita dalla capacità di lisare i trombi: più facilmente quelli recenti che quelli invecchiati; più velocemente i trombi venosi, ricchi di reticoli di fibrina che quelli arteriosi, caratterizzati dalla rapida formazione di aggregati piastrinici su cui si sovrappongono strati successivi di elementi figurati ematici e fibrina. Tuttavia, anche l'azione litica sui trombi arteriosi è efficace, specie se l'urochinasi viene iniettata in situ.

L'attività fibrinolitica dell'urochinasi viene determinata quantitativamente in riferimento a preparazioni standard (Standard di riferimento O.M.S.) e viene espressa in unità internazionali U.I.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nell'uomo l'urochinasi possiede una emivita di 9-16 minuti, diversa a seconda delle modalità di somministrazione. È significativamente più lunga quando viene somministrata per infusione (16,1 minuti) che in seguito ad iniezione endovenosa singola (9,3 minuti).

Nel sangue l'urochinasi iniettata appare sotto forma sia libera che legata a proteine ematiche. Col passare del tempo compaiono metaboliti a basso peso molecolare. L'escrezione di urochinasi avviene prevalentemente con le urine e la bile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'urochinasi è priva di antigenicità in quanto trattasi di proteina di origine umana e nella pratica clinica, rispetto ad altri agenti fibrinolitici di origine batterica (streptochinasi), presenta molteplici vantaggi:

- a) può essere somministrata a dosi standardizzate e la sua efficacia è costante anche in trattamenti ripetuti in quanto non risultano naturalmente presenti né si formano anticorpi neutralizzanti;
- b) ha il vantaggio di provocare più raramente complicazioni di tipo emorragico poiché presenta un'attività fibrinolitica meno intensa;
- c) provoca raramente reazioni allergiche.

L'urochinasì è caratterizzata da elevata tollerabilità e da irrilevante tossicità. Nelle prove di tossicità acuta a dosi di 3.000.000 U.I./Kg nel ratto non si sono rilevati decessi negli animali trattati e non si sono riscontrate alterazioni microscopiche di rilievo nei vari tessuti esaminati. Nelle prove di tossicità subacuta a dosi di 350.000 U.I./Kg per sette giorni nel ratto non si sono rilevati effetti tossici macroscopici e l'esame istologico dei principali organi ha escluso alterazioni o lesioni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni flaconcino di polvere per soluzione iniettabile contiene: mannite, disodio edetato, sodio fosfato. Una fiala solvente contiene: sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

GENKINASE deve essere ricostituito solo con l'allegata fiala solvente o comunque con soluzione fisiologica o glucosata al 5% senza conservanti.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Il medicinale deve essere conservato a temperatura non superiore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione. Se non utilizzato immediatamente, le condizioni e il periodo di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore. La stabilità chimica e fisica del medicinale dopo ricostituzione è stata dimostrata per 48 ore tra +2°C e +8°C e per 2 ore per il prodotto conservato alla luce a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il flaconcino contenente la polvere per soluzione iniettabile è di vetro neutro incolore tipo I (borosilicato) da 8 ml chiuso mediante tappo in gomma butile e capsula di alluminio con sigillatura flip-off.

La fiala per il solvente è a punta chiusa in vetro neutro incolore.

Il confezionamento consiste in una scatola contenente un flaconcino di liofilizzato e una fiala di solvente.

GENKINASE 100.000 U.I.: 1 flaconcino polvere +1 fiala solvente da 2 ml

GENKINASE 250.000 U.I.: 1 flaconcino polvere +1 fiala solvente da 5 ml

GENKINASE 500.000 U.I.: 1 flaconcino polvere +1 fiala solvente da 5 ml

GENKINASE 1.000.000 U.I.: 1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente da 5 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. Via Pavia, 6 - 20136 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GENKINASE 100.000 U.I.

A.I.C. n. 035639018

GENKINASE 250.000 U.I.

A.I.C. n. 035639020

GENKINASE 500.000 U.I.

A.I.C. n. 035639032

GENKINASE 1.000.000 U.I.

A.I.C. n. 035639044

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

3 Settembre 2012 / 3 Settembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco