

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER

### Midazolam Hikma 1 mg/ml, oplossing voor injectie / infusie Midazolam Hikma 5 mg/ml, oplossing voor injectie / infusie

Midazolam

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter:**

1. Wat is Midazolam Hikma en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?
2. Wat u moet weten voordat u dit medicijn krijgt
3. Hoe krijgt u dit medicijn?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit medicijn?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

## **1. WAT IS MIDAZOLAM HIKMA EN WAARVOOR WORDT DIT MEDICIJN GEBRUIKT?**

Midazolam Hikma behoort tot een groep geneesmiddelen bekend onder de naam benzodiazepinen. Dit middel geeft u snel een gevoel van slaperigheid of maakt dat u gaat slapen. Tevens maakt het u kalm en ontspant het uw spieren.

#### **Dit middel wordt gebruikt bij volwassenen:**

- Als algemene verdoving om in slaap te brengen of in slaap te houden.

#### **Dit middel wordt tevens gebruikt bij volwassenen en kinderen:**

- om een gevoel van kalmte en slaperigheid te geven op de intensive care. Dit wordt ook wel 'sedatie' genoemd.
- voorafgaand en tijdens een medisch onderzoek of een procedure waarbij men wakker blijft. Het geeft een kalm en slaperig gevoel. Dit wordt ook wel 'bewustzijnsverlaging' genoemd ('conscious sedation').
- om een kalm en slaperig gevoel te geven voordat verdoving (anesthesie) wordt gegeven.

## **2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U DIT MIDDEL KRIJGT**

#### **U mag dit middel niet krijgen als:**

- U allergisch bent voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor andere geneesmiddelen uit de groep benzodiazepinen, zoals diazepam of nitrazepam.
- U heeft ernstige ademhalingsproblemen en dit middel zal aan u gegeven worden voor verlaging van het bewustzijn ('conscious sedation').

U mag dit middel niet krijgen wanneer één van de bovengenoemde situaties op u van toepassing is. Wanneer u hier niet zeker over bent, bespreek dit dan met uw arts of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel krijgt.

#### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt:

- wanneer u ouder dan 60 jaar bent.
- wanneer u een chronische aandoening heeft, zoals ademhalingsproblemen, nier-, lever- of

hartaandoeningen.

- wanneer u een aandoening heeft die u een gevoel geeft van zwakte, uitgeputheid en het gevoel dat u een tekort aan energie heeft.
- wanneer u een aandoening heeft, genaamd myasthenia gravis, waarbij uw spieren zwak zijn.
- Wanneer u een aandoening heeft, waarbij uw ademhaling stopt terwijl u slaapt (slaapapneusyndroom)
- wanneer u ooit alcoholproblemen heeft gehad.
- wanneer u ooit drugsproblemen heeft gehad.

Wanneer een van de bovengenoemde situaties op u van toepassing is of als u hier niet zeker over bent, bespreek dit dan met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt.

### **Kinderen**

- bespreek het met uw arts of verpleegkundige wanneer één van de bovengenoemde situaties van toepassing is op uw kind.
- het is van belang dat u uw arts of verpleegkundige op de hoogte brengt wanneer uw kind hart- of ademhalingsproblemen heeft.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Midazolam Hikma nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen en voor plantaardige geneesmiddelen. De reden is dat dit middel invloed kan hebben op de wijze waarop andere geneesmiddelen werken. Tevens kunnen andere geneesmiddelen het effect van Midazolam Hikma beïnvloeden.

Vertel het uw arts of verpleegkundige met name indien u één van de volgende geneesmiddelen inneemt:

- Geneesmiddelen bij neerslachtigheid (antidepressiva).
- Hypnotica (om u te helpen te slapen).
- Sedativa (kalmerende middelen)
- Tranquillizers (tegen angst of om u te helpen te slapen).
- Carbamazepine of fenytoïne (deze kunnen gegeven worden bij stuiptrekkingen of toevallen)
- Rifampicine (bij tuberculose).
- Geneesmiddelen voor HIV en hepatitis C (leverontsteking), genaamd 'protease remmers' (zoals saquinavir, boceprevir, telaprevir).
- Antibiotica uit de groep macroliden (zoals erytromycine of claritromycine).
- Geneesmiddelen ter behandeling van schimmelinfecties (zoals ketoconazol, voriconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol).
- Sterke pijnstillers. .
- Atorvastatine (bij hoog cholesterolgehalte)
- Antihistaminica (bij allergische reacties).
- Sint Janskruid (een plantaardig geneesmiddel bij depressie).
- Geneesmiddelen bij hoge bloeddruk genaamd 'calciumkanaalblokkers' (zoals diltiazem).

Wanneer u een van bovengenoemde geneesmiddelen gebruikt (of u bent er niet zeker van), bespreek dit dan met uw arts of verpleegkundige voordat dit middel aan u gegeven wordt.

Gelijktijdig gebruik van Midazolam Hikma en opioïden (sterke pijnstillers, geneesmiddelen voor vervangingsbehandelingen en sommige hoestmedicijnen) verhoogt het risico op slaperigheid, ademhalingsproblemen (ademhalingsdepressie), coma en kan levensbedreigend zijn. Om deze redenen dient gelijktijdig gebruik alleen te worden overwogen wanneer andere behandelingsopties niet mogelijk zijn.

Wanneer uw arts echter Midazolam Hikma samen met opioïden voorschrijft, dient de dosis en duur van de gelijktijdige behandeling te worden beperkt door uw arts.

Informeer uw arts over alle opioïde geneesmiddelen die u gebruikt, en volg de dosisaanbeveling van uw arts nauwgezet op. Het is wellicht nuttig uw vrienden en familie op te hoogte te brengen van de bovengenoemde tekenen en symptomen. Neem contact op met uw arts zodra u deze symptomen ondervindt.

### **Waarop moet u letten met alcohol?**

Drink geen alcohol nadat dit middel aan u gegeven is. Dit is omdat u hiervan erg slaperig kunt worden en

het problemen met uw ademhaling kan veroorzaken.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Vertel het uw arts voordat dit middel aan u gegeven wordt als u zwanger bent of denkt dat u zwanger bent. Uw arts zal beslissen of dit geneesmiddel voor u geschikt is.
- Nadat dit middel aan u gegeven is, mag u gedurende 24 uur geen borstvoeding geven, omdat dit middel in de moedermelk terecht kan komen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

- Na toediening van dit middel mag u geen voertuig besturen of machines gebruiken totdat uw arts heeft gezegd dat dit mag. Dit is omdat dit middel u erg slaperig of vergeetachtig kan maken. Dit kan tevens uw concentratie en coördinatie beïnvloeden. Dit kan uw vermogen om een voertuig te besturen of gereedschap of machines te gebruiken, beïnvloeden.
- Na uw behandeling dient u vergezeld door een volwassene naar huis te gaan. Thuis dient er iemand aanwezig te zijn die voor u kan zorgen.

### **Midazolam Hikma bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. HOE KRIJGT U DIT MIDDEL?**

Dit middel zal u gegeven worden door een arts of verpleegkundige. Dit zal gebeuren in een omgeving waar men u in de gaten kan houden en elke optredende bijwerking behandeld kan worden. Dit zou kunnen plaatsvinden in een ziekenhuis, kliniek of dokterspraktijk. Vooral uw ademhaling, hart en bloedcirculatie zullen gecontroleerd worden.

Dit middel wordt niet aanbevolen voor gebruik bij jonge kinderen en baby's onder de 6 maanden. Wanneer de arts echter van mening is dat dit noodzakelijk is, dan kan het gegeven worden aan een jong kind of baby onder de 6 maanden wanneer het op de intensive care is opgenomen.

### **Wijze waarop dit middel aan u gegeven zal worden**

Dit middel zal op één van de volgende manieren aan u gegeven worden:

- Door een langzame injectie in een ader (intraveneuze injectie)
- Via een infusie in één van uw aderen (intraveneus infuus)
- Door injectie in een spier (intramusculaire injectie)
- Via de endeldarm (rectaal)

### **Hoeveel van dit middel u gegeven zal worden**

De dosering van dit middel varieert per patiënt. De arts zal bepalen hoeveel u zult krijgen. Dit is afhankelijk van uw leeftijd, gewicht en algemene gezondheidstoestand. Het is ook afhankelijk van het soort behandeling waarvoor het geneesmiddel u gegeven wordt, hoe u reageert op de behandeling en of u op hetzelfde moment ook andere geneesmiddelen zult krijgen.

### **Nadat dit middel aan u gegeven is**

Na uw behandeling, dient u vergezeld door een volwassene naar huis te gaan. Thuis dient er iemand te zijn die in staat is om voor u te zorgen. De reden hiervoor is dat dit middel u een slaperig of vergeetachtig gevoel kan geven. Het kan ook uw concentratie en coördinatie beïnvloeden.

Wanneer dit middel voor een lange tijd wordt gegeven, zoals op een intensive care, kan uw lichaam gewend raken aan het geneesmiddel. Dit kan betekenen dat het minder goed werkzaam kan zijn (zie volgende pagina).

### **Heeft u te veel van dit middel gekregen?**

Het geneesmiddel zal u gegeven worden door een arts of verpleegkundige. Dit betekent dat het onwaarschijnlijk is dat er teveel aan u gegeven zal worden. Als u per ongeluk toch teveel wordt gegeven,

kunt u het volgende opmerken:

- Een slaperig gevoel en verlies van coördinatie en reflexen
- Problemen met spreken en ongewone oogbewegingen
- Lage bloeddruk. Dit kan duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd geven.
- Vertraging en ophouden van de ademhaling of hartslag en verlies van bewustzijn (coma).

### **Langdurig gebruik van dit middel voor sedatie op de intensive care**

Wanneer dit middel u langdurig gegeven wordt, kan het volgende optreden:

- Het kan minder werkzaam worden.
- U kunt afhankelijk worden van het geneesmiddel en ontwenningsverschijnselen krijgen wanneer u het middel niet meer krijgt (zie 'Stoppen met Dit middel' hieronder)

### **Als u stopt met het gebruik van dit medicijn**

Wanneer dit middel voor een lange tijd gegeven is, zoals op een intensive care, kunt u ontwenningsverschijnselen krijgen wanneer het geneesmiddel u niet meer gegeven wordt. Waaronder:

- Stemningswisselingen
- Stuiptrekkingen (convulsies)
- Hoofdpijn
- Diarree
- Spierpijn
- Problemen met slapen (insomnia)
- Gevoel van erge onrust (angstig zijn), gespannenheid, rusteloosheid, verward of slecht gehumeurd (snel geïrriteerd)
- Zien en mogelijk horen van dingen die er niet echt zijn (hallucinaties)

Uw arts zal geleidelijk uw dosering verlagen. Dit zal helpen voorkomen dat ontwenningsverschijnselen bij u optreden.

## **4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen kunnen optreden bij dit geneesmiddel, maar de frequentie is niet bekend en kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens.

**Stop met het gebruik van dit middel en ga direct naar een arts wanneer u één van de volgende bijwerkingen ervaart. Deze kunnen levensbedreigend zijn, mogelijk heeft u dringend een medische behandeling nodig:**

- Een ernstige allergische reactie (anafylactische shock). De symptomen kunnen bestaan uit plotselinge huiduitslag, uitslag met bulten (galbulten) en zwelling van het gezicht, lippen, tong of andere delen van het lichaam. Tevens kunnen kortademigheid, piepende ademhaling en ademhalingsproblemen, of een bleke huid, een zwakke en snelle hartslag, of een gevoel van verlies van bewustzijn kunnen ook optreden. Daarnaast kunt u last krijgen van pijn op de borst, die een teken kan zijn van een mogelijk ernstige allergische reactie die het Kounis-syndroom wordt genoemd.
- Hartaanval (hartstilstand). Pijn op de borst kan één van de symptomen zijn.
- Ademhalingsproblemen, soms kan hierdoor de ademhaling stoppen.
- Spierkramp rond het strottenhoofd, met verstikking als gevolg.

Levensbedreigende bijwerkingen zijn meer waarschijnlijk bij volwassenen boven de 60 jaar, en bij mensen die al problemen hebben met de ademhaling of het hart. Deze bijwerkingen zijn ook meer waarschijnlijk wanneer de injectie te snel wordt gegeven of wanneer een hoge dosis wordt gegeven.

### **Andere mogelijke bijwerkingen**

#### **Zenuwstelsel- en psychische aandoeningen**

- Verminderde alertheid
- Verwardheid
- Erg blij gevoel of opgewondenheid (euforie)
- Veranderingen van libido (u krijgt meer of minder zin in seks)
- Moeheid, slaperigheid of aanhoudende verdoving

- Zien en mogelijk horen van dingen die er niet echt zijn (hallucinaties)
- Bewustzijnsstoornissen (delirium)
- Hoofdpijn
- Duizeligheid
- Moeite met spiercoördinatie
- Stuiptrekkingen (convulsies) bij te vroeg en pasgeboren baby's
- Tijdelijk geheugenverlies. De duur hiervan is afhankelijk van de hoeveelheid van dit middel die u gekregen heeft. In zeer zeldzame gevallen hield dit langdurig aan
- Gevoel van onrust, rusteloosheid, boosheid of agressie. U kunt ook spierkrampen ervaren of het trillen van uw spieren zonder hierover controle te hebben (tremoren). Deze effecten zijn meer waarschijnlijk wanneer u een hoge dosis van dit middel heeft gekregen of wanneer het te snel is toegediend. Het is tevens meer waarschijnlijk bij kinderen en oudere mensen.

### **Hartaandoeningen**

- Flauwvallen
- Langzame hartslag
- Roodheid van gezicht en nek (flushing)
- Lage bloeddruk. Dit kan duizeligheid en een licht gevoel in het hoofd geven

### **Ademhalingsstelselaandoeningen**

- De hik
- Kortademigheid

### **Maagdarmstelselaandoeningen**

- Droge mond
- Verstopping
- Misselijkheid of braken

### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

- Jeuk
- Huiduitslag, waaronder uitslag met bulten (galbulten)
- Roodheid, pijn, bloedstolsels of zwelling van de huid op de injectieplaats

### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

- Allergische reacties waaronder huiduitslag en piepende ademhaling
- Zwelling van de huid/slijmvlies (angio-oedeem)
- Het risico op vallen en fracturen is groter bij patiënten die gelijktijdig sedativa nemen (inclusief alcoholische dranken).
- Ontwenningverschijnselen (zie 'Als u stopt met het gebruik van dit middel' in rubriek 3 hierboven).
- Drugsmisbruik

### **Ouderen**

- Ouderen die een geneesmiddel gebruiken uit de benzodiazepinegroep, zoals midazolam, hebben een hoger risico op vallen en botbreuken.
- Levensbedreigende bijwerkingen zijn waarschijnlijker bij volwassenen boven de 60 jaar.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?**

- Uw arts of apotheker is verantwoordelijk voor het bewaren van dit middel. Deze is tevens verantwoordelijk voor het correct vernietigen van ongebruikt geneesmiddel.
- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking na "EXP:". De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum. Gebruik dit geneesmiddel niet als het kleine glazen flesje (ampul/injectieflacon) of de verpakking is beschadigd.
- De ampullen/injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
- Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

## 6. INHOUD VAN DE VERPAKKING EN OVERIGE INFORMATIE

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

Midazolam Hikma 1 mg/ml:

De werkzame stof in dit middel is midazolam (als midazolamhydrochloride). Elke ml Midazolam Hikma 1 mg/ml vloeistof bevat 1 mg midazolam (als midazolam hydrochloride).

Midazolam Hikma 5 mg/ml:

De werkzame stof in dit middel is midazolam (als midazolamhydrochloride). Elke ml Midazolam Hikma 5 mg/ml vloeistof bevat 5 mg midazolam (als midazolam hydrochloride).

De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, zoutzuur en water voor injecties.

### Hoe ziet Midazolam Hikma eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dit middel is verpakt in een kleurloze glazen ampul/injectieflacon (klein flesje). Het is een heldere, kleurloze vloeistof (oplossing voor injectie / infusie).

De volgende verpakkingsgrootten zijn beschikbaar voor Midazolam Hikma 1 mg/ml, oplossing voor injectie / infusie:

- 2 ml, 5 ml, 10 ml glazen ampul: verpakking van 5, 10, 25, 50 of 100 stuks
- 50 ml glazen injectieflacon afgesloten met een broombutyl rubberen stop: verpakking van 1, 5 of 10 stuks

De volgende verpakkingsgrootten zijn beschikbaar voor Midazolam Hikma 5 mg/ml, oplossing voor injectie / infusie:

- 1 ml, 2 ml, 3 ml, 5 ml, 10 ml, 18 ml glazen ampul: verpakking van 5, 10, 25, 50 of 100 stuks

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Hikma Farmacêutica, Lda.  
Estrada do Rio da Mó, n° 8, 8A e 8B  
2705-906 Terrugem SNT  
Portugal

### Fabrikant

Siegfried Hameln GmbH  
Langes Feld 13  
31789 Hameln  
Duitsland

HBM Pharma s.r.o  
Sklabinská 30  
03680 Martin  
Slowakije

hameln rds s.r.o.  
Horná 36  
900 01 Modra  
Slowakije

In het register ingeschreven onder:

RVG 22582 [Midazolam Hikma 1 mg/ml]

RVG 22584 [Midazolam Hikma 5 mg/ml]

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Italië	Midazolam-hameln 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione
Nederland	Midazolam Hikma 1 mg/ml, 5 mg/ml, oplossing voor injectie / infusie
Portugal	Midazolam 1 mg/ml, 5 mg/ml Hameln, solução injectável ou para perfusão

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in juli 2023 .

✂

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

**AANWIJZINGEN VOOR DE BEREIDING VAN:**

### **Midazolam Hikma 1 mg/ml, 5 mg/ml, oplossing voor injectie / infusie**

Dit is een samenvatting van de informatie over de bereiding van Midazolam Hikma 1 mg/ml, 5 mg/ml, oplossing voor injectie / infusie.

Het is van belang dat u deze aanwijzingen in zijn geheel leest voordat u dit product gaat bereiden.

Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken voor volledige recept- en andere informatie.

## **1. PRESENTATIE**

Midazolam Hikma 1 mg/ml is een heldere, kleurloze oplossing in ampullen gemaakt van kleurloos glas met een inhoud van 2 ml, 5 ml of 10 ml en in injectieflacons gemaakt van kleurloos glas met een inhoud van 50 ml.

Midazolam Hikma 5 mg/ml is een heldere, kleurloze oplossing in ampullen gemaakt van kleurloos glas met een inhoud van 1 ml, 2 ml, 3 ml, 5 ml, 10 ml of 18 ml.

## **2. BEREIDING**

### **Instructie voor verdunning**

Dit product mag niet worden verdund met andere oplossingen voor parenteraal gebruik dan hieronder vermeld.

Bij continue intraveneuze infusie, mag midazolam oplossing voor injectie worden verdund in een verhouding van 15 mg midazolam op 100 - 1000 ml met een van de volgende oplossingen voor infusie: 0,9 % NaCl, 5 % en 10 % dextrose en Ringer's oplossing.

Het verdunde product is bij 25 °C fysisch-chemisch stabiel gedurende 3 dagen bij kamertemperatuur. Uit microbiologisch oogpunt dient het product echter meteen na verdunnen te worden gebruikt. Indien dit niet gebeurt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de aan te houden gebruikstermijn en -conditie. Deze dient normalerwijze echter nooit langer te zijn dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gevalideerde aseptische omstandigheden.

### 3. GEVALLEN VAN ONVERENIGBAARHEID

Als het in bedoeling is om midazolam met andere geneesmiddelen te vermengen dan dient de verenigbaarheid voorafgaand aan toediening te worden gecontroleerd.

Midazolam slaat neer in oplossingen die bicarbonaat bevatten. In theorie is de midazolam injectieoplossing waarschijnlijk instabiel in oplossingen met neutrale of basische pH-waarde. Wanneer midazolam wordt vermengd met albumine, natriumamoxicilline, natriumampicilline, bumetamide, natriumfosfaatdexamethason, dimenhydrinaat, natriumfloxacilline, furosemide, natriumhydrocortisonsuccinaat, natriumpentobarbital, perfenazine, prochloorperazine-edysilaat, ranitidine, natriumthiopental of trimethoprim-sulfomethoxazol wordt meteen een witte neerslag gevormd. Met nafcilline-natrium ontstaat onmiddellijk een troebeling en vervolgens een witte neerslag. Met ceftazidim treedt een troebeling op.

Met natriummethotrexaat wordt een gele neerslag gevormd. Met clonidine-hydrochloride ontstaat een oranje verkleuring, en met omeprazol een bruine verkleuring die overgaat in een bruin precipitaat. Met natriumfoscarnet treedt gasvorming op.

Bovendien mag midazolam niet worden vermengd met aciclovir, albumine, alteplase, dinatriumacetazolam, diazepam, enoximon, flecaïnideacetaat, fluorouracil, imipenem, natriummezlocilline, natriumfenobarbital, natriumfenytoïne, kaliumcanrenoaat, natriumsulbactam, theofylline, trometamol en urokinase.