

DATUM VAN DE LAATSTE REVISIE VAN DE BIJSLUTTER
November 2000

DENOMINATION

UROKINASE CHOAY

Urokinase 100.000 U.I.
Urokinase 300.000 U.I.

COMPOSITION

- UROKINASE CHOAY 100.000 U.I.**
Flacon : Urokinase 100.000 U.I. - Mannitol
Solvant : Natr. dihydrogenophosphas dihydric. - Dinatr. phosphas dodecahydric. - Natr. chlorid. - Aqua ad inject. qsp 5 ml.
- UROKINASE CHOAY 300.000 U.I.**
Flacon : Urokinase 300.000 U.I. - Mannitol
Solvant : Natr. dihydrogenophosphas dihydric. - Dinatr. phosphas dodecahydric. - Natr. chlorid. - Aqua ad inject. qsp 10 ml.

FORME PHARMACEUTIQUE ET AUTRES PRESENTATIONS

Solution injectable pour perfusion par voie I.V.

Boîte de 1 flacon et 1 ampoule de solvant :

- UROKINASE CHOAY 100.000 UI** : flacon de 5 ml de volume utile contenant 100.000 UI d'urokinase lyophilisée et ampoule de solvant de 5 ml.
- UROKINASE CHOAY 300.000 UI** : flacon de 10 ml de volume utile contenant 300.000 UI d'urokinase lyophilisée et ampoule de solvant de 10 ml.

Délivrance sur prescription médicale.

GROUPE PHARMACOTHERAPEUTIQUE

Thrombolytique

TITULAIRE D'ENREGISTREMENT ET DISTRIBUTEUR

BOURNONVILLE PHARMAS.A.
Avenue de l'Industrie 11 - 1420 Braine-l'Alleud

FABRICANT

SANOFI WINTHROPINDUSTRIE, France
Lyophilisat : Notre-Dame de Bondeville
Solvant : Ambarès

INDIQUE DANS

- Infarctus du myocarde** transmural lorsque le traitement thrombolytique peut être entrepris dans les six premières heures après le début des symp

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS OU DES ALIMENTS

- L'association d'une héparinothérapie implique que soient prises en considération les contre-indications et précautions d'emploi spécifiques de cet anticoagulant. La surveillance du traitement repose sur le temps de thrombine et le taux de fibrinogène entre la 6^e et la 12^e heure, puis toutes les 8 à 12 heures. En cas de posologie modérée, ces tests ne seront pas modifiés. Proscrire les injections intramusculaires et intra-artérielles au cours du traitement.
- Incompatibilités majeures
L'Urokinase ne devra pas être mélangée à des médicaments contenant les substances suivantes :
 - de l'acide epsilon-aminocaproïque,
 - de l'acide tranexamique,
 - de l'aprotinine,
 - de la bromphéniramine,
 - de la dexaméthasone,
 - de l'isoprénaline,
 - de la prométhazine.L'activité de Urokinase peut être diminuée par introduction, dans des solutés pour perfusion renfermant du chlorure de potassium ou par association à des solutés injectables, de *céfalotine sodique* ou d'*alphanatoprophérol* (vitamine E).
 - Les antiagrégants et les anticoagulants oraux augmentent le risque d'hémorragies.

UTILISATION EN CAS DE GROSSESSE ET D'ALLAITEMENT

L'Urokinase Choay ne peut pas être utilisée pendant la grossesse à cause du risque d'hémorragies foetales et pendant les dix premiers jours du post-partum.

L'administration d'urokinase lors de la période d'allaitement doit être évitée.

COMMENT L'UTILISER ET EN QUELLE QUANTITE

- Infarctus du myocarde**
Un bolus de 750.000 U.I. durant 10 minutes, suivi d'une perfusion de 1.500.000 U.I. pendant 45 minutes.
- Embolie pulmonaire**
Un bolus de 4.400 U.I./kg durant 10 minutes, suivi de 4.400 U.I./kg/heure pendant 12 à 24 heures.
- Thrombose veineuse profonde récente**
2.000 U.I./kg/heure à 4.400 U.I./kg/heure pendant 1 à 3 jours, après une dose d'attaque de 2.000 U.I. à 4.400 U.I. durant 10 à 20 minutes.
- Thrombo-embolie artérielle aiguë**
2.000 U.I./kg/heure à 4.400 U.I./kg/heure pendant 1 à 3 jours, après une dose d'attaque de 2.000 U.I. à 4.400 U.I. durant 10 à 20 minutes.
- Thrombolyse artérielle par cathétérisme**
1.000 à 4.000 U.I./kg/heure, jusqu'à recanalisation, pendant maximum 24 heures.

- La solution peut être mélangée (après dissolution préalable et obligatoire dans le solvant prévu à cet effet) avec les substrats pour perfusion usuels dont le pH ne dépasse pas 7,2 (solutions physiologiques, glucosées ou mixtes).

- S'il n'existe pas de contre-indications à l'administration d'héparine, une héparinothérapie est ensuite à instituer. Sa surveillance sera faite d'après les tests habituels de coagulation globale.

- Les posologies susmentionnées imposent une surveillance biologique pour apprécier l'activité protéolytique du traitement sur les facteurs de la coagulation (fibrinogène en particulier) et sa conséquence sur l'état de la coagulation globale.

L'héparinothérapie associée devra tenir compte de la dépression de la coagulabilité entraînée par l'état protéolytique général et des produits de dégradation de la fibrine.

VOIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Solution injectable pour perfusion par voie I.V.

MESURES EN CAS D'UTILISATION DE TROP FORTES DOSES

En cas de surdosage éventuel en urokinase, le traitement approprié consiste en l'administration de sang frais ou de plasma frais.

Les anti-fibrinolytiques du type acide aminocaproïque ou tranexamique peuvent ensuite être utilisés si l'hémorragie n'a pu être jugulée.

EFFETS NON DESIREUX

Quelques rares cas de réactions fébriles dans les 5 à 8 heures qui suivent l'instauration du traitement sans qu'on ait pu cependant établir de relation de cause à effet avec le traitement instauré. La fièvre disparaît en général spontanément. Hémorragies à l'endroit de l'injection ou dans le territoire de l'opération. On a signalé quelques cas d'allergies, par exemple bronchospasmes et exanthèmes cutanés. La constatation de réactions allergiques doit entraîner la suspension du traitement et sa réinstauration ultérieure. Il sera mis en route un traitement symptomatique et, le cas échéant, une corticothérapie suivant les normes habituellement employées dans les cas d'accidents allergiques aigus.

Lors de l'apparition d'une réaction anaphylactique sévère, suite à la contre-indication des injections intramusculaires, l'administration d'épinéphrine doit être lente et sous contrôle monitoring strict. La dose d'épinéphrine est :

- pour les adultes : 0,5 ml d'une solution aqueuse 1/1.000 (1 mg/ml) I.V.
- pour les enfants : 0,01 ml/kg d'une solution aqueuse 1/1.000 (1 mg/ml) I.V.

Si aucune amélioration ne survient après 5 minutes, une deuxième dose peut être administrée.

L'injection intraveineuse d'un glucocorticoïde, par exemple l'hydrocortisone 250mg ou la méthylprednisolone 125 mg réduit la durée de la réaction anaphylactique.

Le risque de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclu lors de l'administration de médicaments extraits de l'urine humaine. Ceci est également d'application pour les agents pathogènes inconnus à ce jour. Cependant, le risque est limité par le procédé d'extraction/purification qui comprend des étapes d'élimination et d'inactivation virales. La capacité fut validée au moyen de modèles viraux ; en particulier le VIH, le virus de l'hépatite et le papillomavirus. Aucun cas de contamination virale n'a été signalé lors de l'administration d'urokinase extraite de l'urine humaine.

CONSERVATION

1. **Infarctus du myocarde** transmural lorsque le traitement thrombolytique peut être entrepris dans les six premières heures après le début des symptômes ou éventuellement dans les 24 heures après infarctus entéroseptal étendu ou compliqué.
2. **Embolie pulmonaire** étendue et aiguë accompagnée de décompensation cardiaque droite et d'hypotension, surtout chez des malades souffrant d'une pathologie cardiaque et respiratoire sous-jacente.
3. **Thrombose veineuse profonde récente (veine poplitée ou veine plus proximale)** dont les symptômes se sont manifestés moins de 5 jours avant le début du traitement thrombolytique.
4. **Thrombo-embolie artérielle aiguë de moins de 72 heures** lorsqu'une intervention chirurgicale n'est pas indiquée.
5. **Thrombolysse artérielle par cathétérisme**, administration in situ au niveau d'un thrombus artériel périphérique ou d'une transplantation ou greffe de vaisseau.

CAS OU L'USAGE DU MEDICAMENT DOIT ETRE EVITE

Le traitement thrombolytique pouvant augmenter le risque d'hémorragies, l'Urokinase Choay est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- Pendant les 10 premiers jours suivant une opération chirurgicale ; en cas de biopsie hépatique ou rénale, de ponction lombaire, de thoracocentèse ou paracentèse; il faut considérer des plaies importantes et multiples comme des procédures chirurgicales.
- Pendant les 10 premiers jours suivant la mise en oeuvre d'une méthode de diagnostic intra-artérielle ou la ponction d'une artère importante telle que l'artère fémorale ou l'artère carotide.
- Plaie ulcéreuse.
- Intervention récente avec possibilité de lésions internes, par exemple après réanimation cardio-pulmonaire.
- Tumeurs viscérales ou intra-crâniennes.
- Colite ulcéreuse, diverticulite et autres syndromes latents du tractus gastro-intestinal ou génito-urinaire.
- Hypertension artérielle sévère.
- Insuffisance rénale ou hépatique aiguë ou chronique.
- Etats d'hypocoagulabilité incontrôlée, y compris les cas dus à une déficience d'un facteur de coagulation, une thrombocytopénie, une fibrinolyse spontanée ou d'autres troubles hémorragiques ou accompagnés de purpura.
- Affections cavitaires pulmonaires chroniques, par exemple tuberculose.
- Endocardite bactérienne subaiguë ou affection valvulaire rhumatismale.
- Embolie cérébrale récente, thrombose ou hémorragie ; en effet, le traitement à l'Urokinase Choay est contre-indiqué pendant au moins deux mois après embolie cérébrale, thrombose ou hémorragie, étant donné que chez les patients souffrant d'infarctus cérébral, le risque d'une hémorragie dans le tissu infarcté persiste.
- Rétinopathie diabétique ou hémorragique.
- Chirurgie intracrânienne ou intraméullaire durant les 6 mois précédents.
- Injection intramusculaire dans les 2 jours qui précèdent.
- Intervention chirurgicale lourde durant les 3 mois précédents.
- Grossesse et accouchement récent.
- Hypersensibilité au produit.
- Toute autre situation avec un risque significatif d'hémorragie ou dans laquelle elle peut difficilement être enrayée en raison de sa localisation.

Il faut évaluer soigneusement, dans chaque cas, le risque d'hémorragie vis-à-vis des résultats favorables escomptés du traitement à l'Urokinase Choay et il faut comparer les risques et avantages liés à l'emploi de l'Urokinase Choay avec les risques et avantages associés avec d'autres formes de traitement.

PRECAUTIONS PARTICULIERES

Prescrire toute ponction artérielle et toute injection I.M.

Les hémorragies représentent le plus grand risque d'un traitement par urokinase. Pour assurer la prévention d'hémorragies et d'hématomes au niveau de l'injection, il faut éviter de procéder à des injections intramusculaires. On administrera d'autres médicaments soit par voie orale soit par voie intraveineuse.

Pendant l'administration de l'Urokinase Choay, les taux de fibrinogène, plasminogène, des facteurs Vet VIII dans le sang diminuent. Simultanément, les produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène augmentent. La modification d'un de ces paramètres peut confirmer l'existence d'un état lytique. Cependant, on ne peut pas se baser sur ces résultats expérimentaux pour adapter la posologie.

Après suspension du traitement à l'Urokinase Choay, il est recommandé d'administrer un traitement à l'héparine. Le traitement héparinique ne devrait pas être commencé tant que le taux de fibrinogène est inférieur à 1 g/l et que le TCK (APTT) du patient est supérieur à une fois et demi le temps témoin.

INCOMPATIBILITES

Incompatibilités in vitro : acide epsilon-aminocaproïque, acide tranexamique, aprotinine, maléate de bromphéniramine, isoprénaline, prométhazine, dexaméthasone. Ces médicaments ne peuvent donc pas être mélangés avec une solution d'urokinase.

Voir également la rubrique " Interactions avec d'autres médicaments ou des aliments ".

phylactique.

Le risque de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclu lors de l'administration de médicaments extraits de l'urine humaine. Ceci est également d'application pour les agents pathogènes inconnus à ce jour. Cependant, le risque est limité par le procédé d'extraction/purification qui comprend des étapes d'élimination et d'inactivation virales. La capacité fut validée au moyen de modèles viraux ; en particulier le VIH, le virus de l'herpès et le papillomavirus. Aucun cas de contamination virale n'a été signalé lors de l'administration d'urokinase extraite de l'urine humaine.

CONSERVATION

Au réfrigérateur (de + 2 °C à + 8 °C).

Stabilité :

1) *Réceptif intact*

Pour la date de péremption, se référer au sigle EX de l'emballage mentionnant le mois et l'année de péremption. La date de péremption est toujours le 1er jour du mois précis. Ne pas dépasser cette date.

2) *Préparation reconstituée / Préparation reconstituée et incorporée dans le liquide de perfusion*

Maximum 8 heures à température ambiante (+ 25 °C).

FABRICANT

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, France
Lyophilisat : Notre-Dame de Bondeville
Solvant : Ambarés

INDIQUE DANS