

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Medacinase 10.000 IE, poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie  
Medacinase 50.000 IE, poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie  
Medacinase 100.000 IE, poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie  
Medacinase 250.000 IE, poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie  
Medacinase 500.000 IE, poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Medacinase 10.000 IE: één injectieflacon poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie bevat 10.000 IE urokinase, d.w.z. 5.000 IE/ml na oplossing met 2 ml water voor injecties.  
Medacinase 50.000 IE: één injectieflacon poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie bevat 50.000 IE urokinase, d.w.z. 25.000 IE/ml na oplossing met 2 ml water voor injecties.  
Medacinase 100.000 IE: één injectieflacon poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie bevat 100.000 IE urokinase, d.w.z. 50.000 IE/ml na oplossing met 2 ml water voor injecties.  
Medacinase 250.000 IE: één injectieflacon poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie bevat 250.000 IE urokinase, d.w.z. 50.000 IE/ml na oplossing met 5 ml water voor injecties.  
Medacinase 500.000 IE: één injectieflacon poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie bevat 500.000 IE urokinase, d.w.z. 50.000 IE/ml na oplossing met 10 ml water voor injecties.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Voor de behandeling van acute vasculaire occlusies die veroorzaakt worden door trombose of een embolus zoals:

- diepe veneuze trombose,
- ernstige longembolie,
- perifere arteriële occlusie,
- hemodialyseshunt die geblokkeerd zijn door fibrinestolsels.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Urokinase dient uitsluitend te worden gebruikt door artsen die ervaring hebben met de behandeling van trombotische aandoeningen, in ziekenhuizen waar trombinetijd en andere noodzakelijke klinische en laboratoriumwaarden bewaakt kunnen worden. De algemene klinische status en anamnese van de patiënt, waaronder vroeger of gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, moeten zorgvuldig beoordeeld worden, voordat begonnen wordt met de behandeling met urokinase. Interactie van fibrinolyse met coagulatie- en trombocytenuitstoting kan belangrijk zijn voor synergistische interacties met andere antitrombocytenuitstoting- of antistollingsmiddelen (zie rubriek 4.4 en 4.5).

### Dosering

De benodigde dosis varieert per individu. De onderstaande schema's moeten derhalve als richtlijn gebruikt worden. De dosering kan afhankelijk van de klinische situatie verhoogd worden. Over het algemeen wordt een verlenging van de trombasetijd naar 3 - 5 keer de norm beschouwd als optimaal voor een voldoende effect. De gebruikelijke stollingsparameters dienen ook bepaald te worden, om de dosering op basis hiervan vast te stellen.

#### *Diepe veneuze trombose:*

- aanvangsdosis: 4.400 IE/kg lichaamsgewicht, voor patiënten met verhoogd risico 150.000 IE, in 10 tot 20 minuten.
- onderhoudsdosis: 100.000 IE per uur, risicopatiënten 40.000 - 60.000 IE, gedurende 2 - 3 dagen.

Als het gewenste effect niet bereikt is na 72 uur, kan de dosis verhoogd worden, afhankelijk van het individuele geval.

#### *Ernstige longembolie:*

- aanvangsdosis: 4.400 IE/kg lichaamsgewicht in 10 - 20 minuten.
- onderhoudsdosis: 4.400 IE/kg lichaamsgewicht per uur gedurende 12 uur.

Als het gewenste effect niet bereikt is na 24 uur, kan de dosis verhoogd worden, afhankelijk van het individuele geval.

#### *Perifere arteriële occlusie:*

4.000 IE/min. (240.000 IE/uur) wordt via een intra-arteriële catheter ingebracht gedurende de eerste 2 - 4 uur of tot herstel van antegradestroom en daarna 1.000 tot 2.000 IE/min. Infusie moet gestaakt worden, wanneer lysis compleet is, arteriografie geen verdere progressie laat zien of nadat 48 uur verstreken zijn.

#### *Hemodialyseshunts die geblokkeerd zijn door fibrinestolsels:*

Voor de lysis van trombi in arterioveneuze shunts wordt urokinase opgelost in 2 tot 3 ml fysiologische zoutoplossing tot een uiteindelijke concentratie van 5.000 tot 25.000 IE/ml. De oplossing wordt in beide takken van de arterioveneuze shunt geïnstilleerd. Indien nodig kan de behandeling na 30 - 45 minuten herhaald worden. De toediening moet beperkt worden tot 2 uur.

Om nieuwe stolselvorming te voorkomen, moet na de behandeling met urokinase begonnen worden met een behandeling met heparine en orale antistollingsmiddelen, in de gebruikelijke dosering en met bewaking van de gebruikelijke parameters.

#### *Patiënten met gestoorde nier- of leverfunctie*

Bij patiënten met een gestoorde nier- en/of leverfunctie kan een dosisverlaging noodzakelijk zijn. In deze gevallen mag de fibrinogeenwaarde niet lager zijn dan 100 mg/dl en de dosis urokinase moet op basis hiervan worden aangepast.

#### *Oudere patiënten*

Urokinase moet met waakzaamheid worden gebruikt bij oudere patiënten. De initiële dosis voor volwassenen moet worden gebruikt, maar de dosis kan worden aangepast op basis van de respons (zie rubriek 4.4).

### *Pediatrische patiënten*

Er is slechts beperkte ervaring met urokinase bij de pediatrische populatie. De veiligheid en werkzaamheid van urokinase bij kinderen/adolescenten in de leeftijd van < 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

### Wijze van toediening

Voor injectie, infusie en lokale instillatie na dissolutie.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

## **4.3 Contra-indicaties**

Medacinaze mag niet gebruikt worden in de volgende omstandigheden:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- Actieve klinisch relevante bloedingen,
- Verhoogde gevoeligheid voor bloedingen ten gevolge van:
  - ernstige trombocytopenie,
  - recente gastrointestinale bloeding,
  - urogenitale aandoeningen, zoals maligne tumoren, urolithiasis,
  - neoplasma (b.v. hersentumor, metastasen),
  - intracraniaal aneurysma, cerebrale trombus (ook in anamnese), arterieveneuze afwijking, aneurysma dissecans,
  - longaandoeningen zoals cavitaire tuberculose of bronchiectase,
  - varices van de slokdarm,
  - maagdarmsstelselaandoeningen, zoals maligne tumoren, maagzweer of duodenumzweer, acute colitis ulcerosa,
  - ernstige leveraandoeningen, zoals levercirrose,
  - ernstig gestoorde nierfunctie (b.v. urolithiasis, pyelonefritis, glomerulonefritis),
  - recente bevalling, abortus, dreigende abortus of vermoede placenta praevia (zie rubriek 4.6),
  - recente operatie tot primaire wondgenezing,
  - punctie van niet zichtbaar en/of niet-comprimeerbaar bloedvat ( $\leq 4$  weken),
  - recente orgaanbiopsie, lumbaalpunctie, intramusculaire injectie, translumbale aortografie ( $\leq 4$  weken),
  - langdurige externe hartmassage ( $\leq 10$  dagen),
  - recent trauma, recente thoraxoperatie of neurochirurgie ( $\leq 2$  maanden).
- Verminderde bloedstolling (hemorragische diathese, gelijktijdige behandeling met orale antistollingsmiddelen, spontane fibrinolyse),
- Acute cerebrovasculaire manifestaties (b.v. intracraniale bloeding, herseninfarct, TIA, occlusieve arteriële aandoening in het gebied van het carotis- en het vertebrobasilair vaatstelsel),
- Ernstige ongecontroleerde arteriële hypertensie (systolisch > 200 mmHg, diastolisch > 100 mmHg; hypertonische fundus graad III of IV),
- Acute pancreatitis, pericarditis, bacteriële endocarditis, sepsis.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Bij de volgende aandoeningen mag urokinase uitsluitend gebruikt worden met uiterste waakzaamheid:

- matige bloedstollingsstoornissen (waaronder die ten gevolge van een ernstige lever- of nieraandoening, abnormaal lage tromboplastinetijd/partiële trombasetijd/bloedingstijd),
- ernstige cerebrovasculaire aandoeningen die niet vermeld staan in rubriek 4.3,
- matige arteriële hypertensie,
- matige trombocytopenie,
- vermoede trombus in linker hartkamer (b.v. mitrale stenose met boezemfibrilleren),
- gekende septische trombotische aandoening,
- alle omstandigheden waarin een mogelijke bloedingshaard moeilijk bereikbaar is.

#### Oudere patiënten

Bij oudere patiënten (met name ouder dan 75 jaar) moet de effectiviteit van trombolyse afgewogen worden tegen het verhoogde risico van een hersenbloeding.

Bij patiënten met boezemfibrilleren of andere aandoeningen waarbij een mogelijk risico van cerebrale embolie aanwezig is, kan behandeling met urokinase gevaarlijk zijn vanwege het risico van bloedingen in het infarctgebied.

Intramusculaire injecties en het gebruik van stugge catheters moeten vermeden worden tijdens de behandeling met urokinase.

Na hartmassage toegediend tijdens cardiopulmonale resuscitatie bestaat er een verhoogd risico op complicaties die gepaard gaan met bloedingen.

Onnodige aanraking van de patiënt dient vermeden te worden. Arterieel invasieve procedures moeten vóór en tijdens behandeling met urokinase vermeden worden, om bloedingen tot een minimum te beperken; als een arteriële punctie absoluut noodzakelijk is, dient deze uitgevoerd te worden door een arts die ervaring heeft met de procedure, waarbij bij voorkeur gebruik wordt gemaakt van een arterie in de onderarm of arm en niet van een dijbeenarterie. Er dient gedurende ten minste 30 minuten druk uitgeoefend te worden op de punctieplek, een drukverband moet aangelegd worden en de plek moet regelmatig op tekenen van bloeding gecontroleerd worden. Invasieve veneuze procedures moeten zorgvuldig en zo min mogelijk uitgevoerd worden. Als bloedingen uit een invasieve plek niet ernstig zijn, kan de behandeling met urokinase voortgezet worden onder nauwlettende observatie van de patiënt; lokale maatregelen zoals uitoefenen van druk moeten onmiddellijk genomen worden.

Als zich ernstige spontane bloedingen voordoen, moeten infusies met urokinase onmiddellijk gestaakt worden (zie rubriek 4.9).

Plasmavervangmiddelen (geen dextraan) kunnen gebruikt worden voor het vervangen van bloedvolumetekorten; als er extensief bloedverlies is geweest, wordt de toediening van geconcentreerde erythrocyten verkozen boven totaal bloed. Als een zeer snelle omkering van de fibrinolytische toestand vereist is, kan de toediening van een antifibrinolytisch middel zoals  $\epsilon$ -aminocapronzuur overwogen worden (zie rubriek 4.9).

Urokinase is een in hoge mate gezuiverd enzym dat geproduceerd wordt uit menselijke urine. Producten die vervaardigd worden uit materialen van menselijke oorsprong, kunnen eventueel infectieverwekkende stoffen overbrengen. Procedures ter beheersing van dergelijke risico's verminderen het risico van overbrenging van infectieverwekkende stoffen in grote mate, maar kunnen dit risico niet helemaal uitsluiten.

Zoals bij alle andere fibrinolytische behandelingen worden patiënten die een hoge dosis krijgen, bewaakt door controle van de fibrinogeenwaarde en APTT, en indien nodig de trombinetijd. Bij doseringen lager dan 40.000 IE/uur daarentegen, worden er over het algemeen nagenoeg geen veranderingen in de laboratoriumwaarden waargenomen. De fibrinolytische activiteit uit zich dan in de vorm van een verkorte euglobuline-lystijd en een verhoging van fibrinedegradatieproducten.

### Natrium

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

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er bestaat een verhoogd risico op bloeding bij voorafgaande of gelijktijdige toediening van de volgende producten (zie rubriek 4.3):

- antistollingsmiddelen zoals heparine of coumarinederivaten,
- geneesmiddelen die een invloed hebben op de vorming of werking van trombocyten, b.v. abciximab, acetylsalicylzuur, allopurinol, clofibrinezuurderivaten, clopidogrel, dipyridamol, ticlopidine, tetracycline, valproïnezuur, thiouracil, sulfonamiden, cytostatica, dextraan, niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (bijv. indomethacine, fenylbutazon).

De volgende stoffen remmen de fibrinolytische activiteit van urokinase:

- antifibrinolytica zoals p-aminobenzoëzuur, epsilon-aminocapronzuur, en tranexaminezuur.

### Contrastvloeistoffen

Contrastvloeistoffen zouden fibrinolyse kunnen belemmeren.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van urokinase bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Laagmoleculaire urokinasefragmenten en actieve plasmine passeren de placenta.

Urokinase mag niet tijdens de zwangerschap of in de periode onmiddellijk na de bevalling worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met urokinase noodzakelijk maakt.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of urokinase in de moedermelk wordt uitgescheiden. Urokinase mag enkel tijdens de borstvoeding worden toegediend, als dit absoluut noodzakelijk is voor de gezondheid van de moeder. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met urokinase.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van behandeling met urokinase op de vruchtbaarheid.

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

Tijdens de behandeling met urokinase moet de patiënt aangeraden worden niet te rijden en geen machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### **Getabelleerde lijst van bijwerkingen**

De frequentie van mogelijke bijwerkingen is gedefinieerd volgens de volgende methode:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ),

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Een asterisk (\*) duidt aan dat onder de tabel bijkomende informatie over de betreffende bijwerking staat vermeld.

<b>Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA</b>	<b>Bijwerkingen</b>
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Zelden: Allergische reactie met flush, urticaria, dyspnoe en hypotensie* Zeer zelden: Anafylaxie*
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Vaak: Intracraniale bloeding* Soms: Beroerte
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Vaak: Embolie*
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Vaak: Gastrointestinale bloedingen*, retroperitoneale bloedingen*
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	Zelden: Intrahepatische bloedingscomplicaties* Zeer zelden: Tijdelijke verhoging van de transaminasewaarden
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	Vaak: Microhematuria* Soms: Urogenitale bloedingen* Zelden: Levensbedreigende urogenitale bloedingen*
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Zeer vaak: Ontstaan of toename in grootte van hematomen of blauwe plekken*, uitsijpend bloed op punctieplekken of uit wonden* Vaak: Epistaxis, bloedend tandvlees*, koorts* Soms: Koude rillingen* Zelden: Levensbedreigende bloedingen in andere organen*
<i>Onderzoeken</i>	Zeer vaak: Verlaging van hematokrietwaarden zonder klinische tekenen van bloeding*

## **Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen**

### Hemorragie

De meest voorkomende en ernstigste bijwerking van behandeling met urokinase is hemorragie. De hemostatische status van de patiënt kan grondiger veranderd worden door behandeling met urokinase dan met een antistollingsbehandeling met heparine of coumarine-derivaten. Wanneer zich bloedingen voordoen bij patiënten die urokinase toegediend krijgen, kunnen deze moeilijk beheerst worden.

Alhoewel urokinase bedoeld is voor het produceren van voldoende hoeveelheden plasmine voor lysis van intravasculaire fibrine-afzettingen, zijn andere fibrine-afzettingen waaronder de afzettingen die zorgen voor hemostase (op punctieplekken, bij snijwonden, enz.), ook vatbaar voor lysis en kan dit resulteren in bloedingen op dergelijke plekken. Het komt vaak voor, dat op plekken met percutaan trauma bloed uitsijpelt. De kans op vorming van blauwe plekken of hematomen, met name na intramusculaire injecties, is hoog tijdens behandeling met urokinase.

Ernstige spontane bloedingen, waaronder overlijden ten gevolge van cerebrale hemorragie, zijn voorgekomen tijdens behandeling met urokinase. Minder ernstige spontane bloedingen zijn circa twee keer zo vaak voorgekomen als tijdens behandeling met heparine. Patiënten met reeds bestaande hemostatische stoornissen lopen het grootste risico op spontane bloedingen.

### Overgevoelighedsreacties

In tegenstelling tot streptokinase is urokinase naar verluidt non-antigeen; in vitro testen en intradermale testen bij mensen hebben geen bewijs geleverd voor het opwekken van de vorming van antilichamen. Er zijn echter zeldzame gevallen van milde allergische reacties waaronder bronchospasme en huiduitslag gemeld. Bovendien zijn zeldzame gevallen van anafylaxie gemeld.

### Koortsreactie

Koorts en koude rillingen, waaronder koortsrillingen (rigors), zijn af en toe gemeld bij patiënten die urokinase kregen, alhoewel een ondubbelzinnig oorzakelijk verband met het geneesmiddel niet is aangetoond. Behandeling van de symptomen is normaliter voldoende ter verzachting van het ongemak dat veroorzaakt wordt door koorts die opgewekt werd door urokinase; acetylsalicylzuur mag echter niet gebruikt worden.

### Andere bijwerkingen

Embolie ten gevolge van uiteenvallen van trombi werd soms gemeld. Lichte verhogingen in hematokrietwaarden die niet gepaard gaan met klinisch waarneembare bloedingen, zijn gemeld bij ca. 20 % van de patiënten die urokinase kregen. Andere bijwerkingen die gemeld zijn bij behandeling met urokinase zijn dyspnoe, cyanose, hypoxemie, acidose, rugpijn en misselijkheid en/of braken; deze effecten zijn op zichzelf of in combinatie gemeld en een oorzakelijk verband met behandeling met urokinase is niet vastgesteld.

### 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](http://www.lareb.nl)).

## **4.9 Overdosering**

Overdosering zou kunnen resulteren in hemorragie (zie rubriek 4.8).

Wanneer de bloeding onder controle kan worden gehouden door compressie, kan de behandeling onder zorgvuldige bewaking worden voortgezet.

Wanneer er complicaties optreden door bloedingen die niet gecontroleerd kunnen worden met de hierboven vermelde maatregelen en waarvoor behandeling noodzakelijk is, moet de behandeling met urokinase worden stopgezet en moet, indien nodig, een antifibrinolytisch middel worden toegediend (zie rubriek 4.5).

Antifibrinolytische therapie moet aangevuld worden met substitutie van fibrinogeenconcentraat en geschikte bloedproducten. Deze behandeling moet gegeven worden in samenspraak met een specialist in transfusiegeneeskunde die ervaring heeft met hemostaseologie.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antitrombotica

ATC-code: B01 AD 04

Urokinase is een proteolytische enzym met het aminozuur serine als actief centrum (syn: serine protease). Het enzym kan als directe plasminogeenactivator de thrombus binnendringen en daar plasminogeen omzetten in plasmine middels hydrolyse van de arginine-valine binding. Plasmine breekt de fibrine af, waardoor de thrombus uiteen valt, dit in tegenstelling tot anti-coagulantia, die slechts de groei van thrombus remmen. De activiteit van urokinase leidt tot een dosis-afhankelijke verlaging van plasminogeen- en fibrinogeenwaarden en verhoogt de aanwezigheid van fibrine- en fibrinogeenafbraakproducten die naast een direct anticoagulerend effect het effect van heparine versterken.

Urokinase blijft gedurende 12 - 24 uur na afloop van de infusie actief.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze toediening wordt urokinase snel uit de bloedsomloop verwijderd. De eliminatiehalfwaardetijd van urokinase is ca. 10 - 20 minuten.

Urokinase wordt gemetaboliseerd in de lever. Inactieve afbraakproducten worden uitgescheiden via de gal en de urine.

De klinische halfwaardetijd is afhankelijk van de werkingsduur van het geactiveerde plasmine. Een verlaging van profibrinolysine- en fibrinogeenwaarden en verhogingen van de aanwezigheid van fibrine- en fibrinogeenafbraakproducten die veroorzaakt worden door toediening van urokinase, duurt voort gedurende 12 - 24 uur na infusie-einde.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Farmacologische en toxicologische onderzoeken bij proefdieren wezen niet op enig ander gevaar voor mensen dan reeds beschreven in andere delen van deze samenvatting van productkenmerken.

Onderzoeken naar de voortplanting bij ratten, konijnen en muizen met intraveneuze doses tot max. 1,4 keer de menselijke dosis leverden geen bewijs voor toxische effecten op de voortplanting.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatrium fosfaat dodecahydraat

Natrium dihydrogeen fosfaat dihydraat

Humaan albumine

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gereconstitueerd en verder verdund worden met een ander oplosmiddel dan beschreven in rubriek 6.6. Verlies van activiteit is gerapporteerd na mengen met glucose oplossingen.

### 6.3 Houdbaarheid

Medacinase 10.000 IE.: 26 maanden

Medacinase 50.000 IE.: 32 maanden

Medacinase 100.000 IE: 32 maanden

Medacinase 250.000 IE: 32 maanden

Medacinase 500.000 IE: 34 maanden

Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden na verstrijken van de uiterste gebruiksdatum.

#### Houdbaarheid na reconstitutie van de oplossing klaar voor gebruik:

Na reconstitutie en verder verdunnen in 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride oplossing voor injectie, is de chemische en fysische stabiliteit aangetoond gedurende 72 uur bij kamertemperatuur.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk na oplossing en verdunning gebruikt worden. Indien het niet onmiddellijk gebruikt wordt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden tijdens het gebruik en de bewaaromstandigheden vóór gebruik en mogen deze normaal gesproken niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij het oplossen en verdunnen plaatsgevonden hebben onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.



#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet bewaren boven 25 °C.

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

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Medacinase 10.000 IE wordt aangeboden in kleurloze glazen injectieflacons van 10 ml die afgesloten zijn met rubber stoppen.

Medacinase 50.000 IE wordt aangeboden in kleurloze glazen injectieflacons van 10 ml die afgesloten zijn met rubber stoppen.

Medacinase 100.000 IE wordt aangeboden in kleurloze glazen injectieflacons van 10 ml die afgesloten zijn met rubber stoppen.

Medacinase 250.000 IE wordt aangeboden in kleurloze glazen injectieflacons van 20 ml die afgesloten zijn met rubber stoppen.

Medacinase 500.000 IE wordt aangeboden in kleurloze glazen injectieflacons van 30 ml die afgesloten zijn met rubber stoppen.

De volgende verpakkingsgrootte is verkrijgbaar: 1 x 1 injectieflacon Medacinase, poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Het poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie kan opgelost worden in water voor injecties en verder verdund worden met 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride oplossing voor injectie.

Het poeder moet als volgt opgelost worden met water voor injecties:

Gebruik voor een 10.000 IE injectieflacon 2 ml oplosmiddel.

Gebruik voor een 50.000 IE injectieflacon 2 ml oplosmiddel.

Gebruik voor een 100.000 IE injectieflacon 2 ml oplosmiddel.

Gebruik voor een 250.000 IE injectieflacon 5 ml oplosmiddel.

Gebruik voor een 500.000 IE injectieflacon 10 ml oplosmiddel.

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

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Duitsland

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

RVG 11727 (10.000 IE)

RVG 11728 (50.000 IE)

RVG 11729 (100.000 IE)

RVG 11730 (250.000 IE)

RVG 11731 (500.000 IE)

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 april 1989

Datum van laatste verlenging: 11 april 2014

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 27 augustus 2020

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)