

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rapilysin 10 U poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén flacon bevat 10 U* reteplase ** in 0,56 g poeder

Eén voorgevulde injectiespuit bevat 10 ml water voor injecties.

De gereconstitueerde oplossing bevat 1 U reteplase per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

* De sterkte van reteplase is uitgedrukt in units (U) waarbij gebruik gemaakt is van een referentie-standaard welke specifiek is voor reteplase en niet vergelijkbaar is met units welke worden gebruikt voor andere trombolytica.

** Recombinant plasminogeen activator geproduceerd in *Escherichia coli* met behulp van recombinant DNA technologie

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Wit poeder en heldere kleurloze vloeistof (water voor injecties).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rapilysin is geïndiceerd voor trombolytische therapie bij verdenking van een myocardinfarct met aanhoudende ST elevatie of recent linker bundeltak blok, binnen 12 uur na het optreden van de acuut myocard infarct (AMI) symptomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met reteplase dient zo snel mogelijk na het optreden van de symptomen van het AMI te worden begonnen.

Rapilysin dient voorgeschreven te worden door artsen die ervaren zijn in het gebruik van trombolytische behandelingen en met faciliteiten om het effect van de behandeling te volgen.

Dosering

Dosering van Rapilysin

Rapilysin wordt toegediend als een 10 U bolus dosis, na 30 minuten gevolgd door een tweede 10 U bolus dosis (dubbele bolus).

Iedere bolusinjectie wordt toegediend als een langzame intraveneuze injectie, binnen 2 minuten. Men dient zich er van te verzekeren dat de injectie niet per ongeluk paraveneus wordt toegediend.

Heparine en acetylsalicylzuur dienen te worden toegediend voorafgaand aan en na de toediening van Rapilysin om het risico op hernieuwde trombose te verminderen.

Dosering van heparine

De aanbevolen dosis heparine bedraagt 5000 I.E als bolusinjectie voorafgaand aan de behandeling met reteplase en gevolgd door een infuus met 1000 I.E per uur na de tweede reteplase bolusinjectie. Heparine dient gedurende minimaal 24 uur, bij voorkeur 48 - 72 uur, te worden toegediend met als doel de aPTT-waarden 1,5 tot 2 x hoger dan normaal te houden.

Dosering van acetylsalicylzuur

De startdosis van acetylsalicylzuur vóór starten van de trombolysen dient minimaal 250 mg (250 – 350 mg) te bedragen, gevolgd door 75-150 mg per dag tot minimaal de dag van ontslag uit het ziekenhuis.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Reteplase wordt geleverd als gevriesdroogde substantie in flacons. Het lyofilisaat wordt gereconstitueerd met de inhoud van de bijbehorende injectiespuit. Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Rapilysin dient bij voorkeur te worden toegediend via een intraveneuze lijn die alleen voor de toediening van Rapilysin wordt gebruikt. Andere geneesmiddelen mogen niet worden toegediend via de lijn die is gereserveerd voor Rapilysin, noch tegelijkertijd met, noch voorafgaand aan, noch na de toediening van Rapilysin. Dit geldt voor alle producten inclusief heparine en acetylsalicylzuur die toegediend dienen te worden voorafgaand aan en na toediening van reteplase om het risico van hernieuwde trombose te verminderen.

Bij patiënten bij wie dezelfde lijn moet worden gebruikt, moet deze lijn (inclusief een Y-lijn), voorafgaand aan en na toediening van Rapilysin, grondig worden gespoeld met 0,9 % natriumchloride-oplossing of 5 % glucose-oplossing.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Trombolytische therapie verhoogt het risico op bloedingen. Reteplase is daarom gecontra-indiceerd in de volgende situaties:

- Bekende hemorrhagische diathese
- Patiënten die orale anticoagulantia gebruiken (bijv. natriumwarfarine)
- Intracraniële neoplasmata, arterioveneuze malformaties of aneurysmata
- Neoplasmata met een verhoogde bloedingsneiging
- Cerebrovasculair accident in de anamnese
- Recente (d.w.z. < 10 dagen) langdurige en intensieve externe hartmassage
- Ernstige ongecontroleerde hypertensie
- Actief ulcus pepticum
- Portale hypertensie (oesofagus-varices)

- Ernstige lever- of nierinsufficiëntie
- Acute pancreatitis, pericarditis, bacteriële endocarditis
- Binnen 3 maanden na een ernstige bloeding, uitgebreid trauma of ingrijpende chirurgie (bijv. CABG, intracraniële of intraspinale chirurgie of trauma), bevalling, orgaanbiopsie, eerdere punctie van een niet te comprimeren bloedvat.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Iedere patiënt, waarbij een behandeling met reteplase wordt overwogen, dient zorgvuldig geëvalueerd te worden. Zie rubriek 6.2 voor informatie over product onverenigbaarheden.

Bloedingen

De meest voorkomende complicatie tijdens behandeling met reteplase is een bloeding. In de volgende omstandigheden kan het risico van behandeling met reteplase toegenomen zijn en dient dit risico zorgvuldig te worden afgewogen tegen de te verwachten voordelen:

- Cerebrovasculaire aandoeningen
- Systolische bloeddruk bij begin van de behandeling > 160 mm Hg
- Recente (binnen tien dagen) gastro-intestinale of urogenitale bloedingen.
- Grote kans op stolsels in het linker hartdeel, bijv. mitralisstenose met atriumfibrilleren
- Septische tromboflebitis of geoccludeerde arterioveneuze canule op een ernstig geïnfecteerde plaats
- ouder dan 75 jaar
- Iedere andere aandoening waar bloedingen een significant gevaar vormen of bijzondere moeilijkheden opleveren door de plaats van de bloeding.

Het gelijktijdig gebruik van heparine kan bijdragen tot het ontstaan van een bloeding. Daar tijdens behandeling met reteplase lysis van de fibrine optreedt, kunnen bloedingen optreden bij recente punctieplaatsen. Daarom dienen tijdens trombolytische therapie alle mogelijke bloedingsplaatsen zorgvuldig te worden gecontroleerd (inclusief insertieplaatsen van catheters, arteriële en veneuze punctieplaatsen, plaatsen waar in een bloedvat is gesneden en naaldpunctieplaatsen). Het gebruik van starre katheters alsook intramusculaire injecties en niet-noodzakelijke manipulaties met de patiënt dienen te worden vermeden tijdens de behandeling met reteplase.

Er dient voorzichtigheid betracht te worden als het middel samen wordt gebruikt met andere geneesmiddelen die invloed uitoefenen op de hemostase zoals heparine, laagmoleculaire heparinen, heparinoïden, orale anticoagulantia, trombocytenaggregatieremmers, anders dan acetylsalicylzuur, zoals dipyridamol, ticlopidine, clopidogrel of glycoproteïne IIb/IIIa receptorantagonisten.

Indien ernstige bloedingen, met name cerebrale bloedingen, optreden dient elke gelijktijdige behandeling met heparine direct te worden gestaakt. Tevens dient de tweede bolusinjectie van reteplase niet te worden toegediend indien voor zijn toediening een ernstige bloeding is opgetreden. In het algemeen is het niet noodzakelijk om stollingsfactoren toe te dienen gezien de relatief korte halfwaardetijd van reteplase. De meeste patiënten die een bloeding ontwikkelen kunnen behandeld worden door staken van het trombolyticum en de antistollingstherapie, volumeherstel en manuele druk op het vat. Protamine dient te worden overwogen indien heparine is toegediend binnen vier uur voor het ontstaan van de bloeding. Bij patiënten die niet reageren op deze conservatieve maatregelen, dient

het oordeelkundig gebruik van transfusie-producten te worden overwogen. Transfusies met cryoprecipitaat, fibrinogeen, vers bevroren plasma en trombocyten dienen te worden overwogen, waarbij na iedere toediening een herbeoordeling op basis van klinische parameters en laboratoriumwaarden dient plaats te vinden. Het is wenselijk om met de infusie van cryoprecipitaat of fibrinogeen een plasmafibrinogeen gehalte van 1 g/l na te streven.

Tot op heden zijn er onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van reteplase bij patiënten met een diastolische druk > 100 mmHg bij de start van de trombolytische behandeling.

Ritmestoornissen

Coronair-trombolyse kan aanleiding geven tot ritmestoornissen als gevolg van de reperfusie. Het wordt ten sterkste aanbevolen anti-aritmische therapie voor de behandeling van bradycardie en/of ventriculaire ritmestoornissen (bijv. ventriculaire tachycardie of fibrillatie) beschikbaar te hebben tijdens toediening van reteplase.

Herhaalde toediening

Daar er geen ervaring is met herhaalde toediening van reteplase wordt opnieuw toedienen van reteplase niet aanbevolen. Echter, vorming van antilichamen tegen het reteplase molecuul is niet waargenomen. Indien een anafylactische reactie optreedt, dient de injectie direct te worden stopgezet en adequate therapie te worden gestart.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd. Retrospectieve analyses van klinische studies hebben geen klinisch relevante interacties aangetoond met andere geneesmiddelen en reteplase bij gelijktijdig gebruik bij patiënten met AMI. Heparine, vitamine K antagonisten en geneesmiddelen die de functie van de trombocyten beïnvloeden (zoals acetylsalicylzuur, dipyridamol en abciximab) kunnen het risico op bloedingen doen toenemen indien voorafgaand, tijdens of na behandeling met reteplase toegediend.

Hierop dient speciaal gelet te worden tijdens perioden met een laag plasmafibrinogeen gehalte (tot circa twee dagen na fibrinolytische behandeling bij AMI).

Zie rubriek 4.2 voor informatie over product onverenigbaarheden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van reteplase bij zwangere vrouwen. De enige beschikbare gegevens uit dierstudies betreffen studies uitgevoerd bij konijnen die vaginale bloedingen gepaard gaande met abortus (zie rubriek 5.3) lieten zien. Het potentiële risico bij zwangere vrouwen is niet bekend.

Behalve in levensbedreigende situaties dient Rapilysin niet gebruikt te worden bij zwangere vrouwen

Borstvoeding

Het is onbekend of reteplase wordt uitgescheiden in de moedermelk. Moedermelk dient de eerste 24 uur na trombolytische therapie niet te worden gegeven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Niet relevant.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest vaak gemelde bijwerkingen die samenhangen met reteplase behandeling zijn bloedingen, voornamelijk op de plaats van injectie. Lokale reacties op de plaats van injectie kunnen ook voorkomen.

Zoals bij andere trombolytische middelen, zijn terugkerende ischemie/angina, hypotensie en hartfalen/longoedeem frequent gemeld als sequelae van myocard infarct en/of trombolytische toediening.

Bloedingen

De meest voorkomende bijwerking die voor kan komen tijdens de behandeling met reteplase is een bloeding.

Meldingen van intracranieële bloeding, waarvan vele fataal, zijn van bijzonder belang.

Een systolische bloeddruk > 160 mm Hg bij starten van de behandeling met reteplase ging samen met een verhoogd risico op cerebrale bloedingen. Het risico van intracranieële bloeding en fatale intracranieële bloeding neemt toe naarmate de leeftijd toeneemt. Bloedtransfusies waren zelden noodzakelijk. Overlijden en blijvende invaliditeit zijn niet zelden gemeld bij patiënten die een beroerte (waaronder ook een intracranieële bloeding) en andere ernstige bloedingen hebben gehad.

Tabel met bijwerkingen

De frequentie van gemelde bijwerkingen wordt vermeld in de volgende tabel. De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkinging gezien bij reteplase
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreacties (bijv. allergische reacties) ¹
	Zeer zelden	Ernstige anafylactische/anafylactoïde reacties ¹
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Cerebrale bloeding ²
	Zeer zelden	Bijwerkingen gerelateerd aan het zenuwstelsel (bijv. epileptische toevallen, convulsies, afasie, spraakstoornis, delirium, acuut hersensyndroom, opwinding, confusie, depressie, psychose)
Hartaandoeningen³	Zeer vaak	Opnieuw optreden van ischemie/angina, hypotensie en hartfalen/longoedeem
	Vaak	Aritmie (bijv. AV-block, atriumfibrilleren/flutter, ventriculaire tachycardie/fibrilleren, elektromechanische dissociatie (EMD)), hartstilstand, cardiogene shock en nieuwe infarctering
	Soms	Mitralisinsufficiëntie, longembolie, overige systemische embolieën/cerebrale embolie en ventrikelseptumdefect

Bloedvataandoeningen	Vaak	Gastro-intestinale bloedingen (haematemesis, melaena), gingivale of urogenitale bloeding
	Soms	Haemopericardium, retroperitoneale bloeding, hersenbloeding, epistaxis, haemoptysis, oogbloedingen en bloeduitstorting
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Bloeding op de plaats van injectie (bijv. hematoom), een lokale reactie op de plaats van injectie, bijvoorbeeld een branderig gevoel
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Niet bekend	Vetembolie, wat kan leiden tot overeenkomstige gevolgen in de betreffende organen ⁴

1. Beschikbare documentatie over reteplase wijst niet op een antilichaam-gerelateerde basis voor deze overgevoeligheidsreacties.
2. Ischemische of hemorrhagische cerebrovasculaire gebeurtenissen kunnen hieraan bijdragen of een onderliggende aandoening zijn.
3. Alsook bij andere trombolytica, zijn deze cardiovasculaire gebeurtenissen gemeld als gevolg van een myocardinfarct en/of toediening van trombolytica. Deze gebeurtenissen kunnen levensbedreigend zijn en tot de dood leiden.
4. Deze gebeurtenis is gemeld voor de therapeutische klasse van trombolytische middelen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In het geval van overdosering kunnen depletie van fibrinogeen en andere stollingsfactoren (bijv. stollingsfactor V) verwacht worden, met als gevolg kans op bloedingen.

Voor verdere informatie zie rubriek 4.4, onder bloeding.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmaco-therapeutische groep: antitrombotica, ATC code: **B01AD**

Werkingsmechanisme

Reteplase is een recombinant plasminogeenactivator die de splitsing van endogeen plasminogeen katalyseert, waardoor plasmine ontstaat. Deze plasminogenolyse treedt met voorkeur op in de aanwezigheid van fibrine. Plasmine zorgt voor een trombolytische werking door de afbraak van fibrine, dat de belangrijkste component is van de thrombusmatrix.

Reteplase (10 +10 U) verlaagt dosis-afhankelijk de plasma fibrinogeenspiegels met ongeveer 60-80 %. De fibrinogeenspiegel normaliseert binnen twee dagen. Zoals ook met andere plasminogeen-activatoren, treedt vervolgens een rebound-fenomeen op gedurende welke de fibrinogeenspiegels een maximum bereiken binnen 9 dagen en verhoogd blijven gedurende ca. 18 dagen.

Dalingen van de plasmaspiegels van plasminogeen en α_2 -antiplasmine normaliseren binnen 1-3 dagen. Stollingsfactor V, VIII, α_2 -macroglobuline en C1-esterase-remmer zijn slechts weinig gereduceerd en normaliseren binnen 1 - 2 dagen. De werking van plasminogeenactivatorremmer-1 (PAI-1) kan verminderd zijn tot ca. nul, maar normaliseert zeer snel, binnen twee uur, met een rebound-fenomeen. Prothrombine-activatie-fragment-1-spiegel en thrombine-antithrombine-III-complexen nemen toe tijdens trombolysen; hetgeen wijst op thrombineproductie. De klinische relevantie hiervan is onbekend.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een grote vergelijkende mortaliteitsstudie (INJECT) bij ongeveer 6000 patiënten toonde aan dat reteplase de incidentie van hartfalen (een secundair werkzaamheidscriterium) significant deed afnemen en minimaal even effectief was als streptokinase in het verlagen van de mortaliteit (primaire eindpunt). In twee klinische studies die de doorgankelijkheid van de coronairvaten als primair werkzaamheidscriterium hadden (RAPID I en RAPID II), bleek de behandeling met reteplase in vergelijking met de behandeling met alteplase (in het 3-uurs en in het versnelde doseringsschema) samen te gaan met een vroege doorgankelijkheid bij een groter deel van de patiënten (primaire werkzaamheidscriterium) en met een lagere incidentie van hartfalen (secundair werkzaamheidscriterium). Een klinisch onderzoek bij ongeveer 15.000 patiënten, waarbij reteplase werd vergeleken met het versnelde doseringsschema van alteplase (GUSTO III) (reteplase : alteplase 2:1 randomisatie), liet geen statistisch verschillende resultaten zien voor het primaire eindpunt van de 30-dagen mortaliteit (reteplase: 7,47 %, alteplase: 7,23 %, $p = 0,61$) of voor het gecombineerde eindpunt van de 30-dagen mortaliteit en niet-fatale invaliderende beroerte (reteplase: 7,89 %, alteplase: 7,88 %, $p = 0,99$). Over het geheel genomen was de incidentie van beroertes in de reteplasegroep 1,64 % en in de alteplasegroep 1,79 %. In de reteplasegroep waren 49,4 % van deze beroertes fataal en 27,1 % invaliderend. In de alteplasegroep waren 33,0 % fataal en 39,8 % invaliderend.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Eliminatie

Na intraveneuze bolusinjectie van 10+10 U aan patiënten met AMI, vindt distributie van het reteplase-antigeen in het plasma plaats met een dominante halfwaardetijd ($t_{1/2\alpha}$) van 18 ± 5 minuten en vindt eliminatie plaats met een terminale halfwaardetijd ($t_{1/2\beta}$) van 5,5 uur $\pm$ 12,5 minuten bij een plasmaklaring van 121 ± 25 ml/min. Reteplaseactiviteit wordt geklaard uit het plasma met een snelheid van 283 ± 101 ml/min., resulterend in een dominante halfwaardetijd ($t_{1/2\alpha}$) van $14,6 \pm 6,7$ min en een terminale halfwaardetijd ($t_{1/2\beta}$) van 1,6 uur $\pm$ 39 min. Slechts minimale hoeveelheden reteplase konden immunologisch worden aangetoond in de urine. Exacte gegevens over de belangrijkste eliminatieroutes van reteplase bij mensen zijn niet beschikbaar en de consequenties voor patiënten met lever- of nierinsufficiëntie zijn niet bekend. Dierproeven bij de rat tonen aan dat de lever en de nieren de belangrijkste organen zijn voor een actieve opname en lysosomale afbraak. Aanvullende *in-vitro* studies in humaan plasma suggereren dat complexvorming met C1-inactivator, α_2 -antiplasmine en α_2 -antitrypsine bijdraagt aan de inactivatie van reteplase in het plasma. De relatieve bijdrage van de inhibitoren aan de inactivatie van reteplase vermindert als volgt: C1-inactivator > α_2 -antiplasmine > α_2 -antitrypsine.

De halfwaardetijd van reteplase was toegenomen bij patiënten met AMI in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Een verdere toename van de halfwaardetijd bij patiënten met een myocardinfarct en ernstig gestoorde lever- of nierfunctie kan niet worden uitgesloten. Er zijn echter geen klinische gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek van reteplase bij deze patiënten. Gegevens bij dieren tonen aan dat bij ernstige nierfunctiestoornissen, met een uitgesproken toename van het serumcreatinine en het serumureum, een toename van de halfwaardetijd van reteplase moet worden verwacht. Lichte nierfunctiestoornissen hadden geen significant effect op de farmacokinetiek van reteplase.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteitsstudies zijn uitgevoerd bij ratten, konijnen en apen. Subacute toxiciteitsstudies zijn uitgevoerd bij ratten, honden en apen. Het belangrijkste acute symptoom na eenmalige hoge doses van reteplase bij ratten en konijnen was een voorbijgaande apathie, kort na de injectie. Bij cynomolgusapen varieerde het sedatieve effect van lichte apathie tot bewusteloosheid, veroorzaakt door een reversibele dosis-gerelateerde daling van de bloeddruk. Er was een toename van lokale bloedingen op de plaats van de injectie.

Er zijn geen onverwachte bijwerkingen aangetoond in subacute toxiciteitsstudies. Herhaaldelijk toedienen van het humane peptide reteplase aan honden leidde tot immunologisch-allergische reacties. Vele in vitro en in vivo testen met verschillende genetische eindpunten hebben aangetoond dat reteplase niet genotoxisch is.

Reproductietoxiciteits studies zijn uitgevoerd bij ratten (fertiliteits- en embryo-foetotoxiciteitsstudie inclusief een fase van werpen) en bij konijnen (embryo-foetotoxiciteitsstudie, alleen 'dose-range finding' studie). Bij ratten, een diersoort ongevoelig voor de farmacologische effecten van reteplase, waren er geen nadelige effecten op de fertiliteit, de embryo-foetale ontwikkeling en bij de nakomelingen. Bij konijnen werden vaginale bloedingen en abortussen waargenomen, mogelijk in verband te brengen met voortgezette hemostase, maar er werden geen foetale afwijkingen waargenomen. Met reteplase werd geen pre- en postnatale toxiciteitsstudie uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

Tranexaminezuur
dikaliumwaterstoffosfaat
fosforzuur
sucrose
Polysorbaat 80

Oplosmiddel:

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met Heparine en/of acetylsalicylzuur.

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Heparine en Rapilysin zijn onverenigbaar als ze in oplossing gemengd worden. Er kunnen ook andere onverenigbaarheden bestaan. Er mogen geen andere geneesmiddelen toegevoegd worden aan de oplossing voor injectie.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid in originele verpakking:
3 jaar.

Gereconstitueerd product:

Chemische en fysische stabiliteit na reconstitutie in water voor injecties is aangetoond gedurende 8 uur tussen 2 °C en 30 °C.

Vanuit een microbiologisch standpunt dient het product onmiddellijk na reconstitutie te worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartermijn na reconstitutie en de condities voor gebruik.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25 °C.

Bewaar de flacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Iedere verpakking bevat:

2 kleurloze glazen flacons (type I) met een rubberen (butyl) sluiting en een aluminium flip-off dop, met 0,56 mg poeder.

2 voorgevulde glazen spuit (borosilicaat, type I) voor eenmalig gebruik, met een bromobutyl plunjerstop en een broombutylrubber dop, met 10 ml oplosmiddel.

2 reconstitutie **pinnen**

2 naalden 19 G1

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Er is onverenigbaarheid gemeld tussen enkele voorgevulde glazen spuiten (waaronder Rapilysin) met bepaalde verbindingstukken zonder naald. Daarom dient de verbinding tussen de glazen spuit en de intraveneuze toegang zeker gesteld te zijn voor gebruik. In geval van onverenigbaarheid kan een adapter gebruikt worden, deze kan onmiddellijk na toediening gelijktijdig met de glazen spuit verwijderd worden.

De gehele bereiding en toediening dient aseptisch te gebeuren.

1. Verwijder het beschermkapje van de injectieflacon met Rapilysin 10 U en maak de rubberstop schoon met een alcoholdoekje.
2. Open de verpakking van de reconstitutiepin, verwijder beide beschermkapjes van de reconstitutiepin.
3. Steek de pin door de rubberstop in de injectieflacon met Rapilysin 10 U.
4. Neem de 10 ml spuit uit de verpakking. Verwijder het afsluitdopje van de spuit. Verbind de spuit met de reconstitutiepin en breng de 10 ml oplosmiddel over in de injectieflacon met Rapilysin 10 U.
5. Laat de reconstitutiepin met de spuit vastzitten op de injectieflacon en zwenk de injectieflacon zachtjes om het Rapilysin 10 U-poeder op te lossen. NIET SCHUDDEN.
6. Reconstitutie van het preparaat resulteert in een heldere, kleurloze oplossing. Als de oplossing niet helder en kleurloos is dient deze vernietigd te worden.
7. Zuig 10 ml Rapilysin 10 U-oplossing terug op in de spuit. Door overvulling kan een kleine hoeveelheid in de injectieflacon overblijven.
8. Maak de spuit los van de reconstitutiepin. De dosis is nu gereed voor intraveneuze toediening.
9. De gereconstitueerde oplossing moet direct worden gebruikt. Na reconstitutie is het noodzakelijk de oplossing visueel te beoordelen. Alleen heldere en kleurloze oplossingen mogen geïnjecteerd worden. Als de oplossing niet helder en kleurloos is dient zij vernietigd te worden.
10. Andere geneesmiddelen mogen niet worden toegediend via de lijn die is gereserveerd voor Rapilysin, niet tegelijkertijd met, niet voorafgaand aan en niet na de toediening van Rapilysin.

Dit geldt voor alle producten, inclusief heparine en acetylsalicylzuur die toegediend dienen te worden voorafgaand aan en na toediening van reteplase, om het risico van hernieuwde trombose te verlagen.

11. Bij patiënten bij wie dezelfde lijn moet worden gebruikt, moet deze lijn (inclusief een Y-lijn), voorafgaand aan en na toediening van Rapilysin, grondig worden gespoeld met 0,9 % natrium-chloride-oplossing of 5 % dextrose-oplossing (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
IJsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/018/001

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 29 augustus 1996
Datum van laatste hernieuwing: 29 augustus 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van de European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten van het biologisch werkzame bestanddeel

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

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch recept onderworpen geneesmiddel (Zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN
NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN OP DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

Buitenverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rapilysin 10 U poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Water voor injecties voor Rapilysin 10 U oplossing voor intraveneus gebruik

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Reteplase 10 U (recombinant plasminogeen activator, thrombolyticum)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder:

Tranexaminezuur
di-kaliumwaterstoffosfaat
fosforzuur
sucrose
Polysorbaat 80

Oplosmiddel:

Water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor injectie (bevat 2x [0,56 g poeder in een flacon en 10 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit met reconstitutiepin en naald])

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik
Lees vóór gebruik de ingesloten bijsluiter

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

De oplossing direct na reconstitutie gebruiken

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet bewaren boven 25 °C

Bewaar de flacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
IJsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/018/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE OVER BRAILLE**

Braille is niet verplicht

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket van de injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Rapilysin 10 U poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Reteplase
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

De oplossing direct na reconstitutie gebruiken

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 U reteplase

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket van de wegwerpspuit

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker
Rapilysin 10 U poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
reteplase

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

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

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is RAPILYSIN en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. WAT IS RAPILYSIN EN WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Rapilysin bevat de werkzame stof reteplase (een recombinant plasminogeenactivator). Het is een trombolytisch geneesmiddel, bestemd voor het oplossen van bloedstolsels die zijn ontstaan in bepaalde bloedvaten en om de bloedvoorziening in deze verstopte bloedvaten weer te herstellen (= trombolyse). Rapilysin wordt gebruikt na een acuut myocardi infarct (hartaanval) om het bloedstolsel, dat de hartaanval veroorzaakt, op te lossen. Het moet binnen 12 uur na het begin van de symptomen worden toegediend.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET <GEBRUIKEN><INNEMEN> OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

De arts zal u enkele vragen stellen voordat Rapilysin wordt toegediend om te weten te komen of er bij u een toegenomen risico van bloeding bestaat.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- als u een bloedingsstoornis hebt
- als u een medicijn gebruikt om uw bloed te verdunnen (orale anticoagulantia, bijv. warfarine)
- als u een hersentumor hebt of een bloedvatafwijking of een verwijding van een bloedvat (aneurysma) in de hersenen
- als u andere tumoren hebt die een toegenomen risico van bloeding met zich mee kunnen brengen
- als u een beroerte hebt gehad
- als u in de laatste 10 dagen een uitwendige hartmassage hebt gehad
- als u lijdt aan ernstige ongecontroleerde hoge bloeddruk (hypertensie)

- als u een zweer hebt in de maag of de dunne darm
- als u spataderen hebt in de slokdarm (oesofagus) (vaak ten gevolge van een leverziekte)
- als u een ernstige lever- of nierziekte hebt
- als u een acute ontsteking hebt in de alvleesklier of het pericard (het zakje rondom het hart) of als u een infectie in de hartspeer hebt (bacteriële endocarditis)
- als u in de laatste drie maanden een ernstige bloeding hebt gehad, een ernstige verwonding of een grote operatie (bijv. een open hartoperatie van de kransslagaderen (bypass) of een operatie of verwonding aan het hoofd of de ruggengraat), bevallen bent of als bij u orgaanweefsel is weggenomen voor onderzoek (biopsie) of als u een andere medische of chirurgische ingreep hebt ondergaan.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Bloeding

De meest voorkomende bijwerking van Rapilysin is een bloeding. Daarom moet Rapilysin uitsluitend worden toegediend in de aanwezigheid en onder begeleiding van een eerstehulparts.

Besteed zorgvuldige aandacht aan alle mogelijke bloedingsplaatsen (bijv. injectieplaatsen). Heparine, dat samen met Rapilysin toegediend wordt, kan ook de bloeding doen toenemen.

De risico's van een behandeling met Rapilysin kunnen groter zijn als:

- u lijdt aan aandoeningen van de vaten in de hersenen
- de bovenwaarde van uw bloeddruk hoger is dan 160 mmHg
- u binnen de laatste tien dagen bloedingen in het maag-darmstelsel of in de urine- of voortplantingswegen hebt gehad.
- er bij u een hoge kans bestaat op een bloedstolsel in het hart (bijv. als gevolg van een vernauwde hartklep of boezemfibrilleren)
- u een infectie met ontsteking van een ader met stolselvorming hebt (septische tromboflebitis) of verstopte bloedvaten op een geïnfecteerde plaats
- u ouder bent dan 75 jaar
- u enige andere aandoening hebt waarbij een bloeding bijzonder gevaarlijk is of waardoor een bloeding kan optreden op een plaats waar deze bloeding moeilijk onder controle te krijgen is.

Tot op heden zijn er weinig gegevens beschikbaar over het gebruik van Rapilysin bij patiënten met een onderwaarde van de bloeddruk boven 100 mmHg.

Afwijkend hartritme (aritmieën)

Trombolytische behandeling kan leiden tot het ontstaan van ritmestoornissen.

Vertel het daarom onmiddellijk aan het medisch personeel als u:

- hartkloppingen of een onregelmatige hartslag krijgt

Herhaalde toediening

Er is momenteel geen ervaring met herhaalde toediening van Rapilysin. Daarom wordt opnieuw toedienen niet aanbevolen. Vorming van antilichamen tegen het reteplase molecuul is niet waargenomen.

Gebruik bij kinderen

Veiligheid en effectiviteit van Rapilysin bij kinderen zijn niet vastgesteld. Behandeling van kinderen met Rapilysin wordt daarom niet aanbevolen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rapilysin nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Heparine en andere medicijnen die het bloed verdunnen (anticoagulantia) en acetylsalicylzuur (een middel dat voorkomt in veel geneesmiddelen om pijn te verminderen en koorts te verlagen) kunnen het risico van bloedingen doen toenemen.

Voor informatie over geneesmiddelen die niet mogen worden gemengd met Rapilysin oplossing voor injectie, zie rubriek 3.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Er is geen ervaring met Rapilysin bij zwangere vrouwen. Daarom mag het niet gebruikt worden, behalve in levensbedreigende situaties. U moet uw arts vertellen als u zwanger bent of zwanger denkt te zijn. Uw arts kan dan de risico's en de voordelen van een behandeling met Rapilysin tijdens de zwangerschap met u bespreken.

Borstvoeding

U mag geen borstvoeding geven tijdens een behandeling met Rapilysin omdat het niet bekend is of Rapilysin in de moedermelk wordt uitgescheiden. De moedermelk moet tijdens de eerste 24 uur na de behandeling met Rapilysin worden weggegooid. Bespreek met uw arts wanneer u weer borstvoeding mag geven.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

Rapilysin wordt meestal toegediend in een ziekenhuis. Het geneesmiddel is verkrijgbaar in flacons als poeder voor injectievloeistof. Voordat het wordt gebruikt moet het poeder voor injectie worden opgelost in het water voor injectie dat wordt geleverd in de voorgevulde wegwerpspuit die ook in de verpakking zit. Voeg geen andere geneesmiddelen toe. De bereide oplossing moet direct worden toegediend. De oplossing moet onderzocht worden om er zeker van te zijn dat alleen een heldere en kleurloze oplossing geïnjecteerd wordt. Als de oplossing niet helder en kleurloos is, moet deze weggegooid worden.

Behandeling met Rapilysin 10 U moet zo snel mogelijk na het begin van de symptomen van een hartaanval worden begonnen.

Heparine en Rapilysin kunnen niet worden gemengd in dezelfde oplossing. Ook andere geneesmiddelen kunnen mogelijk niet goed met Rapilysin gemengd worden. Er mag geen ander geneesmiddel aan de injectievloeistof worden toegevoegd (zie hieronder). Rapilysin dient bij voorkeur te worden toegediend via een intraveneuze lijn die alleen voor de toediening van Rapilysin wordt gebruikt. Andere geneesmiddelen mogen niet worden toegediend via de lijn die is gereserveerd voor Rapilysin, niet tegelijkertijd met en niet voorafgaand aan of na de toediening van de Rapilysininjectie. Dit geldt voor alle geneesmiddelen, inclusief heparine en acetylsalicylzuur, die toegediend worden voorafgaand aan en na Rapilysin, om het risico op de vorming van nieuwe bloedstolstels te verminderen.

Als dezelfde lijn moet worden gebruikt, moet deze lijn (inclusief een Y-lijn), voorafgaand aan en na toediening van Rapilysin, grondig worden gespoeld met 0,9 % natriumchloride-oplossing of 5 % dextrose-oplossing.

Dosering van Rapilysin

Rapilysin wordt toegediend als een 10 U injectie, gevolgd door een tweede 10 U injectie 30 minuten later (dubbele bolus).

Elke injectie moet binnen 2 minuten langzaam worden toegediend. De injectie moet niet per ongeluk buiten de ader toegediend worden. Daarom moet u het beslist het medisch personeel vertellen als u pijn ondervindt tijdens de injectie.

Heparine en acetylsalicylzuur worden voorafgaand aan en na Rapilysin toegediend om het risico van de vorming van nieuwe bloedstolsels te verminderen.

Dosering van heparine

De aanbevolen dosis van heparine is 5000 I.E. toegediend als een enkele injectie voorafgaand aan Rapilysin, gevolgd door een infusie van 1000 I.E. per uur te beginnen na de tweede injectie met Rapilysin. Heparine moet ten minste gedurende 24 uur, bij voorkeur gedurende 48 tot 72 uur, worden toegediend om aPTT-waarden 1,5 tot 2 keer zo hoog als normaal te houden.

Dosering van acetylsalicylzuur

De dosering van acetylsalicylzuur die voorafgaand aan Rapilysin wordt gegeven moet ten minste 250 - 350 mg bedragen en moet dan vervolgd worden met 75 - 150 mg per dag, ten minste tot ontslag uit het ziekenhuis.

Als meer Rapilysin is toegediend dan wordt aanbevolen:

In het geval van overdosering is er een verhoogd risico op bloedingen.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

- Bloedingen op de plaats van injectie, bijv. bloedblaren (hematomen)
- Pijn op de borst / angina, lage bloeddruk en hartfalen / kortademigheid kunnen zich opnieuw voordoen
- Brandend gevoel als Rapilysin geïnjecteerd wordt

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij 1 op de 10 patiënten):

- Bloedingen in het spijsverteringskanaal (bijv. bloederig of zwart braaksel of ontlasting), van het tandvlees of in de urine- of voortplantingswegen
- Abnormale hartslag (hartritmestoornis), hartstilstand, stilvallen van de bloedsomloop of nogmaals een hartaanval kunnen voorkomen

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij 1 op de 100 patiënten):

- Bloedingen rondom het hart, in de buik, de hersenen of de ogen, onder de huid, uit de neus of als ophoesten van bloed
- Schade aan het hart of de hartkleppen, of een bloedstolling in de longen, hersenen of een ander deel van het lichaam kunnen optreden
- overgevoeligheid (bijv. allergische reacties)

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten):

- Bijwerkingen met betrekking tot het zenuwstelsel (bijv. epileptische aanval, stuip trekking, spraakverstoring, delirium, geprikkeldheid, verwardheid, neerslachtigheid, psychose)
- ernstige allergische reacties, die shock of instorting veroorzaken

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens)

- Verstopping van bloedvaten door cholesterol (vet)

Bijwerkingen op het hart of de bloedsomloop kunnen levensbedreigend zijn of de dood veroorzaken.

Patiënten met een bovengrens van de bloeddruk van meer dan 160 mmHg lopen een groter risico op een hersenbloeding. Het risico van intracraniële bloeding en fatale intracraniële bloeding neemt toe naarmate de leeftijd toeneemt. Bloedtransfusies waren zelden noodzakelijk. Overlijden of blijvende invaliditeit komen niet zelden voor bij patiënten die een beroerte (waaronder hersenbloeding) of andere ernstige bloedingsproblemen krijgen.

U moet het medisch personeel onmiddellijk informeren als een van deze bijwerkingen optreedt.

Het melden van bijwerkingen

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

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en het etiket van de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum
- Niet bewaren boven 25 °C.
- Bewaar de flacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

6. INHOUD VAN DE VERPAKKING EN OVERIGE INFORMATIE

Wat bevat Rapilysin

- De werkzame stof is reteplase, 10U/10 ml na reconstitutie.
- De andere stoffen zijn:

Poeder:

Tranexaminezuur
dikaliumwaterstoffosfaat
fosforzuur
saccharose
polysorbaat 80

Oplosmiddel:

10 ml water voor injecties (voorgevulde spuit)

Hoe ziet Rapilysin eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Elke flacon bevat 0,56 g poeder voor oplossing voor injectie met 10 U reteplase (INN).
- 2 kleurloze flacons met 10 U poeder met rubberen sluiting
- 2 voorgevulde spuiten met 10 ml oplosmiddel voor eenmalig gebruik
- 2 reconstitutiepinnen
- 2 naalden 19 G1

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður
Ísland

Fabrikant

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

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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

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

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

Deze bijsluiter werd voor de laatste keer goedgekeurd

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van de European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

Instructies voor gebruik en verwerking

Er is onverenigbaarheid gemeld tussen enkele voorgevulde glazen spuit (waaronder Rapilysin) met bepaalde verbindingstukken zonder naald. Daarom dient de verbinding tussen de glazen spuit en de intraveneuze toegang zeker gesteld te zijn voor gebruik. In geval van onverenigbaarheid kan een adapter gebruikt worden, deze kan onmiddellijk na toediening gelijktijdig met de glazen spuit verwijderd worden.

De gehele bereiding en toediening dient aseptisch te gebeuren.

1. Verwijder het beschermkapje van de injectieflacon met Rapilysin 10 U en maak de rubber stop schoon met een alcoholdoekje.
2. Open de verpakking van de reconstitutiepin, verwijder beide beschermkapjes van de reconstitutiepin.
3. Steek de pin door de rubber stop in de injectieflacon met Rapilysin 10 U.
4. Neem de 10 ml spuit uit de verpakking. Verwijder de beschermhoes van de spuit. Verbind de spuit met de reconstitutiepin en breng de 10 ml oplosmiddel over in de injectieflacon met Rapilysin 10 U.

5. Laat de reconstitutiepin met de spuit vastzitten op de injectieflacon en zwenk de injectieflacon zachtjes om het Rapilysin 10 U-poeder op te lossen. NIET SCHUDDEN.
6. Het oplossen van het preparaat resulteert in een heldere, kleurloze oplossing. Als de oplossing niet helder en kleurloos is dient deze vernietigd te worden.
7. Zuig 10 ml Rapilysin 10 U-oplossing terug op in de spuit. Door overvulling kan een kleine hoeveelheid in de injectieflacon overblijven.
8. Maak de spuit los van de reconstitutiepin. De dosis is nu gereed voor intraveneuze toediening.
9. Andere geneesmiddelen mogen niet worden toegediend via de lijn die is gereserveerd voor Rapilysin, niet tegelijkertijd met, niet voorafgaand aan en niet na de toediening van Rapilysin. Dit geldt voor alle producten, inclusief heparine en acetylsalicylzuur die toegediend dienen te worden voorafgaand aan en na toediening van reteplase, om het risico van hernieuwde trombose te verlagen.
10. Bij patiënten bij wie dezelfde lijn moet worden gebruikt, moet deze lijn (inclusief een Y-lijn), voorafgaand aan en na toediening van Rapilysin, grondig worden gespoeld met 0,9 % natrium-chloride-oplossing of 5 % glucose-oplossing.