

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rapilylin 10 U Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält 10 U* Reteplase** in 0,56 g Pulver

1 Fertigspritze enthält 10 ml Wasser für Injektionszwecke.

Die rekonstituierte Lösung enthält 1 Einheit Reteplase pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

* Die Wirkstärke von Reteplase wird in Einheiten (U) angegeben unter Bezugnahme auf einen Referenzstandard, der Reteplase-spezifisch und mit den für andere Thrombolytika verwendeten Einheiten nicht vergleichbar ist.

** Rekombinanter Plasminogenaktivator exprimiert in Echerischa coli durch rekombinante DNA Technologie

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Weißes Pulver und klare farblose Flüssigkeit (Wasser für Injektionszwecke).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rapilylin wird zur thrombolytischen Therapie bei Verdacht auf Herzinfarkt mit anhaltender ST-Hebung oder frischem Linksschenkelblock innerhalb von 12 Stunden nach Beginn der Symptome eines akuten Herzinfarkts angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Reteplase sollte so früh wie möglich nach Beginn der Symptome eines akuten Herzinfarktes erfolgen.

Rapilylin sollte nur von Ärzten angewendet werden, die über Erfahrungen mit der Thrombolyse-Therapie und über entsprechende Überwachungseinrichtungen verfügen.

Dosierung

Dosierung von Rapilylin

Rapilylin wird als eine 10-U-Bolus-Dosis verabreicht, gefolgt von einer zweiten 10-U-Bolus-Dosis nach 30 Minuten (Doppelbolus).

Beide Bolus-Gaben werden als langsame intravenöse Injektion innerhalb von zwei Minuten gegeben.

Eine versehentliche paravenöse Injektion ist unbedingt zu vermeiden.

Vor und nach der Therapie mit Rapilylin sollte eine Begleittherapie mit **Heparin und Acetylsalicylsäure** durchgeführt werden, um das Risiko einer Rethrombosierung zu vermindern.

Dosierung von Heparin

Die empfohlene Heparindosis beträgt 5000 I.E. und wird als Bolus-Injektion vor der Reteplase-Therapie verabreicht. Im Anschluss an den zweiten Reteplase-Bolus wird Heparin in einer Dosis von 1000 I.E. pro Stunde infundiert. Heparin sollte über mindestens 24 Stunden, vorzugsweise über 48 bis 72 Stunden, verabreicht werden, wobei aPTT-Werte um das 1,5- bis 2fache des Normwertes anzustreben sind.

Dosierung von Acetylsalicylsäure

Vor der Thrombolyse sollte Acetylsalicylsäure in einer Initialdosis von mindestens 250 mg (250 bis 350 mg) gegeben werden und nachfolgend mindestens bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus 75 bis 150 mg/Tag.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Reteplase liegt in der Durchstechflasche als Trockensubstanz vor. Das Lyophilisat wird mit dem Inhalt der beigegefügtten Fertigspritze gelöst (siehe Abschnitt 6.6).

Rapilylin sollte vorzugsweise durch einen intravenösen Zugang injiziert werden, der nur für die Injektion von Rapilylin zur Verfügung steht. Keine anderen Arzneimittel sollten durch diesen, für Rapilylin vorbehaltenen Zugang injiziert werden, weder gleichzeitig, noch vor oder nach der Injektion von Rapilylin. Dieses trifft für alle Präparate einschließlich Heparin und Acetylsalicylsäure zu, die vor und nach der Anwendung von Rapilylin appliziert werden sollten, um das Risiko einer Rethrombosierung zu vermindern.

Bei Patienten, bei denen der gleiche Zugang genutzt werden muss, muss dieser Zugang (einschließlich Y-Stück) gründlich mit isotonischer Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung vor und nach der Injektion von Rapilylin gespült werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Da eine thrombolytische Therapie das Risiko von Blutungen erhöht, darf Reteplase in folgenden Fällen nicht angewendet werden:

- bekannte hämorrhagische Diathese
- Patienten, die gleichzeitig orale Antikoagulanzen erhalten (z.B. Warfarin)
- intrakranielle Neoplasien, arteriovenöse Missbildungen oder Aneurysmen
- Neoplasie mit erhöhtem Blutungsrisiko
- cerebrovaskuläre Ereignisse in der Anamnese
- kurz zurückliegende (weniger als 10 Tage), länger andauernde, intensive (traumatische) externe Herzmassage
- schwere, nicht kontrollierbare Hypertonie

- aktive peptische Ulcera
- portale Hypertonie (Ösophagus-Varizen)
- schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
- akute Pankreatitis, Perikarditis, bakterielle Endokarditis
- innerhalb von 3 Monaten nach einer schweren Blutung, nach einem schweren Trauma oder einem größeren chirurgischen Eingriff (z.B. koronare Bypass-Operation, intrakranielle oder intraspinale Operationen oder Traumen), Entbindung, Organbiopsie sowie vorausgegangene Punktionen nicht komprimierbarer Gefäße.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Jeder Patient, bei dem eine Behandlung mit Reteplase in Betracht gezogen wird, sollte sorgfältig untersucht werden.

Bezüglich Informationen zu Inkompatibilitäten des Produktes siehe Abschnitt 6.2.

Blutungen

Als häufigste Komplikation unter der Therapie mit Reteplase treten Blutungen auf. In den folgenden Fällen können die Risiken einer Therapie mit Reteplase erhöht sein und müssen daher gegenüber dem zu erwartenden Nutzen abgewogen werden:

- cerebrovaskuläre Erkrankungen
- vorbestehender systolischer Blutdruck über 160 mmHg
- kurz zurückliegende (innerhalb der letzten 10 Tage) gastrointestinale oder urogenitale Blutungen
- hohe Wahrscheinlichkeit eines Thrombus im linken Herzen, z.B. bei Mitralstenose mit Vorhofflimmern
- septische Thrombophlebitis oder okkludierte arteriovenöse Fisteln an stark infizierten Stellen
- Alter über 75 Jahre
- alle weiteren Situationen, in denen Blutungen besonders gefährlich sein könnten oder bei denen Blutungen an einer schwer zugänglichen Stelle entstehen könnten.

Die Blutungsgefahr kann bei gleichzeitiger Therapie mit Heparin erhöht sein. Infolge der fibrinolytischen Wirkung von Reteplase kann es zu Blutungen aus den Punktionsstellen kommen. Deshalb ist bei einer thrombolytischen Therapie auf mögliche Blutungsstellen zu achten (z.B. Katheter, arterielle oder venöse Punktionen, andere Sektions- und Punktionsstellen). Die Verwendung starrer Katheter sowie intramuskuläre Injektionen und vermeidbare Eingriffe am Patienten sollten während der Behandlung mit Reteplase unterbleiben.

Vorsicht ist erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die die Blutgerinnung beeinflussen, wie Heparin, niedermolekulares Heparin, Heparinoide, orale Antikoagulanzen sowie andere Thrombozytenaggregationshemmer als Acetylsalicylsäure, wie Dipyridamol, Ticlopidin, Clopidogrel und Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten.

Sollte eine bedrohliche Blutung, insbesondere eine cerebrale Blutung, auftreten, muss eine gleichzeitig durchgeführte Therapie mit Heparin sofort abgebrochen werden. Auch darf die zweite Bolus-Injektion von Reteplase nicht verabreicht werden, wenn nach der ersten Bolus-Injektion eine schwere Blutung

auftritt. Wegen der relativ kurzen Halbwertszeit von Reteplase ist eine Substitutionstherapie mit Gerinnungsfaktoren im Allgemeinen nicht erforderlich. Die Blutungen können meist durch Abbruch der Thrombolyse- und Antikoagulanzenstherapie, durch Volumenersatz und Kompression des betroffenen Gefäßes beherrscht werden. Tritt die Blutung innerhalb von 4 Stunden nach einer Heparin-Gabe auf, sollte die Gabe von Protamin in Betracht gezogen werden. Erweisen sich diese Maßnahmen als nicht wirksam, kann nach sorgfältiger Abwägung der Einsatz von Transfusionen angezeigt sein. Nach jeder Transfusion von Kryopräzipitat, Fibrinogen, Frischplasma oder Thrombozyten-Konzentraten sollte eine klinische und labormedizinische Beurteilung erfolgen. Mit Kryopräzipitat- oder Fibrinogen-Infusionen sollte ein Fibrinogenspiegel von 1 g/l angestrebt werden.

Für die Anwendung von Reteplase bei Patienten mit einem diastolischen Blutdruck von mehr als 100 mmHg vor Beginn der thrombolytischen Behandlung liegen derzeit unzureichende Daten vor.

Arrhythmien

Im Zusammenhang mit einer Reperfusion durch koronare Thrombolyse kann es zu Arrhythmien kommen. Deshalb wird dringend empfohlen, dass bei einer Therapie mit Reteplase antiarrhythmische Interventionsmöglichkeiten für Bradykardien und/oder ventrikuläre Tachyarrhythmien (z.B. ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern) verfügbar sind.

Wiederholte Anwendung

Da derzeit keine klinischen Daten zur wiederholten Anwendung von Reteplase vorliegen, wird eine wiederholte Anwendung nicht empfohlen. Eine Bildung von Antikörpern gegen das Reteplasemolekül wurde bisher jedoch nicht beobachtet.

Sollte eine anaphylaktoide Reaktion eintreten, ist die Injektion unverzüglich abubrechen und eine entsprechende Therapie einzuleiten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Untersuchungen zu Wechselwirkungen wurden nicht durchgeführt. Retrospektive Analysen klinischer Studien wiesen keine klinisch relevanten Interaktionen zwischen Reteplase und solchen Arzneimitteln, die üblicherweise bei Herzinfarktpatienten eingesetzt werden, auf. Heparin, Vitamin-K-Antagonisten und Arzneimittel, die die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen (z.B. Acetylsalicylsäure, Dipyridamol und Abciximab), können die Blutungsgefahr erhöhen, wenn sie vor, während oder nach einer Therapie mit Reteplase angewendet werden.

Hierauf sollte insbesondere bei niedrigem Plasmafibrinogenspiegel (bis zu ungefähr 2 Tagen nach fibrinolytischer Therapie des akuten Herzinfarkts) geachtet werden.

Bezüglich Informationen zur Inkompatibilität des Produktes siehe Abschnitt 4.2.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Reteplase bei Schwangeren vor. Die einzigen relevanten tierexperimentellen Daten, die zur Verfügung stehen, beziehen sich auf Untersuchungen an Kaninchen. Diese Untersuchungen haben vaginale Blutungen aufgezeigt, die mit Aborten verbunden waren (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Mit Ausnahme von lebensbedrohlichen Situationen darf Rapilysin bei schwangeren Frauen nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Reteplase in die Muttermilch übertritt. Innerhalb der ersten 24 Stunden nach der thrombolytischen Therapie sollte die Muttermilch nicht verwendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In Verbindung mit einer Reteplase Behandlung wurden als häufigste Nebenwirkung Blutungen, vorzugsweise an der Injektionsstelle, berichtet. Es können ebenso lokale Reaktionen an der Injektionsstelle auftreten.

Wie bei anderen Thrombolytika wurde vom Wiederauftreten von Ischämie/Angina, Hypotension und Herzversagen/Lungenödem berichtet, häufig als Folgeerkrankung eines Myokardinfarktes und/oder der Verabreichung von Thrombolytika.

Blutungen

Unter einer Behandlung mit Reteplase treten als häufigste Nebenwirkung Blutungen auf.

Berichte über intrakranielle Blutungen, von denen viele letal verliefen, sind von besonderer Bedeutung.

Bei vorbestehenden systolischen Blutdruckwerten über 160 mmHg wurde ein erhöhtes Risiko für cerebrale Blutungen nach einer thrombolytischen Therapie mit Reteplase gesehen. Das Risiko für intrakranielle Blutungen und letale intrakranielle Blutungen erhöht sich mit zunehmendem Alter. Bluttransfusionen sind nur selten erforderlich. Bei Patienten, bei denen es zu einem Schlaganfall (einschließlich intrakranieller Blutung) oder zu anderen schwerwiegenden Blutungsepisoden gekommen war, wurde nicht selten über Tod oder bleibende Behinderung berichtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der berichteten Nebenwirkungen ist in folgender Tabelle aufgelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis

< 1/100), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

System Organ Class	Frequency	Adverse reactions seen with reteplase
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. allergische Reaktionen) ¹
	Sehr selten	schwerwiegende anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen. ¹
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	cerebrale Blutungen ²
	Sehr selten	Ereignisse, die das Nervensystem betreffen (z.B. epileptische Anfälle, Konvulsionen, Aphasie, Sprachstörungen, Delirium, akutes Hirnsyndrom, Agitiertheit, Verwirrtheit, Depression, Psychose)
Herzerkrankungen³	Sehr häufig	wiederholt auftretende Ischämien/Angina-pectoris-Anfälle, Hypotonie und Herzinsuffizienz/Lungenödem
	Häufig	Arrhythmien (z.B. AV-Block, Vorhofflimmern/-flattern, ventrikuläre Tachykardien/Kammerflimmern, elektromechanische Entkoppelung), Herzstillstand, kardiogener Schock und Reinfarkte
	Gelegentlich	Mitralklappeninsuffizienz, Lungenembolie, andere systemische Embolien/cerebrale Embolien und Ventrikelseptumdefekt.
Gefäßerkrankungen	Häufig	gastrointestinale Blutungen (z.B. Hämatemesis, Melaena), Zahnfleischbluten oder urogenitale Blutungen
	Gelegentlich	Einblutungen ins Perikard, retroperitoneale und cerebrale Blutungen, Nasenbluten, Hämoptyse, Hämorrhagien am Auge und Hautblutungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Blutungen an der Injektionsstelle (z.B. Hämatome), eine lokale Reaktion an der Injektionsstelle, z.B. ein brennendes Gefühl

Verletzungen, Vergiftungen und Folgekomplikationen	Nicht bekannt	Fettembolie, die zu entsprechenden Folgen in den betroffenen Organen führen kann ⁴
---	---------------	---

1. Bezüglich Reteplase gibt es keine Hinweise darauf, dass diese Überempfindlichkeitsreaktionen durch Antikörper vermittelt sind.
2. Ischämische oder hämorrhagische cerebralkardiovaskuläre Ereignisse können hierzu beitragen oder ursächlich verantwortlich sein.
3. Wie bei anderen thrombolytisch wirksamen Substanzen wurde über die folgenden Ereignisse als Folgeerscheinungen eines Herzinfarktes und/oder einer thrombolytischen Behandlung berichtet. Diese kardiovaskulären Ereignisse können lebensbedrohlich sein und zum Tode führen.
4. Dieses Ereignis wurde für die therapeutische Klasse von Thrombolytika gemeldet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung sind ein Abfall des Fibrinogenspiegels und ein erhöhter Verbrauch anderer hämostaseologischer Komponenten (z.B. Gerinnungsfaktor V) und in der Folge ein erhöhtes Blutungsrisiko zu erwarten.

Weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4, Abschnitt Blutungen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotikum, ATC-Code: B01AD07

Wirkmechanismus

Reteplase ist ein rekombinanter Plasminogenaktivator, der die Bildung von Plasmin durch Spaltung von endogenem Plasminogen katalysiert. Zu dieser Plasminogenolyse kommt es bevorzugt in Gegenwart von Fibrin. Plasmin wiederum führt zum Abbau des Fibrins, das die Hauptkomponente der Thrombenmatrix darstellt, und entfaltet so seine thrombolytische Wirkung.

Reteplase (10 + 10 U) führt dosisabhängig zum Abfall der Plasma-Fibrinogenspiegel um etwa 60 bis 80 %. Der Fibrinogenspiegel normalisiert sich innerhalb von 2 Tagen wieder. Wie bei anderen Plasminogenaktivatoren auch, kommt es danach zu einem Rebound-Phänomen, in dessen Verlauf die Fibrinogenspiegel innerhalb von 9 Tagen maximale Werte erreichen und bis zu 18 Tage erhöht bleiben.

Reduzierte Plasmaspiegel von Plasminogen und α_2 -Antiplasmin normalisieren sich innerhalb von 1 bis 3 Tagen. Die Gerinnungsfaktoren V und VIII, α_2 -Makroglobulin und der C1-Esterase-Inhibitor sind nur leicht erniedrigt und normalisieren sich innerhalb von 1 bis 2 Tagen. Die Aktivität des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors-1 (PAI-1) kann auf Werte bis null abfallen, normalisiert sich aber wieder rasch innerhalb von 2 Stunden, wobei es zu einem Rebound-Phänomen kommt. Plasmaspiegel des Prothrombin-aktivierenden Fragments 1 und der Thrombin-Antithrombin-III-Komplexe steigen während der Thrombolyse an, was auf eine Thrombin-Bildung hindeutet, deren klinische Relevanz nicht bekannt ist.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer groß angelegten vergleichenden Mortalitätsstudie (INJECT) mit ca. 6000 Patienten wurde gezeigt, dass Reteplase in signifikanter Weise die Inzidenz von Herzinsuffizienz (sekundäres Wirksamkeitskriterium) reduziert und die Mortalität (primäres Wirksamkeitskriterium) zumindest ebenso stark senkt wie Streptokinase. In zwei klinischen Studien (RAPID I und II), die primär zur Beurteilung der Offenheitsraten der Koronararterien konzipiert waren, kam es unter Reteplase-Therapie zu höheren frühen Offenheitsraten (primäres Wirksamkeitskriterium) sowie zu einer niedrigeren Inzidenz der Herzinsuffizienz (sekundäres Wirksamkeitskriterium) im Vergleich zu Alteplase (3 Stunden und „beschleunigtes“ Dosierungsregime). In einer klinischen Studie mit annähernd 15 000 Patienten (GUSTO III), in der Reteplase mit dem akzelerierten Dosisschema von Alteplase verglichen wurde (2 : 1 Randomisierung Reteplase : Alteplase), fand man keine statistisch unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der 30-Tages-Mortalität als primärem Endpunkt (Reteplase: 7,47; Alteplase: 7,23, $p = 0,61$) oder dem kombinierten Endpunkt aus 30-Tages-Mortalität und nicht tödlichem Schlaganfall mit bleibender Behinderung (Reteplase: 7,89, Alteplase: 7,88, $p = 0,99$). Die Gesamtrate an Schlaganfällen betrug für Reteplase 1,64 % und 1,79 % für Alteplase. In der Reteplase-Gruppe führten 49,4 % dieser Schlaganfälle zum Tod und 27,1 % zu bleibender Behinderung. In der Alteplase-Gruppe führten 33,0 % dieser Schlaganfälle zum Tod und 39,8 % zu bleibender Behinderung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Elimination

Nach intravenöser Bolus-Injektion von 10 + 10 U bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt wird das Reteplase-Antigen mit einer dominanten Halbwertszeit ($t_{1/2\alpha}$) von 18 ± 5 min im Plasma verteilt und mit einer terminalen Halbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) von 5,5 Stunden \pm 12,5 min und einer Clearance-Rate von 121 ± 25 ml/min eliminiert. Die Rate der Plasma-Clearance liegt für die Reteplase-Aktivität bei 283 ± 101 ml/min, woraus eine dominante Halbwertszeit ($t_{1/2\alpha}$) von $14,6 \pm 6,7$ min und eine terminale Halbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) von 1,6 Stunden \pm 39 min resultiert. Im Urin waren nur geringe Mengen Reteplase immunologisch nachweisbar. Genaue Daten über die Haupteliminationswege von Reteplase bei Menschen liegen nicht vor, Auswirkungen einer Leber- oder Niereninsuffizienz auf die Elimination sind nicht bekannt. Untersuchungen an Ratten lassen darauf schließen, dass die aktive Aufnahme und der lysosomale Abbau hauptsächlich in Leber und Niere erfolgen. Zusätzliche Studien an Humanplasma-Proben *in vitro* deuten darauf hin, dass die Komplexbildung mit C1-Inaktivator, α_2 -Antiplasmin und α_2 -Antitrypsin zur Inaktivierung von Reteplase im Plasma beitragen. Der relative Beitrag der Inhibitoren zur Inaktivierung von Reteplase fällt in folgender Reihenfolge ab: C1-Inaktivator > α_2 -Antiplasmin > α_2 -Antitrypsin.

Die Halbwertszeit von Reteplase lag bei Herzinfarkt-Patienten höher als bei gesunden Probanden. Ein zusätzlicher Anstieg der Halbwertszeit der Aktivität bei Herzinfarkt-Patienten mit stark eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion kann nicht ausgeschlossen werden. Klinische Daten zur Pharmakokinetik bei diesen Patienten liegen jedoch nicht vor. Tierexperimentelle Daten zeigen, dass bei stark eingeschränkter Nierenfunktion mit einem deutlichen Anstieg des Serum-Kreatinins und Serum-Harnstoffes eine verlängerte Halbwertszeit von Reteplase zu erwarten ist. Bei mäßig eingeschränkter Nierenfunktion werden die pharmakokinetischen Eigenschaften von Reteplase nicht signifikant verändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur akuten Toxizität wurden an Ratten, Kaninchen und Affen, Studien zur subakuten Toxizität an Ratten, Hunden und Affen durchgeführt. Als führendes akutes Symptom war nach einmaliger Gabe einer hohen Dosis von Reteplase bei Ratten und Kaninchen eine vorübergehende Apathie unmittelbar nach der Injektion festzustellen. Bei Javaneraffen reichte die sedierende Wirkung von leichter Apathie bis hin zur Bewusstlosigkeit, verursacht durch einen reversiblen, dosisabhängigen Blutdruckabfall. An der Injektionsstelle traten verstärkt lokale Blutungen auf.

Studien zur subakuten Toxizität zeigten keine unerwarteten Nebenwirkungen auf. Bei Hunden führte die wiederholte Gabe des Human-Peptids Reteplase zu immunologisch-allergischen Reaktionen. Eine

Genotoxizität von Reteplase konnte mit einer umfassenden Testreihe mit verschiedenen genetischen Endpunkten sowohl *in vitro* als auch *in vivo* ausgeschlossen werden.

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen wurden an Ratten (Fertilitäts- und Embryofetotoxizitätsstudien unter Berücksichtigung des Wurfes) und an Kaninchen (Embryofetotoxizitätsstudie, lediglich Dosisfindung) durchgeführt. Bei Ratten, einer gegenüber den pharmakologischen Effekten von Reteplase unempfindlichen Spezies, wurden keine nachteiligen Effekte auf die Fertilität, die embryofetale Entwicklung und die Neugeborenen festgestellt. Bei Kaninchen wurden vaginale Blutungen und Aborte, die möglicherweise mit einer verlängerten Hämostase verbunden sind, aber keine fetalen Anomalien beobachtet. Prä- und postnatale Toxizitätsstudien wurden mit Reteplase nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Tranexamsäure
Dikaliumhydrogenphosphat
Phosphorsäure
Sucrose
Polysorbat 80

Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel sollte nicht mit Heparin und/oder Acetylsalicylsäure gemischt werden. Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Heparin und RapiLysin sind gemeinsam in einer Lösung inkompatibel. Weitere Inkompatibilitäten können ebenfalls vorhanden sein. Es sollten keine anderen Arzneimittel zu der Injektionslösung gegeben werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit auf der Verkaufspackung:
3 Jahre

Rekonstituiertes Produkt:

Chemische und physikalische Anbruchstabilität ist für 8 Stunden zwischen 2 °C und 30 °C nach Auflösung mit Wasser für Injektionszwecke gezeigt worden. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Falls die Lösung nicht umgehend verwendet wird, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen bis zur Anwendung in der Verantwortlichkeit des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Packung enthält:

2 farblose Durchstechflaschen (Typ I) mit einem (Butyl-)Gummiverschluss und einem Aluminium-Flip-off-Verschluss, die 0,56 mg Pulver enthalten.

2 Glasfertigspritzen (Borosilikatglas, Typ I) zur Einmalanwendung mit einem Brombutyl-Stopfen und einer Brombutyl-Gummikappe, die je 10 ml Lösungsmittel enthalten.

2 Rekonstitutionshilfen

2 Injektionsnadeln 19 G1

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung

Es wurde über die Inkompatibilität einiger Fertigspritzen aus Glas (einschließlich Rapilysin) mit bestimmten Verbindungsstücken ohne Injektionsnadeln berichtet. Deshalb sollte die Kompatibilität der Glasspritze mit dem intravenösen Zugang vor der Anwendung sichergestellt sein. Im Falle einer Inkompatibilität kann ein Adapter verwendet werden, der sofort nach der Verabreichung zusammen mit der Glasspritze entfernt wird.

Unter aseptischen Bedingungen arbeiten!

1. Entfernen Sie die Kunststoffkappe von der Rapilysin 10 U Durchstechflasche und desinfizieren Sie den Gummistopfen mit einem Alkoholtupfer.
2. Nehmen Sie die Rekonstitutionshilfe aus der Verpackung, entfernen Sie beide Schutzkappen von der Rekonstitutionshilfe.
3. Stechen Sie den Dorn durch den Gummistopfen der Durchstechflasche mit Rapilysin 10 U.
4. Nehmen Sie die 10-ml-Fertigspritze aus der Packung. Entfernen Sie die Schutzkappe von der Spritze. Stecken Sie die Spritze in die Rekonstitutionshilfe und spritzen Sie die 10 ml Lösungsmittel in die Durchstechflasche mit Rapilysin 10 U.
5. Lassen Sie den Dorn der Rekonstitutionshilfe (zusammen mit der Fertigspritze) eingestochen und schwenken Sie die Durchstechflasche sanft hin und her, bis sich das Rapilysin 10 U Pulver vollständig gelöst hat. NICHT SCHÜTTELN!
6. Die so hergestellte Lösung muss klar und farblos sein. Falls die Lösung nicht klar und farblos ist, muss sie verworfen werden.
7. Ziehen Sie 10 ml Rapilysin 10 U Lösung in die Fertigspritze auf. Ein kleiner in der Durchstechflasche verbleibender Rest ist auf Überfüllung zurückzuführen.
8. Ziehen Sie die Spritze aus der Rekonstitutionshilfe. Die Lösung kann nun intravenös appliziert werden.
9. Die rekonstituierte Lösung muss sofort verwendet werden. Eine visuelle Prüfung ist nach der Rekonstitution notwendig. Nur klare, farblose Lösungen dürfen injiziert werden. Wenn die Lösung nicht klar und farblos ist, muss sie verworfen werden.
10. Keine anderen Arzneimittel sollten durch diesen für Rapilysin vorbehaltenen Zugang injiziert werden, weder gleichzeitig noch vor oder nach der Injektion von Rapilysin. Dieses trifft für alle Präparate einschließlich Heparin und Acetylsalicylsäure zu, die vor und nach der Anwendung von Reteplase appliziert werden sollten, um das Risiko einer Rethrombosierung zu vermindern.
11. Bei Patienten, bei denen der gleiche Zugang genutzt werden muss, muss dieser Zugang (einschließlich Y-Stück) gründlich mit isotonischer Natriumchloridlösung oder 5%iger

Glucoselösung vor und nach der Injektion von Rapilysin gespült werden (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/96/018/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. August 1996
Datum der Verlängerung der Zulassung: 29. August 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER
(DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN>**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Wacker Biotech GmbH
Heinrich-Damerow-Str. 4
06120 Halle
Deutschland

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Actavis Italy S.p.A.
Nerviano Plant
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (MI)
Italien

CENEXI
52 rue Marcel et Jacques Gaucher
94120 Fontenay-sous-Bois
Frankreich

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

Nicht zutreffend.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rapilysin 10 U Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Wasser für Injektionszwecke zur intravenösen Anwendung der Rapilysin 10 U Lösung
Reteplase

2. WIRKSTOFF(E)

Reteplase 10 U (rekombinanter Plasminogenaktivator, Thrombolytikum)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver:

Tranexamsäure
Dikaliumhydrogenphosphat
Phosphorsäure
Sucrose
Polysorbat 80

Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösung zur Injektion (enthält 2x [0,56 g Pulver in einer Durchstechflasche mit 10 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze mit Rekonstitutionshilfe und Nadel])

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung
Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Gebrauchsfertige Lösung sofort verwenden

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/96/018/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Rapilysin 10 U Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Reteplase
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Gebrauchsfertige Lösung sofort verwenden

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

10 U Reteplase

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

10 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Rapilysin 10 U Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Reteplase

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Rapilysin und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rapilysin beachten?
3. Wie ist Rapilysin anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rapilysin aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Rapilysin und wofür wird es angewendet?

Rapilysin enthält den Wirkstoff Reteplase (ein rekombinanter Plasminogenaktivator). Dies ist ein thrombolytisches Arzneimittel, das dazu dient, Blutgerinnsel, die sich in bestimmten Blutgefäßen gebildet haben, aufzulösen und hierdurch den Blutfluss in diesen verschlossenen Gefäßen wiederherzustellen (= Thrombolyse).

Rapilysin wird nach einem akuten Myokardinfarkt (Herzinfarkt) zur Auflösung der Blutgerinnsel, die den Herzinfarkt verursacht haben, angewendet. Es wird innerhalb von 12 Stunden nach Beginn der Symptome gegeben.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rapilysin beachten?

Der Arzt wird Ihnen vor der Verabreichung von Rapilysin einige Fragen stellen, um herauszufinden, ob bei Ihnen ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht.

Rapilysin darf nicht angewendet werden

- wenn Sie allergisch gegen Reteplase oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine Störung der Blutgerinnung haben.
- wenn Sie blutgerinnungshemmende Arzneimittel einnehmen (orale Antikoagulanzen, z.B. Warfarin).
- wenn Sie einen Gehirntumor, Gefäßmissbildungen oder Ausbuchtungen der Gefäßwände (Aneurysmen) im Gehirn haben.
- wenn Sie andere Tumoren mit erhöhtem Blutungsrisiko haben.
- wenn Sie einen Hirnschlag erlitten haben.
- wenn Sie eine externe Herzmassage innerhalb der letzten 10 Tage erhalten haben.
- wenn Sie an schwerem unkontrollierbarem Bluthochdruck (Hypertonie) leiden.
- wenn Sie ein Magen- oder Darmgeschwür haben.
- wenn Sie erweiterte Blutgefäße in der Speiseröhre (Ösophagusvarizen) haben (häufig verursacht durch Lebererkrankungen).
- wenn Sie an einer schweren Leber- oder Nierenerkrankung leiden.

- wenn Sie an einer akuten Entzündung der Bauchspeicheldrüse, des Herzbeutels oder einer Infektion des Herzmuskels (bakterielle Endokarditis) leiden.
- wenn Sie innerhalb der letzten 3 Monate schwere Blutungen hatten, eine größere Verletzung oder einen größeren chirurgischen Eingriff (z.B. koronare Bypass-Operation, Operationen oder Verletzungen an Hirn oder Rückenmark), Geburt eines Kindes, eine Organbiopsie oder andere medizinische/chirurgische Eingriffe hatten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Blutungen

Als häufigste Nebenwirkung von Rapilysin treten Blutungen auf. Deshalb darf Rapilysin nur in Anwesenheit und unter Anleitung eines in der Notfallbehandlung erfahrenen Arztes verabreicht werden.

Achten Sie sorgfältig auf mögliche Blutungsstellen (z.B. Einstichstellen). Heparin, welches gleichzeitig mit Rapilysin verabreicht wird, kann auch die Blutungsgefahr erhöhen.

Das mit einer Rapilysin Behandlung verbundene Risiko kann sich erhöhen, wenn einer der folgenden Umstände auf Sie zutrifft:

- Erkrankungen der Blutgefäße im Gehirn
- systolischer Blutdruck mit Werten über 160 mmHg
- Blutungen im Magen-Darm-Trakt oder im Bereich der Harn- oder Geschlechtsorgane innerhalb der letzten 10 Tage
- hohe Wahrscheinlichkeit eines Blutgerinnsels im Herzen (z.B. bei Verengung einer Herzklappe oder Vorhofflimmern)
- septische Venenentzündung mit Blutgerinnselbildung (septische Thrombophlebitis) oder verschlossene Blutgefäße an einer infizierten Stelle
- Alter über 75 Jahre
- alle weiteren Umstände, in denen Blutungen besonders gefährlich sein könnten oder bei denen Blutungen an einer schwer zugänglichen Stelle entstehen könnten.

Für die Anwendung von Rapilysin bei Patienten mit einem diastolischen Blutdruck über 100 mmHg liegen derzeit nur wenige Erfahrungen vor.

Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien)

Eine thrombolytische Behandlung kann einen unregelmäßigen Herzschlag verursachen. Teilen Sie deshalb dem medizinischen Personal sofort mit, wenn Sie

- Herzklopfen oder einen unregelmäßigen Herzschlag verspüren.

Wiederholte Anwendung

Zurzeit liegen keine Erfahrungen zur wiederholten Anwendung von Rapilysin vor. Deshalb wird eine wiederholte Anwendung nicht empfohlen. Eine Bildung von Antikörpern gegen das Reteplasmolekül wurde bisher nicht festgestellt.

Anwendung bei Kindern

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Rapilysin bei Kindern liegen keine Erfahrungen vor. Eine Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern wird nicht empfohlen.

Anwendung von Rapilysin zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Heparin und andere blutgerinnungshemmende Arzneimittel (Antikoagulanzen) sowie Acetylsalicylsäure (eine Substanz, die in vielen Arzneimitteln zur Schmerzlinderung und zur Fiebersenkung verwendet wird) können die Blutungsgefahr erhöhen.

Bezüglich Informationen zu Arzneimitteln, die nicht mit Rapilylin Injektionslösung gemischt werden sollen, siehe Abschnitt 3.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Schwangerschaft

Über die Anwendung von Rapilylin bei schwangeren Frauen liegen keine Erfahrungen vor. Deshalb soll Rapilylin nur in lebensbedrohlichen Situationen eingesetzt werden. Sie müssen Ihrem Arzt mitteilen, ob Sie schwanger sind oder glauben schwanger zu sein. Ihr Arzt wird mit Ihnen über Risiken und Nutzen einer Rapilylin Behandlung während der Schwangerschaft sprechen.

Stillzeit

Während der Behandlung mit Rapilylin sollten Sie Ihr Kind nicht stillen, da nicht bekannt ist, ob Rapilylin in die Muttermilch übergeht. Die Muttermilch sollte innerhalb der ersten 24 Stunden nach der thrombolytischen Behandlung verworfen werden. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, wann Sie wieder mit dem Stillen beginnen können.

3. Wie ist Rapilylin anzuwenden?

Die Verabreichung von Rapilylin erfolgt üblicherweise in einem Krankenhaus. Rapilylin liegt in der Durchstechflasche als Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung vor. Vor Gebrauch muss das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung mit dem Wasser für Injektionszwecke aus der Fertigspritze, die der Packung beigelegt ist, gelöst werden. Andere Arzneimittel dürfen nicht hinzugefügt werden. Die so erhaltene Lösung muss sofort verwendet werden. Es ist eine Sichtkontrolle der Lösung erforderlich, um sicherzustellen, dass nur eine klare und farblose Lösung injiziert wird. Falls die Lösung nicht klar und farblos ist, muss sie verworfen werden.

Die Behandlung mit Rapilylin 10 U sollte so früh wie möglich nach Beginn der Symptome eines akuten Herzinfarktes beginnen.

Heparin und Rapilylin können nicht in derselben Lösung gemischt werden. Andere Arzneimittel können ebenfalls mit Rapilylin unmischbar sein. Keine anderen Arzneimittel sollen zu der Injektionslösung gegeben werden (siehe unten). Rapilylin sollte vorzugsweise durch einen intravenösen Zugang injiziert werden, der nur für die Injektion von Rapilylin zur Verfügung steht. Keine anderen Arzneimittel sollten durch diesen für Rapilylin vorbehaltenen Zugang injiziert werden, weder gleichzeitig noch vor oder nach der Injektion von Rapilylin. Dieses trifft für alle Präparate einschließlich Heparin und Acetylsalicylsäure zu, die vor und nach der Anwendung von Rapilylin appliziert werden, um das Risiko einer erneuten Bildung von Blutgerinnseln zu vermindern. Wenn der gleiche Zugang genutzt werden muss, muss dieser (einschließlich Y-Stück) gründlich mit isotonischer Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung vor und nach der Injektion von Rapilylin gespült werden.

Dosierung von Rapilylin

Rapilylin wird als eine 10-U-Injektion verabreicht, gefolgt von einer zweiten 10-U-Injektion nach 30 Minuten (Doppelbolus).

Jede Injektion soll langsam innerhalb von 2 Minuten gegeben werden. Die Injektion darf nicht versehentlich neben die Vene verabreicht werden. Deshalb sollten Sie dem medizinischen Personal unbedingt mitteilen, wenn Sie Schmerzen während der Injektion verspüren.

Heparin und Acetylsalicylsäure werden vor und nach Rapilysin verabreicht, um das Risiko einer erneuten Gerinnselbildung zu vermindern.

Dosierung von Heparin

Die empfohlene Heparindosis beträgt 5000 IE, die als Einzelinjektion vor der ersten Rapilysin Injektion zu verabreichen ist, gefolgt von einer Infusion mit 1000 IE/Stunde, beginnend nach der zweiten Rapilysin Injektion. Heparin sollte über mindestens 24 Stunden gegeben werden, vorzugsweise über 48 bis 72 Stunden, wobei aPTT-Werte um das 1,5- bis 2fache des Normalwertes anzustreben sind.

Dosierung von Acetylsalicylsäure

Die Dosis von Acetylsalicylsäure, die vor Rapilysin zu verabreichen ist, soll mindestens 250 mg bis 350 mg betragen, gefolgt von 75 bis 150 mg/Tag, mindestens bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus.

Wenn eine größere Menge von Rapilysin verabreicht worden ist als empfohlen

Bei einer Überdosierung ist ein erhöhtes Blutungsrisiko zu erwarten.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Blutungen an der Einstichstelle, z.B. Blutblase (Hämatom)
- Schmerzen im Brustkorb/Angina pectoris, niedriger Blutdruck und Herzleistungsschwäche/Kurzatmigkeit können wiederholt auftreten
- Brennen während der Injektion von Rapilysin

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Blutungen im Verdauungskanal (z.B. blutiges oder schwarzes Erbrechen oder Stühle), des Zahnfleisches oder im Bereich der Harn- und Geschlechtsorgane
- unregelmäßiger Herzschlag (Arrhythmien), Herzstillstand, Kreislaufkollaps oder andere Herzattacken können auftreten

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Blutungen im Bereich des Herzens, im Bauchraum, im Gehirn oder den Augen, unter der Haut, Nasenbluten oder Bluthusten
- Schäden am Herzen oder den Herzklappen sowie Blutgerinnsel in Lunge, Gehirn oder anderen Körperteilen können auftreten
- Überempfindlichkeit (z.B. allergische Reaktionen)

Sehr seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)

- zentralnervöse Ereignisse (z.B. epileptische Anfälle, Krämpfe, Sprechstörungen, Verwirrtheit, körperliche Unruhe, Konfusion, Depression, Psychosen)
- schwere allergische Reaktionen mit Schock oder Kollaps

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Verstopfung von Blutgefäßen durch Cholesterin (Fett)

Diese kardiovaskulären Ereignisse können lebensbedrohlich sein oder zum Tode führen.

Bei vorbestehendem systolischem Blutdruck über 160 mmHg wurde ein größeres Risiko für Hirnblutungen gesehen. Das Risiko für intrakranielle Blutungen und letale intrakranielle Blutungen erhöht sich mit zunehmendem Alter. Bluttransfusionen sind nur selten erforderlich. Bei Patienten, bei denen es zu einem Schlaganfall (einschließlich Blutungen im Gehirn) oder zu anderen schwerwiegenden Blutungsproblemen gekommen war, wurde nicht selten über Tod oder bleibende Behinderung berichtet.

Teilen Sie dem Krankenhauspersonal sofort mit, wenn eines dieser Symptome auftritt.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Rapilysin aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und dem Etikett der Durchstechflasche nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats

Nicht über 25 °C lagern.

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach der Rekonstitution („nach Auflösen“) muss die Lösung sofort verwendet werden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Rapilysin enthält

- Der Wirkstoff von Rapilysin ist Reteplase 10 U/10 ml nach Rekonstitution.
- Die sonstigen Bestandteile sind:

Pulver:

Tranexamsäure
Dikaliumhydrogenphosphat
Phosphorsäure
Sucrose
Polysorbat 80

Lösungsmittel:

10 ml Wasser für Injektionszwecke (Fertigspritze)

Wie Rapilysin aussieht und Inhalt der Packung

Rapilysin ist erhältlich als ein Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (0,56 g Pulver in einer Durchstechflasche und 10 ml Lösung in einer Fertigspritze mit einer Rekonstitutionshilfe und einer Nadel zu jeweils 2 Stück pro Packung).

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Zulassungsinhaber

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

Hersteller

Actavis Italy S.p.A.
Nerviano Plant
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (Milan)
Italien

CENEXI

52 rue Marcel et Jacques Gaucher
94120 Fontenay-sous-Bois
Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittelwünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM/JJJJ}>

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Anleitung zur Anwendung / Handhabung

Es wurde über die Inkompatibilität einiger Fertigspritzen aus Glas (einschließlich RapiLysin) mit bestimmten Verbindungsstücken ohne Injektionsnadeln berichtet. Deshalb sollte die Kompatibilität der Glasspritze mit dem intravenösen Zugang vor der Anwendung sichergestellt sein. Im Falle einer Inkompatibilität kann ein Adapter verwendet werden, der sofort nach der Verabreichung zusammen mit der Glasspritze entfernt wird.

Es ist durchgehend unter aseptischen Bedingungen zu arbeiten.

1. Entfernen Sie die den abnehmbaren Schnappdeckel von der Durchstechflasche mit RapiLysin 10 U und desinfizieren Sie den Gummistopfen mit einem Alkoholtupfer.
2. Öffnen Sie die Packung mit der Rekonstitutionshilfe und entfernen Sie beide Schutzkappen von der Rekonstitutionshilfe.
3. Stechen Sie den Dorn durch den Gummistopfen der Durchstechflasche mit RapiLysin 10 U.

4. Nehmen Sie die 10-ml-Fertigspritze aus der Packung. Entfernen Sie die Kappe von der Spitze der Spritze. Stecken Sie die Spritze in die Rekonstitutionshilfe und spritzen Sie die 10 ml Lösungsmittel in die Durchstechflasche mit Rapilysin 10 U.
5. Lassen Sie die Rekonstitutionshilfe zusammen mit der Spritze eingestochen auf der Durchstechflasche und schwenken Sie die Durchstechflasche sanft hin und her, bis sich das Rapilysin 10 U Pulver vollständig gelöst hat. NICHT SCHÜTTELN!
6. Die so hergestellte Lösung muss klar und farblos sein. Falls die Lösung nicht klar und farblos ist, muss sie verworfen werden.
7. Ziehen Sie 10 ml Rapilysin 10 U Lösung zurück in die Spritze auf. Ein kleiner in der Durchstechflasche verbleibender Rest ist auf Überfüllung zurückzuführen.
8. Ziehen Sie die Spritze aus der Rekonstitutionshilfe. Die Lösung kann nun intravenös appliziert werden.
9. Keine anderen Arzneimittel sollten durch diesen für Rapilysin vorbehaltenen Zugang injiziert werden, weder gleichzeitig noch vor oder nach der Injektion von Rapilysin. Dieses trifft für alle Präparate einschließlich Heparin und Acetylsalicylsäure zu, die vor und nach der Anwendung von Reteplase appliziert werden sollten, um das Risiko einer Rethrombosierung zu vermindern.
10. Bei Patienten, bei denen der gleiche Zugang genutzt werden muss, muss dieser Zugang (einschließlich Y-Stück) gründlich mit isotonischer Natriumchloridlösung oder 5 %iger Glucoselösung vor und nach der Injektion von Rapilysin gespült werden.