

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rapilysin 10 U, poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 flacon contient 10 U* de retéplase** dans 0,56 g de poudre.

1 seringue préremplie contient 10 ml de solution.

La solution reconstituée contient 1 U de retéplase par ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

*L'activité de retéplase est exprimée en unités (U) en utilisant un étalon spécifique à retéplase et qui n'est pas comparable aux unités utilisées pour les autres thrombolytiques.

**Activateur du plasminogène recombinant produit sur *Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre blanche et liquide limpide incolore (eau pour préparations injectables).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rapilysin est indiquée dans le traitement thrombolytique des suspicions d'infarctus du myocarde avec présence d'une élévation persistante du segment ST ou apparition d'un bloc de branche gauche dans les 12 heures suivant le début des symptômes d'infarctus aigu du myocarde (IAM).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par retéplase doit être instauré le plus vite possible après le début des symptômes de l'IAM.

Rapilysin doit être prescrit par des médecins expérimentés dans le maniement d'un traitement thrombolytique et disposant des moyens de surveiller son utilisation.

Posologie de Rapilysin

Rapilysin est administré sous la forme d'un bolus de 10 U suivi d'un second bolus de 10 U 30 minutes plus tard (double bolus).

Chaque bolus est administré par voie intraveineuse lente de 2 minutes. S'assurer que l'injection ne diffuse pas accidentellement en extra veineux.

Héparine et acide acétylsalicylique devront être administrés avant et après l'administration de Rapilysin afin de réduire le risque de re-thrombose.

Posologie de l'héparine

La dose d'héparine recommandée est 5000 UI en bolus avant le traitement par retéplase suivi d'une perfusion de 1000 UI par heure, celle-ci devant être posée après le second bolus de retéplase.

L'héparine doit être poursuivie pendant au moins 24 heures, de préférence 48 à 72 heures, avec un TCA cible entre 1,5 et 2 fois celui du témoin.

Posologie de l'acide acétylsalicylique

La dose initiale d'acide acétylsalicylique avant thrombolyse doit être d'au moins 250 mg (250-350 mg) suivie par 75 à 150 mg par jour jusqu'à la fin de l'hospitalisation.

Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Retéplase est disponible sous forme de lyophilisat dans des flacons à reconstituer avec le contenu de la seringue qui l'accompagne. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Rapilysin devra de préférence être administré dans une voie veineuse qui lui sera spécifique. Aucun autre médicament ne devra être injecté dans la voie veineuse réservée à la Rapilysin, ni en même temps, ni avant, ni après l'injection de Rapilysin. Ceci s'applique à tous les produits y compris l'héparine et l'acide acétylsalicylique qui devront être administrés avant ou après l'administration de retéplase afin de réduire le risque de re-thrombose.

Lorsqu'il n'est possible d'utiliser qu'une seule voie veineuse, cette voie (y compris les perfusions en Y) doit être rincée soigneusement avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 % avant et après administration de Rapilysin.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Les traitements thrombolytiques augmentant le risque hémorragique, l'utilisation de retéplase est contre-indiquée dans les circonstances suivantes :

- Diathèse hémorragique connue
- Patients traités simultanément par des anticoagulants oraux (par exemple la warfarine sodique)
- Tumeur intracrânienne, malformation artério-veineuse ou anévrisme
- Tumeur avec risque hémorragique élevé
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral
- Massage cardiaque externe récent (< 10 jours) prolongé et vigoureux
- Hypertension artérielle sévère non contrôlée
- Ulcère peptique en poussée évolutive
- Hypertension portale (varices œsophagiennes)
- Insuffisance hépatique ou rénale sévère
- Pancréatite aiguë, péricardite, endocardite bactérienne

- Survenue au cours des 3 derniers mois d'une hémorragie majeure, traumatisme majeur ou intervention chirurgicale lourde (par exemple un pontage aorto-coronaire, chirurgie ou traumatisme intracrâniens ou intramédullaires), un accouchement, une biopsie, une ponction antérieure de vaisseaux non compressibles.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Chaque patient susceptible de recevoir reteplase doit faire l'objet d'un examen méticuleux. Pour les informations sur les incompatibilités du produit, voir rubrique 6.2.

Saignements

La complication la plus fréquemment rencontrée lors du traitement par reteplase est le saignement. Les risques du traitement par reteplase peuvent être majorés et doivent être comparés soigneusement aux bénéfices escomptés dans les conditions suivantes :

- Maladie vasculaire cérébrale
- Pression artérielle systolique à l'instauration du traitement > 160 mmHg
- Hémorragie gastro-intestinale ou urogénitale récente (au cours des 10 derniers jours)
- Suspicion de thrombus au niveau du cœur gauche, par ex. rétrécissement mitral avec fibrillation auriculaire
- Thrombophlébite septique ou cathéter artério-veineux obstrué dans un site sérieusement infecté
- Patient âgé de plus de 75 ans
- Toute autre pathologie dans laquelle une hémorragie éventuelle constitue un risque significatif ou serait particulièrement difficile à contrôler en raison de sa localisation.

L'administration concomitante d'héparine peut augmenter le risque hémorragique. La fibrine étant lysée pendant le traitement par reteplase, la survenue d'un saignement au niveau d'un site de ponction récent est possible. Par conséquent, le traitement thrombolytique exige une surveillance attentive de tous les sites hémorragiques éventuels (y compris au niveau des sites d'insertion des cathéters, des points de ponction artérielle ou veineuse, des incisions et des autres points de ponction). L'utilisation d'un cathéter rigide ainsi que les injections intramusculaires et les manipulations non essentielles du patient sont à éviter durant le traitement par reteplase.

Une attention particulière doit être portée quand le produit est utilisé avec d'autres médicaments affectant l'hémostase tels que l'héparine, les héparines de bas poids moléculaire, les héparinoïdes, les anticoagulants oraux et les anti-agrégants plaquettaires autres que l'acide acétylsalicylique, comme le dipyridamole, la ticlopidine, le clopidogrel ou les antagonistes des récepteurs aux GP IIb – IIIa.

En cas de survenue d'un saignement sévère, en particulier d'une hémorragie cérébrale, toute administration concomitante d'héparine doit être arrêtée immédiatement. De plus, le second bolus de reteplase ne doit pas être administré au cas où le saignement sévère se manifesterait avant son administration. Toutefois, il n'est en général pas nécessaire d'administrer des facteurs de coagulation du fait de la demi-vie relativement courte de reteplase. La plupart des patients qui ont des saignements peuvent être pris en charge par arrêt du traitement thrombolytique et anticoagulant, par remplissage vasculaire et par compression manuelle du vaisseau lésé. La protamine doit être envisagée si de l'héparine a été administrée moins de 4 heures avant le début des saignements. Chez les patients ne répondant pas à ces actions conservatrices, le recours à une transfusion de produits adaptés peut être indiqué. Des transfusions de cryoprécipité, de fibrinogène, de plasma frais congelé et de plaquettes

doivent être envisagées avec une réévaluation clinique et biologique après chaque administration. Un taux de fibrinogène de 1 g/l est souhaitable avec une perfusion de cryoprécipité ou de fibrinogène.

A ce jour, il n'existe pas suffisamment de données disponibles chez des patients dont la pression artérielle diastolique est > 100 mmHg avant un traitement thrombolytique par reteplase.

Arythmies

La thrombolyse coronaire peut entraîner des arythmies associées à la re-perfusion. Il est fortement recommandé d'avoir à sa disposition le traitement antiarythmique nécessaire pour lutter contre une bradycardie et/ou une tachyarythmie ventriculaire (par exemple tachycardie ventriculaire ou fibrillation) au moment où reteplase est administré.

Réadministration du traitement

Aucune donnée n'étant disponible, la réadministration de reteplase n'est pas recommandée. Toutefois, aucune formation d'anticorps à reteplase n'a été observée.

En cas de survenue d'une réaction anaphylactoïde, arrêter immédiatement l'injection et instaurer un traitement approprié.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Les analyses rétrospectives des études cliniques n'ont révélé aucune interaction cliniquement significative entre reteplase et les médicaments utilisés concomitamment chez des patients atteints d'infarctus du myocarde à la phase aiguë. L'héparine, les anti-vitamines K et les anti-agrégants plaquettaires (tels que l'acide acétylsalicylique, le dipyridamole et l'abciximab) sont susceptibles d'augmenter le risque d'hémorragie s'ils sont administrés avant, pendant ou après le traitement par reteplase.

Prendre garde à cet effet durant les périodes d'abaissement du fibrinogène plasmatique (jusqu'à 2 jours après traitement fibrinolytique de l'infarctus).

Pour les informations sur les incompatibilités du produit, voir paragraphe 4.2.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de reteplase chez la femme enceinte. Les seules données pertinentes disponibles font référence à des études conduites chez les lapins, qui ont mis en évidence des saignements vaginaux associés à des avortements (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

En dehors de circonstances mettant en jeu le pronostic vital, Rapilysin ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte.

Allaitement

Le passage de reteplase dans le lait maternel n'est pas connu. Le lait maternel ne doit pas être utilisé pendant les 24 heures suivant la thrombolyse.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquemment associé au traitement par reteplase est l'hémorragie, de façon prédominante au site d'injection. Des réactions locales au site d'injection peuvent également survenir.

Comme avec les autres agents thrombolytiques, des récives d'ischémie/angor, d'hypotension et d'insuffisance cardiaque/oedème pulmonaire ont été fréquemment rapportés comme des complications de l'infarctus du myocarde et/ou de l'administration du thrombolytique.

Hémorragie

L'effet indésirable le plus fréquemment associé au traitement par retéplase est l'hémorragie.

Des cas inquiétants de saignement intracrânien, dont une grande partie ont été fatals, ont été rapportés.

Une pression artérielle systolique de plus de 160 mmHg avant la thrombolyse par retéplase a été associée à un risque plus élevé d'hémorragies cérébrales. Le risque de survenue d'hémorragie intracrânienne et d'hémorragie intracrânienne fatale augmente avec l'âge. Les transfusions sanguines ont été rarement nécessaires. Le décès ou l'invalidité permanente ne sont pas rares chez les patients qui ont présenté un accident vasculaire cérébral (y compris une hémorragie intracrânienne) et tout autre épisode hémorragique grave.

Ce médicament n'est plus autorisé

Tableau récapitulatif des effets indésirables

La fréquence des effets indésirables reportés est listée dans le tableau suivant .

Les fréquences sont définies comme : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets secondaires observés avec le retéplase
<u>Troubles du système immunitaire</u>	<i>peu fréquent</i>	réactions d'hypersensibilité (par exemple réactions allergiques) ¹
	<i>très rare</i>	réactions anaphylactiques /anaphylactoïdes graves ¹
<u>Troubles du système nerveux</u>	<i>peu fréquent</i>	hémorragie cérébrale ²
	<i>très rare</i>	des atteintes neurologiques (par exemple convulsions épileptiques, convulsions, aphasie, troubles de l'élocution, délire, encéphalopathie, agitation, confusion, dépression, psychose).
<u>Troubles cardio vasculaires³</u>	<i>très fréquent</i>	récidive d'ischémie/angor, hypotension et insuffisance cardiaque/œdème pulmonaire.
	<i>fréquent</i>	arythmies (par exemple bloc auriculo-ventriculaire, fibrillation auriculaire/flutter auriculaire, tachycardie/fibrillation ventriculaire, dissociation électromécanique (DEM), arrêt cardiaque, choc cardiogénique et récurrence de l'infarctus.
	<i>peu fréquent</i>	insuffisance mitrale, embolie pulmonaire, autres embolies systémiques / embolie cérébrale et communication interventriculaire.
Troubles vasculaires	fréquent	saignement gastro-intestinal (hématémèse, méléna), gingival ou urogénital

	peu fréquent	hémopéricarde, saignement rétro-péritonéal, hémorragie cérébrale, épistaxis hémoptysie, hémorragie oculaire et ecchymoses
<u>Troubles généraux et accidents liés au site d'administration</u>	<i>très fréquent</i>	hémorragie au point d'injection (par exemple hématome) ; une réaction locale, telle une sensation de brûlure peut survenir au point d'injection.
Blessures, intoxication et complications post-opératoire	Inconnue	embolie graisseuse qui peut conduire à des conséquences correspondants dans les organes concernés ⁴

1. Les données disponibles sur reteplase n'indiquent pas que le mécanisme de ces réactions d'hypersensibilité soit médié par la formation d'anticorps.
2. Des accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques peuvent y contribuer directement ou être un facteur sous-jacent.
3. Comme avec les autres agents thrombolytiques, les événements suivants ont été rapportés comme des complications de l'infarctus du myocarde et/ou de l'administration du thrombolytique. Ces événements cardio-vasculaires peuvent engager le pronostic vital et conduire au décès.
4. Cet effet a été reporté pour la classe thérapeutique des agents thrombolytiques

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, on peut s'attendre à une déplétion du fibrinogène et d'autres facteurs de la coagulation (ex. le facteur V) avec risque consécutif de saignement.

Pour plus d'informations, voir rubrique 4.4, section saignements.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agent antithrombotique, code ATC : B01AD07

Mécanisme d'action

Retéplase est un activateur du plasminogène recombinant qui catalyse le clivage du plasminogène endogène pour générer de la plasmine. Cette plasminogénolyse intervient préférentiellement en présence de fibrine. La plasmine, à son tour, dégrade la fibrine qui est le composant principal de la matrice du thrombus, exerçant ainsi son action thrombolytique.

Retéplase (en double bolus de 10 U) réduit de manière dose-dépendante le fibrinogène plasmatique d'environ 60 à 80 %. Le fibrinogène se normalise en 2 jours. Comme avec les autres activateurs du

plasminogène, un effet rebond survient ensuite, durant lequel le fibrinogène atteint un maximum au bout de 9 jours et reste élevé jusqu'au 18^{ème} jour.

La diminution des valeurs plasmatiques de plasminogène et d' α 2-antiplasmine se normalise en 1 à 3 jours. Les taux de facteur V, de facteur VIII, d' α 2-macroglobuline, et d'inhibiteur de la C1-estérase sont légèrement réduits mais se normalisent en 1 à 2 jours. L'activité de l'inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène (IAP-1) peut être réduite à zéro, mais se normalise rapidement en moins de deux heures, reflétant un effet rebond. Les taux de fragment 1 de l'activateur de la prothrombine et du complexe thrombine-antithrombine-III augmentent pendant la thrombolyse, indiquant une production de thrombine dont la signification clinique est inconnue.

Efficacité et sécurité clinique

Une vaste étude comparative de mortalité (INJECT) portant sur 6000 patients environ a montré que reteplase réduisait l'incidence de l'insuffisance cardiaque (critère d'efficacité secondaire) de manière significative et était au moins aussi efficace en termes de réduction de la mortalité (critère d'efficacité primaire) que la streptokinase. Dans deux études cliniques (RAPID I et II) ayant pour premier objectif la reperfusion de l'artère coronaire, reteplase était associé à des taux de reperfusion précoce plus élevés (critère d'efficacité primaire), ainsi qu'une incidence plus faible d'insuffisance cardiaque (critère d'efficacité secondaire) que l'altéplase (mode d'administration en 3 heures et protocole "accéléré"). Un essai clinique sur environ 15 000 patients comparant reteplase à altéplase en protocole accéléré (GUSTO III) (randomisation de type 2:1 reteplase versus altéplase) n'a pas montré de différence statistiquement significative sur le critère principal de la mortalité à 30 jours (reteplase : 7,47 %, altéplase 7,23 %, $p = 0,61$) ou sur le critère combiné associant la mortalité à 30 jours et les accidents vasculaires cérébraux invalidants non fatal (reteplase : 7,89 %, altéplase 7,88 %, $p = 0,99$). Le taux global d'accident vasculaire cérébral était de 1,64 % dans le groupe reteplase et de 1,79 % dans le groupe altéplase. Dans le groupe reteplase, 49,4 % de ces accidents vasculaires cérébraux ont été fatals et 27,1 % ont été invalidants. Dans le groupe altéplase 33,0 % ont été fatals et 39,8 % invalidants.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Elimination

Après injection intraveineuse d'un double bolus de 10 + 10 U chez des patients atteints d'infarctus du myocarde à la phase aiguë, l'antigène reteplase est distribué dans le plasma avec une demi-vie principale ($t_{1/2\alpha}$) de 18 ± 5 min et éliminé avec une demi-vie terminale ($t_{1/2\beta}$) de 5,5 heures $\pm$ 12,5 min et une clairance plasmatique de 121 ± 25 ml/min. L'activité de reteplase est éliminée du plasma au taux de 283 ± 101 ml/min, soit une demi-vie principale ($t_{1/2\alpha}$) de $14,6 \pm 6,7$ min et une demi-vie terminale ($t_{1/2\beta}$) de 1,6 heures $\pm$ 39 min. Seules de faibles quantités de reteplase ont été détectées immunologiquement dans l'urine. Des données précises sur les voies d'élimination de reteplase chez l'homme ne sont pas disponibles et les conséquences d'une insuffisance rénale ou hépatique ne sont pas connues. Des expériences chez le rat ont indiqué que le foie et les reins sont les organes principaux de l'absorption active et de la dégradation lysosomale.

D'autres études effectuées *in vitro* sur du plasma humain suggèrent que la complexation entre l'inactivateur C1, l' α 2-antiplasmine et l' α 2-antitrypsine contribue à l'inactivation de reteplase dans le plasma. La contribution relative des inhibiteurs dans l'inactivation de reteplase diminue de la façon suivante : inactivateur-C1 > α 2-antiplasmine > α 2-antitrypsine.

La demi-vie de reteplase est augmentée chez les patients atteints d'IAM par rapport aux volontaires sains. Une augmentation supplémentaire de la demi-vie d'activité chez les patients en infarctus du myocarde et dont les fonctions rénale et hépatique sont sérieusement altérées ne doit pas être exclue, mais il n'existe pas de données cliniques concernant la pharmacocinétique de reteplase chez ces patients. Les données chez l'animal montrent que, dans le cas d'une insuffisance rénale sévère avec une forte augmentation des taux de créatinine sérique et d'urée plasmatique, une augmentation de la demi-vie de reteplase doit être attendue. Une insuffisance rénale modérée ne modifie pas significativement le profil pharmacocinétique de reteplase.

5.3 Données de sécurité précliniques

Des études de toxicité aiguë ont été effectuées chez le rat, le lapin et le singe. Des études de toxicité subaiguë ont été réalisées chez le rat, le chien et le singe. Le symptôme aigu prédominant après administration de fortes doses uniques de retéplase chez le rat et le lapin a été une apathie transitoire peu de temps après l'injection. Chez le singe cynomolgus, l'effet sédatif allait d'une légère apathie jusqu'à la perte de connaissance, causée par une baisse dose-dépendante et réversible de la pression artérielle. Il y a eu une hémorragie locale importante au site d'injection.

Les études de toxicité subaiguë n'ont révélé aucun effet indésirable inattendu. Chez le chien, l'administration répétée du peptide retéplase d'origine humaine a entraîné des réactions immuno-allergiques. La génotoxicité de retéplase a été exclue par toute une batterie de tests comportant différents critères génétiques in vitro et in vivo.

Des études toxicologiques de reproduction ont été effectuées chez le rat (étude de fertilité et d'embryo-fœtotoxicité incluant la période de mise à bas) et chez les lapins (étude d'embryo-fœtotoxicité de recherche de dose uniquement). Chez les rats, espèce insensible aux effets pharmacologiques de retéplase, aucun effet indésirable sur la fertilité, le développement embryo-fœtal ou le nouveau né n'a été observé. Chez les lapins, des saignements vaginaux et des avortements peut être associés aux modifications de l'hémostase, mais sans anomalies fœtales, ont été observés. Aucune étude de toxicité pré- et postnatale n'a été conduite avec retéplase.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre:

Acide tranexamique,
Phosphate dipotassique,
Acide phosphorique,
Saccharose,
Polysorbate 80

Solvant:

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec de l'héparine et/ou de l'acide acétylsalicylique. En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

L'héparine et RapiLysin sont incompatibles lorsqu'ils sont associés dans une même solution. D'autres incompatibilités peuvent également exister. Aucun autre médicament ne devra être ajouté à la solution injectable.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation de l'emballage destiné à la vente :
3 ans.

Produit reconstitué :

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 8 heures entre 2° et 30°C, après dissolution dans de l'eau pour préparations injectables. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les délais et conditions de conservation avant utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque boîte contient:

2 flacons verre incolores avec un bouchon en caoutchouc (butyl) et une capsule en aluminium, contenant 0,56 mg de poudre

2 seringues préremplies (borosilicate, type I) avec 10 ml de solvant à usage unique avec un bouchon-piston en bromobutyl et un bouchon de protection en caoutchouc bromobutyl, contenant 10 mL de solvant.

2 dispositifs de reconstitution

2 aiguilles 19 G1

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Une incompatibilité entre des seringues préremplies en verre (y compris Rapilysin) et certains systèmes de raccordement sans aiguille a été rapportée. Aussi, il faut s'assurer, avant utilisation, de la compatibilité entre la seringue en verre et le dispositif de raccordement intraveineux. En cas d'incompatibilité, un adaptateur peut être utilisé, et retiré immédiatement après administration, en même temps que la seringue en verre.

Respecter les conditions d'asepsie pendant toute la préparation.

1. Enlever l'opercule protecteur du flacon de Rapilysin 10 U et nettoyer le bouchon de caoutchouc avec un tampon alcoolisé.
2. Ouvrir l'emballage contenant le dispositif de reconstitution, enlever les 2 capuchons de protection du dispositif de reconstitution.
3. Insérer le dispositif à travers le bouchon de caoutchouc dans le flacon de Rapilysin 10 U.
4. Sortir la seringue de 10 ml de son emballage. Enlever le capuchon de l'embout de la seringue. Connecter la seringue au dispositif de reconstitution et transférer les 10 ml de solvant dans le flacon de Rapilysin 10U.
5. Le dispositif de reconstitution et la seringue toujours connectés au flacon, agiter celui-ci doucement pour dissoudre la poudre de Rapilysin 10 U. NE PAS SECOUER.
6. Le produit reconstitué donne une solution limpide incolore. Si la solution n'est pas limpide ou incolore, elle devra être jetée.
7. Prélever à nouveau 10 ml de solution de Rapilysin 10 U dans la seringue. En raison d'un sur-remplissage, une petite quantité de solution peut rester dans le flacon.
8. Déconnecter la seringue du dispositif de reconstitution. La dose est alors prête pour l'administration intraveineuse.

9. La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement. Un contrôle visuel de la solution est nécessaire après la reconstitution. Seules les solutions limpides et incolores doivent être injectées. Si la solution n'est pas limpide ou incolore, elle ne devra pas être utilisée.
10. Aucun autre médicament ne devra être injecté dans la voie veineuse réservée à la Rapolysin, ni en même temps, ni avant, ni après l'injection de Rapolysin. Ceci s'applique à tous les produits y compris l'héparine et l'acide acétylsalicylique qui devront être administrés avant ou après l'administration de reteplase afin de réduire le risque de re-thrombose.
11. Lorsqu'il n'est possible d'utiliser qu'une seule voie veineuse, cette voie (y compris les perfusions en Y) doit être rincée soigneusement avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 % avant et après administration de Rapolysin (voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islande

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/96/018/001

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 29 août 1996
Date du dernier renouvellement : 29 août 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne des Médicaments : <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- C. OBLIGATIONS SPECIFIQUES A REMPLIR PAR LE TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

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

Noms et adresses des fabricants responsables de la libération des lots

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

Cenexi
52, Rue Marcel et Jacques Gaucher
94120 Fontenay-Sous-Bois
France

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. OBLIGATIONS SPECIFIQUES A REMPLIR PAR LE TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences pour la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Sans objet

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rapilysin 10 U poudre et solvant pour solution injectable
Eau pour préparations injectables pour Rapilysin 10 U solution pour voie intraveineuse

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Retéplase 10 U (activateur du plasminogène recombinant, agent thrombolytique)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre:

Acide tranexamique,
Phosphate dipotassique,
Acide phosphorique,
Saccharose,
Polysorbate 80

Solvant:

Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable (contient 2x [0,56 g de poudre dans un flacon et 10 ml de solvant dans une seringue préremplie avec un dispositif de reconstitution et aiguille])

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Utiliser la solution immédiatement après reconstitution

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ****Titulaire :**

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islande

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/96/018/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

En cas de non inclusion du Braille, une justification est acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Etiquette du flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rapilysin 10 U, poudre et solvant pour solution injectable
Retéplase
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Utiliser la solution immédiatement après reconstitution

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

10 U de retéplase

6. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Etiquette de la seringue

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

10 ml

6. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur
Rapilysin 10 U, poudre et solvant pour solution injectable
Retéplase

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que Rapilysin et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Rapilysin.
3. Comment utiliser Rapilysin
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Rapilysin
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. QU'EST-CE QUE RAPILYSIN ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Rapilysin contient la substance active rétéplase (activateur du plasminogène recombinant). C'est un médicament thrombolytique destiné à dissoudre les caillots sanguins qui se sont formés dans certains vaisseaux et à restaurer le débit sanguin dans ces vaisseaux obstrués (= thrombolyse).

Rapilysin est utilisé après un infarctus aigu du myocarde (crise cardiaque) pour dissoudre le caillot sanguin à l'origine de la crise cardiaque. Il doit être administré dans les 12 heures suivant le début des symptômes.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER RAPILYSIN

Votre médecin vous questionnera avant de vous prescrire Rapilysin afin d'identifier vos propres risques hémorragiques.

Ne prenez jamais Rapilysin

- si vous êtes allergique au rétéplase ou à tout autre excipient contenu dans ce médicament mentionné dans la rubrique 6.
- si vous avez un trouble hémorragique
- si vous avez pris des médicaments empêchant la formation de caillots sanguins (anticoagulants oraux, par exemple, la warfarine)
- si vous avez une tumeur cérébrale, une malformation vasculaire ou un anévrisme cérébral (dilatation de la paroi des vaisseaux)
- si vous avez toute autre tumeur associée à un risque hémorragique élevé
- si vous avez tout antécédent d'accident vasculaire cérébral (A.V.C)
- si vous avez eu tout massage cardiaque externe durant les 10 derniers jours
- si vous avez eu une hypertension artérielle sévère non contrôlée

- si vous avez un ulcère gastrique ou intestinal
- si vous avez des varices oesophagiennes (fréquemment associées à une maladie du foie)
- si vous avez une insuffisance hépatique ou rénale
- si vous avez toute inflammation pancréatique aiguë ou péricardique (l'enveloppe entourant le cœur) ou toute endocardite bactérienne (infection bactérienne de l'endocarde)
- si vous avez eu l'apparition au cours des 3 derniers mois : d'une hémorragie majeure, d'un traumatisme majeur, d'une intervention chirurgicale lourde (par ex. un pontage aorto-coronarien, une chirurgie ou un traumatisme de la tête ou de la moelle épinière), d'un accouchement, d'une biopsie d'organe ou toute autre intervention médicale ou chirurgicale.

Avertissements et précautions

Saignements

L'effet secondaire le plus fréquent de Rapilysin est le saignement.

Par conséquent, Rapilysin doit être administré uniquement en présence et sous la direction d'un médecin urgentiste.

Une surveillance particulière de tous les sites hémorragiques possibles (par ex. les points d'injection) est indispensable. L'héparine, qui est prescrite en même temps que Rapilysin, peut accroître le saignement.

Les risques associés au traitement par Rapilysin peuvent être majorés si vous présentez une des conditions suivantes :

- maladie des vaisseaux sanguins cérébraux
- pression artérielle systolique supérieure à 160 mmHg
- saignements gastrointestinaux, urinaires ou des voies génitales au cours des 10 derniers jours
- suspicion de thrombus au niveau du cœur (par exemple dû au rétrécissement d'une valve cardiaque ou d'une fibrillation auriculaire)
- surinfection ou inflammation d'une veine obstruée (thrombophlébite septique) ou vaisseau obstrué au niveau d'une zone infectée
- patient âgé de plus de 75 ans
- toute autre condition dans laquelle une hémorragie pourrait s'avérer spécialement dangereuse, notamment si elle survient au niveau d'un site où elle serait difficilement contrôlable

A ce jour, peu de données sont disponibles concernant l'utilisation de Rapilysin chez les patients dont la pression artérielle diastolique est supérieure à 100 mmHg.

Battements cardiaques anormaux (arythmies)

Le traitement thrombolytique peut causer des irrégularités du rythme cardiaque. En conséquence, mentionnez immédiatement à votre équipe soignante

- des sensations de palpitation ou de battements cardiaques irréguliers

Administration répétée

A ce jour, nous n'avons pas d'expérience quant à l'administration répétée de Rapilysin. Aussi, l'administration répétée n'est pas recommandée. La formation d'anticorps anti- reteplase n'a pas été observée.

Enfants

L'efficacité et la tolérance de Rapilysin chez les enfants n'ont pas été établies. L'administration de Rapilysin chez les enfants n'est pas recommandée.

Autres médicaments et Rapilysin

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

L'héparine et les autres médicaments qui fluidifient le sang (anticoagulants) ainsi que l'acide acétylsalicylique (un produit utilisé dans divers médicaments pour combattre douleur et fièvre) sont susceptibles d'augmenter le risque d'hémorragie.

Pour les informations sur les médicaments ne devant pas être physiquement associés avec la solution injectable de Rapilysin, voir paragraphe 3.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Aucune expérience n'existe de l'utilisation de Rapilysin chez la femme enceinte. Aussi, Rapilysin ne doit pas être utilisé excepté lors de circonstances mettant en jeu le pronostic vital. Vous devez signaler à votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être. Votre médecin vous informera sur les risques et les bénéfices encourus lors de l'utilisation de Rapilysin au cours de la grossesse.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter votre bébé pendant le traitement par Rapilysin, tant qu'il n'a pas été démontré que Rapilysin n'est pas excrété dans le lait maternel. Le lait maternel devra être jeté pendant les 24 heures suivant le traitement thrombolitique. Demandez à votre médecin quand vous pourrez reprendre l'allaitement.

3. COMMENT UTILISER RAPILYSIN

Rapilysin est habituellement délivré en milieu hospitalier. Le médicament est fourni dans des flacons de poudre pour injection. Avant utilisation, la poudre pour injection doit être dissoute dans l'eau pour préparations injectables contenue dans la seringue préremplie qui se trouve dans le coffret. Ne pas ajouter d'autres médicaments. La solution résultante doit être utilisée immédiatement. La solution doit être contrôlée afin de s'assurer que seules les solutions limpides et incolores seront injectées. Si la solution n'est pas limpide ou incolore, elle devra être jetée.

Le traitement par Rapilysin doit démarrer le plus rapidement possible après le début des symptômes de la crise cardiaque.

L'héparine et Rapilysin ne doivent pas être associés dans la même solution. D'autres médicaments ne doivent pas non plus être mélangés à la Rapilysin. Aucun autre médicament ne devra être ajouté à la solution avant injection (voir ci-dessous). Rapilysin devra de préférence être injecté par une voie veineuse qui lui est propre. Aucun autre médicament ne devra être injecté dans la voie veineuse réservée à la Rapilysin, ni en même temps, ni avant, ni après l'injection de Rapilysin. Ceci s'applique à

tous les médicaments y compris l'héparine et l'acide acétylsalicylique qui devront être injectés avant et après Rapilysin afin de réduire le risque d'une nouvelle formation de caillots sanguins. Lorsqu'il n'est possible d'utiliser qu'une seule voie veineuse, cette voie (y compris les perfusions en Y) doit être rincée soigneusement avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 % avant et après administration de Rapilysin.

Posologie de Rapilysin

Rapilysin est prescrit sous forme d'une injection de 10 U suivie d'une seconde injection de 10 U 30 minutes après (double bolus).

Chaque injection doit être administrée lentement pendant 2 minutes. L'injection ne doit pas être administrée, accidentellement, en dehors de la veine. En conséquence, signalez à votre médecin toute douleur à l'injection.

De l'héparine et de l'acide acétylsalicylique doivent être administrés avant et après Rapilysin afin de réduire le risque d'une nouvelle formation de caillots sanguins.

Posologie de l'héparine

La dose d'héparine recommandée est de 5000 UI, administrée en une injection unique avant Rapilysin, suivie d'une perfusion de 1000 UI par heure, débutant après la seconde injection de Rapilysin. L'héparine doit être poursuivie au minimum 24 heures, de préférence 48 à 72 heures, afin de conserver le TCA à des valeurs de 1,5 à 2 fois la normale.

Posologie de l'acide acétylsalicylique

La dose d'acide acétylsalicylique administrée avant Rapilysin doit être au moins de 250 mg-350 mg suivie de 75 mg-150 mg par jour au moins jusqu'à la fin de l'hospitalisation.

Si plus de Rapilysin n'a été utilisée que la dose usuelle :

En cas de surdosage le risque de saignements peut être accru.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, ce médicament est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous les patients traités ne présentent pas forcément des effets indésirables.

Très fréquents (concernant plus d'1 personne sur 10)

- Saignement au point d'injection, par ex. hématome (bleu)
- Douleur de poitrine / angor, hypotension et insuffisance cardiaque / difficultés respiratoires peuvent réapparaître
- Sensation de brûlure lors de l'injection de Rapilysin

Fréquents (concernant jusqu'à 1 personne sur 10)

- Saignement au niveau du tube digestif (par ex. vomissements ou selles ensanglantées ou noirs), des gencives ou des organes urinaires ou génitaux
- Un rythme cardiaque anormal (arythmie), un arrêt cardiaque, un collapsus cardio-vasculaire ou une autre crise cardiaque peut survenir

Peu fréquents (concernant jusqu'à 1 personne sur 100)

- Hémorragies au niveau cardiaque, abdominal, cérébral ou oculaire, sous-cutané, nasal ou émission de sang lors de la toux

- Atteinte du cœur ou des valves du cœur, ou formation d'un caillot sanguin au niveau du poumon, du cerveau ou de toute autre partie du corps peut survenir
- hypersensibilité (par ex. réactions allergiques)

Très rares (concernant jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- atteintes neurologiques (par ex crise d'épilepsie, convulsion, trouble de la parole, délire, agitation, confusion, dépression, psychose)
- réaction allergique sévère à l'origine de choc ou de collapsus

Fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Obstruction d'un vaisseau sanguin en raison de cholestérol (graisses)

Les événements cardio-vasculaires peuvent engager le pronostic vital ou entraîner la mort.

Les patients présentant une pression artérielle systolique de plus de 160 mmHg ont un risque plus élevé d'hémorragies cérébrales. Le risque de survenue d'hémorragie intracrânienne et d'hémorragie intracrânienne fatale augmente avec l'âge. Les transfusions sanguines sont rarement nécessaires. Le décès ou l'invalidité permanente ne sont pas rares chez les patients qui ont un accident vasculaire cérébral (y compris une hémorragie intracrânienne) ou tout autre problème hémorragique grave.

Assurez-vous que l'équipe hospitalière soit immédiatement informée de l'apparition de ces symptômes.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER RAPILYSIN

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur l'emballage et sur l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C
- Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- Après reconstitution (dissolution), la solution doit être utilisée immédiatement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Rapilysin

- La substance active est la retréplase 10 U/10 ml après reconstitution
- Les autres composants sont :
Poudre:
 Acide tranexamique,
 phosphate dipotassique,

acide phosphorique,
saccharose,
polysorbate 80

Solvant:

10 ml d'eau pour préparations injectables (seringue préremplie).

A quoi ressemble Rapilysin et contenu de l'emballage

Rapilysin se présente sous forme de poudre et de solvant pour solution injectable [2x (0,56 g de poudre dans un flacon et 10 ml de solvant dans une seringue préremplie avec un dispositif de reconstitution et aiguille)

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et Fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islande

Fabricant

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

Cenexi
52, Rue Marcel et Jacques Gaucher
94120 Fontenay-Sous-Bois
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est < {MM/AAAA}>

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence Européenne des Médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Une incompatibilité entre des seringues préremplies en verre (y compris Rapilysin) et certains systèmes de raccordement sans aiguille a été rapportée. Aussi, il faut s'assurer, avant utilisation, de la

compatibilité entre la seringue en verre et le dispositif de raccordement intraveineux. En cas d'incompatibilité, un adaptateur peut être utilisé, et retiré immédiatement après administration, en même temps que la seringue en verre.

Respecter les conditions d'asepsie pendant toute la préparation.

1. Enlever l'opercule protecteur du flacon de Rapilysin 10 U et nettoyer le bouchon de caoutchouc avec un tampon alcoolisé.
2. Ouvrir l'emballage contenant le dispositif de reconstitution, enlever les 2 capuchons de protection du dispositif de reconstitution.
3. Insérer le dispositif à travers le bouchon de caoutchouc dans le flacon de Rapilysin 10 U.
4. Sortir la seringue de 10 ml de son emballage. Enlever le capuchon de l'embout de la seringue. Connecter la seringue au dispositif de reconstitution et transférer les 10 ml de solvant dans le flacon de Rapilysin 10 U.
5. Le dispositif de reconstitution et la seringue toujours connectés au flacon, agiter celui-ci doucement pour dissoudre la poudre de Rapilysin 10 U. NE PAS SECOUER.
6. Le produit reconstitué donne une solution limpide incolore. Si la solution n'est pas limpide ou incolore, elle devra être jetée.
7. Prélever à nouveau 10 ml de solution de Rapilysin 10 U dans la seringue. En raison d'un sur-emplissage, une petite quantité de solution peut rester dans le flacon.
8. Déconnecter la seringue du dispositif de reconstitution. La dose est alors prête pour l'administration intraveineuse.
9. Aucun autre médicament ne devra être injecté dans la voie veineuse réservée à la Rapilysin, ni en même temps, ni avant, ni après l'injection de Rapilysin. Ceci s'applique à tous les produits y compris l'héparine et l'acide acétylsalicylique qui devront être administrés avant ou après l'administration de reteplase afin de réduire le risque de re-thrombose.
10. Lorsqu'il n'est possible d'utiliser qu'une seule voie veineuse, cette voie (y compris les perfusions en Y) doit être rincée soigneusement avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 % avant et après administration de Rapilysin.