

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rapilysin 10 U, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 10 U\* reteplaasia\*\* 0,56 grammassa injektiokuiva-ainetta.

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 10 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

Valmis liuos sisältää reteplaasia 1 U/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

\*Reteplaasin vahvuus ilmaistaan yksikköinä (U) käyttäen spesifistä reteplaasin referenssistandardia, joten yksiköjä ei voida verrata muiden trombolyyttisten aineiden yksiköihin

\*\*Rekombinantti plasminogeeniaktivaattori, joka on valmistettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla *Escherichia colia* käyttäen

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Valkoinen injektiokuiva-aine ja kirkas, väritön neste (injektionesteisiin käytettävä vesi).

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Rapilysin on tarkoitettu liuotushoitoon epäillyssä sydäninfarktissa, johon liittyy jatkuva ST-välin nousu tai äskettäinen vasemman puolen haarakatkos. Hoito aloitetaan 12 tunnin sisällä akuutin sydäninfarktin oireiden alkamisesta.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Reteplaasihoito on aloitettava mahdollisimman pian akuutin sydäninfarktin oireiden alkamisen jälkeen.

Rapilysiniä saavat määrätä vain trombolyyssihoitoon perehtyneet lääkärit, joilla on käytettävissään hoidon seurantaan tarvittavat tilat ja välineet.

#### Annostus

##### *Rapilysinin annostus*

Rapilysiniä annetaan kahtena 10 U:n boluksena 30 minuutin välein ("double bolus").

Kumpikin bolus annetaan hitaana laskimoinjektiona kahden minuutin kuluessa. On varmistettava, ettei injektiota anneta vahingossa suonen ulkopuolelle.

Tromboosin uusiutumiskäsitteeksi vähentämiseksi *hepariinia ja asetyyylisalisyylihappoa* tulee antaa ennen ja jälkeen Rapilysin-injektioiden.

##### *Hepariinin annostus*

Suositteltu hepariiniannos on 5000 IU bolusinjektiona ennen reteplaasihoidon aloittamista sekä infuusiona nopeudella 1000 IU/tunti toisen reteplaasi-injektion jälkeen. Hepariinia tulisi antaa vähintään 24, mielellään 48–72 tunnin ajan pyrkien pitämään aPTT-arvot 1,5–2-kertaisina normaaliarvoihin verrattuna.

#### *Asetyyლისისყილიჰონი ანნოსტის*

Ennen liuotushoitoa annettavan asetyyლისისყილიჰონი aloitusannoksen tulisi olla ainakin 250 mg (250–350 mg), jonka jälkeen annetaan 75–150 mg/vrk ainakin kotiuttamiseen saakka.

#### *Pediatriset potilaat*

Tietoa ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Reteplaasia on saatavana kylmäkuivattuna injektiokuiva-aineena injektiopullossa. Injektioneste valmistetaan lisäämällä mukana olevan ruiskun sisältö injektiokuiva-aineeseen (ks. kohta 6.6).

Rapilysin on injisoitava vain sille tarkoitetun infuusioletkuston kautta. Muita lääkkeitä ei saa injisoida saman letkuston kautta samaan aikaan, ennen eikä jälkeen Rapilysin-injektion. Tämä koskee kaikkia valmisteita hepariini ja asetyyლისისყილიჰონი mukaan lukien. Nämä annetaan ennen reteplaasia ja sen jälkeen, jotta tromboosin uusiutumisriski vähenisi.

Jos potilaalle on välttämätöntä antaa muita lääkkeitä käyttäen samaa letkustoa (myös Y-letku), se on huuhdeltava huolellisesti 0,9-prosenttisella NaCl-liuoksella tai 5-prosenttisellä glukoosiliuoksella ennen ja jälkeen Rapilysin-injektion.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Koska liuotushoito lisää vuotoriskiä, reteplaasia ei pidä käyttää seuraavissa tilanteissa:

- tunnettu vuototaipumus
- samanaikainen oraalinen antikoagulanttihoito, esim. varfariini
- kallonsisäinen kasvain, AV-malformaatio tai aneurysma
- kasvain, johon liittyy lisääntynyt vuotoriski
- aikaisempi aivoverisuonitapahtuma
- äskettäinen (10 vrk:n kuluessa), pitkään kestänyt ja voimaperäinen ulkoinen sydänhieronta
- vaikea hallitsematon hypertonia
- aktiivinen maha- tai pohjukaissuolihaava
- portahypertensio (ruokatorven laskimolaajentumat)
- vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta
- akuutti pankreatiitti, perikardiitti, bakteerlendokardiitti
- vaikea vuoto, huomattava vamma tai suuri leikkaus (esim. sepelvaltimon ohitusleikkaus, kallonsisäinen tai selkäydinkanavaan kohdistunut leikkaus tai vamma), synnytys tai elinbiopsia

viimeisen kolmen kuukauden aikana sekä aikaisempi verisuonipunktio suoneen, joka ei ole komprimoitavissa.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Retemplaasihoitoa harkittaessa jokainen potilas on arvioitava huolellisesti. Yhteensopimattomuudet, ks. kohta 6.2.

##### Verenvuoto

Yleisin retemplaasihoitoon liittyvä komplikaatio on vuoto. Seuraavissa tilanteissa retemplaasihoitoon liittyvien komplikaatioiden riski saattaa olla tavanomaista suurempi, jolloin hoidosta saatavaa hyötyä on tarkoin punnittava mahdollisia riskejä vastaan:

- aivoverisuonisairaus
- systolinen verenpaine tulovaiheessa > 160 mmHg
- tuore gastrointestinaalinen tai urogenitaalinen vuoto (10 vrk:n sisällä)
- suuri todennäköisyys vasemman sydänpuoliskon trombille, esim. mitraalistennoosi, johon liittyy eteisvärinä
- septinen tromboflebiitti tai tukkoon mennyt AV-suntti vaikeasti infektoiduneessa kohdassa
- yli 75 vuoden ikä
- mikä tahansa muu tila, jossa vuoto aiheuttaisi merkittävää vaaraa tai olisi erityisen vaikea sijaintinsa vuoksi

Samanaikainen hepariinin käyttö voi myötävaikuttaa vuotoon. Koska fibriini hajoaa retemplaasihoitoon aikana, tuoret pistoskohdat saattavat vuotaa. Siksi liuotushoito vaatii mahdollisten vuotokohtien huolellista tarkkailua (mm. katetrin pistoskohdat, valtimo- ja laskimopistoskohdat, viiltokohdat ja neulan pistoskohdat). Jäykän katetrin käyttöä, lihaksensisäisiä ruiskeita ja potilaan tarpeetonta käsittelyä tulee välttää retemplaasihoitoon aikana.

Varovaisuutta tulisi noudattaa, kun retemplaasia käytetään yhdessä muiden hemostaasiin vaikuttavien lääkkeiden kanssa. Tällaisia lääkkeitä ovat hepariini, pienimolekyyliset hepariinit, heparinoidit, oraaliset antikoagulantit ja verihiutaleiden toimintaan vaikuttavat lääkkeet (muut kuin asetyylisalisyylihappo), kuten dipyridamoli, tiklopidiini, klopidogreeli tai glykoproteiininestäjät (GPIIb/IIIa-estäjät).

Jos ilmenee vakavaa vuotoa, erityisesti kallonsisäistä vuotoa, mahdollinen samanaikainen hepariinihoito on heti keskeytettävä. Myös toinen retemplaasi-injektio jätetään antamatta, mikäli ennen sitä ilmaantuu vaikea vuoto. Retemplaasin puoliintumisaika on kuitenkin suhteellisen lyhyt, joten yleensä ei ole tarpeellista ryhtyä hyytymistekijöiden antoon. Useimmat vuotokomplikaatioita saavista potilaista voidaan hoitaa keskeyttämällä liuotus- ja antikoagulanttihoidot, huolehtimalla volyymi-korjauksesta ja painamalla vuotavia suonia. Protamiinin antoa on syytä harkita, jos hepariinia on annosteltu vähemmän kuin neljä tuntia ennen vuodon alkamista. Verituotteiden harkittu käyttö saattaa kuitenkin olla aiheellista niillä potilailla, joilla nämä konservatiiviset toimenpiteet eivät tuota tulosta. Tällöin on syytä harkita kryopresipitaatin, fibrinogeenin, tuoreplasman ja verihiutaleiden antoa ja seurata tilannetta kliinisesti ja laboratoriomäärityksillä jokaisen annostelun jälkeen. Kryopresipitaattia tai fibrinogeenia annettaessa fibrinogeenin tavoitetaso on 1 g/l.

Tällä hetkellä ei ole olemassa riittävästi tietoa retemplaasin käytöstä potilailla, joiden diastolinen verenpaine on > 100 mmHg ennen liuotushoitoa.

## Rytmihäiriöt

Koronaaritrombolyysi voi aiheuttaa reperfuusioon liittyviä rytmihäiriöitä. Bradykardian ja/tai merkittävien kammioperäisten takyarytmioiden (esim. kammiotakykardia tai kammiovärinä) hoitoon tarkoitettu lääkitys on ehdottomasti suositeltavaa pitää saatavilla reteplaasin annon yhteydessä.

## Hoidon uusiminen

Koska reteplaasihoidon uusimisesta ei ole kokemusta, uudelleenantoa ei suositella. Toisaalta vasta-aineiden muodostumista reteplaasimolekyylille ei ole todettu. Jos anafylaktinen reaktio kehittyy, injektio on heti keskeytettävä ja aloitettava asianmukainen hoito.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Interaktiotutkimuksia reteplaasilla ja muilla akuutin sydäninfarktin hoidossa käytettävillä lääkkeillä ei ole tehty. Kliinisten tutkimusten retrospektiivinen analyysi ei tuonut esiin mitään kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia lääkkeiden kanssa, joita käytetään samanaikaisesti reteplaasin kanssa akuutin sydäninfarktin sairastaneilla potilailla. Hepariini, K-vitamiiniantagonistit ja trombosyyttifunktiota muuttavat lääkkeet (esim. asetyylisalisyylihappo, dipyridamoli ja absiksimabi) voivat lisätä vuotoriskiä, jos niitä annetaan ennen reteplaasihoitoa, sen aikana tai sen jälkeen.

Tämä mahdollisuus tulee ottaa huomioon etenkin matalien plasman fibrinogeenipitoisuuksien kohdalla (noin kahden päivän ajan akuutin sydäninfarktin fibrinolyttisen hoidon jälkeen).

Yhteensopimattomuudet, ks. kohta 4.2.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Reteplaasin käytöstä raskausaikana ei ole riittävästi kokemusta. Ainoa merkitsevä, saatavilla oleva eläinkoetulos saatiin kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa. Kaniineilla havaittiin emätinverenvuotoja, joihin liittyi keskenmeno (ks. kohta 5.3). Mahdollinen riski ihmiselle on tuntematon. Henkeä uhkaavia tilanteita lukuun ottamatta Rapilysinia ei pidä käyttää raskausaikana.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittykö reteplaasi äidinmaitoon. Ensimmäisten 24 tunnin aikana liuotushoidon jälkeen erittynyt äidinmaito tulisi jättää käyttämättä.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ei merkityksellinen.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Yleisin reteplaasihoitoon liittyvä haittavaikutus on verenvuoto, lähinnä pistoskohdassa. Myös paikallisia reaktioita pistoskohdassa saattaa esiintyä.

Kuten muidenkin trombolyttisten aineiden käytön yhteydessä, uusiutuvaa iskemiaa/rintakipua, hypotensioa ja sydämen vajaatoimintaa/keuhkoödeema on raportoitu sydäninfarktin ja/tai liuotushoidon seurauksena.

## Verenvuoto

Yleisin reteplaaasihoitoon liittyvä haittavaikutus on verenvuoto.

Kallonsisäistä verenvuotoa koskevat raportit ovat erityisen huolen aiheena. Monet näistä tapauksista ovat olleet kuolemaan johtavia.

Systolinen verenpaine yli 160 mmHg ennen liuotushoitoa reteplaaasilla lisäsi aivoverenvuodon riskiä. Kallonsisäisen verenvuodon riski ja kuolemaan johtavan kallonsisäisen verenvuodon riski kasvavat potilaan iän myötä. Verensiirtoa on tarvittu harvoin. Kuolemantapauksia ja pysyvää vammautumista on todettu usein potilailla, joilla on ollut halvaus (mukaan lukien aivoverenvuodot) ja muita vakavia verenvuotoja.

### Taulukkomuotoinen haittavaikutuslista

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden mukaan ja lueteltu yleisimmästä alkaen seuraavasti: Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Havaitut haittavaikutukset reteplasella</b>
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Melko harvinainen	Yliherkkyysoireet (esim. allergiset reaktiot). <sup>1</sup>
	Hyvin harvinainen	Vakavat anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot. <sup>1</sup>
<b>Hermosto</b>	Melko harvinainen	Aivoverenvuoto <sup>2</sup>
	Hyvin harvinainen	Hermostoon liittyviä tapahtumia (esim. epileptinen kohtaus, kouristus, afasia, puhehäiriöt, delirium, akuutti aivo-oireyhtymä, kiihtyneisyys, sekavuus, masentuneisuus, psykoosi).
<b>Sydän<sup>3</sup></b>	Hyvin yleinen	Uusiutuva iskemia/rintakipu, hypotensio ja sydämen vajaatoiminta/keuhkoödeema.
	Yleinen	Rytmihäiriöt (esim. AV-katkos, eteisvärinä/lepatus, kammiotakykardia/värinä, elektromekaaninen dissosiaatio (EMD)), sydämenpysähdys, kardiogeeninen sokki ja sydäninfarktin uusiutuminen.
	Melko harvinainen	Mitraalivuoto, keuhkoembolia, muu systeeminen embolisaatio/aivoembolia ja kammioväliseinädefekti.
<b>Verisuonisto</b>	Yleinen	Ruoansulatuskanavan verenvuoto (verioksennus, ulosteet), ienten tai urogenitaalinen verenvuoto
	Melko harvinainen	Hemopericardium, retroperitoneaalinen verenvuoto, aivoverenvuoto, nenäverenvuoto, veriyskä, silmän verenvuoto ja mustelmat
<b>Yleisoireet ja</b>	Hyvin yleinen	Verenvuotoa pistoskohdassa (esim.

<b>antopaikassa todettavat haitat</b>		mustelma), paikallinen reaktio pistoskohdassa, esim. polttelun tunne.
<b>Vammat ja myrkytykset</b>	Tuntematon	Rasvaembolia, joka saattaa johtaa seurauksiin kyseisessä elimessä.

1. Käytettävissä olevat tiedot eivät viittaa siihen, että nämä reteplaasiin liittyvät yliherkkyysoireet olisivat vasta-ainevälitteisiä.
2. Iskeemiset tai hemorragiset aivoverenkierron tapahtumat saattavat olla kouristuksia edesauttavia tai taustalla olevia tiloja.
3. Kuten muidenkin trombolyyttisten aineiden käytön yhteydessä, seuraavia tapahtumia on raportoitu sydäninfarktin ja/tai liuotushoidon seurauksena. Nämä kardiovaskulaariset tapahtumat voivat olla henkeä uhkaavia ja johtaa kuolemaan.
4. Tätä vaikutusta on raportoitu trombolyyttisten aineiden käytön yhteydessä.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta\*.

## 4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa on odotettavissa fibrinogeenin ja muiden hyytymistekijöiden (esim. hyytymistekijä V:n) vähenemistä ja sen seurauksena vuotoriski

Lisätiedot, ks. kohta 4.4, kohta Verenvuoto.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkkeaineet, ATC-koodi: **B01AD**

#### Vaikutusmekanismi

Reteplaasi on yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu plasminogeeniaktivaattori, joka katalysoi endogeenisen plasminogeenin pilkkoutumisen plasmiiniksi. Tämä plasminogeenin pilkkoutuminen tapahtuu ensi sijassa fibriniin läsnä ollessa. Plasmiini puolestaan hajottaa fibrinogeenia, joka on trombomatriksin tärkein komponentti, ja aiheuttaa sitä kautta trombolyyysin.

Reteplaasi (10 + 10 U) alentaa annoksesta riippuen plasman fibrinogeenipitoisuutta noin 60–80 %. Fibrinogeenipitoisuus normalisoituu kahdessa vuorokaudessa. Sen jälkeen seuraa rebound-ilmiö, kuten muillakin plasminogeeniaktivaattoreilla. Tällöin fibrinogeenipitoisuus saavuttaa huippuarvon yhdeksässä vuorokaudessa ja pysyy koholla noin 18 vuorokautta.

Plasminogeenin ja  $\alpha$ 2-antiplasmiinin alentuneet plasmapitoisuudet normalisoituvat 1–3 vuorokaudessa. Hyytymistekijät V, VIII,  $\alpha$ 2-makroglobuliini ja C1-esteraasin inhibiittori laskevat vain vähäisessä määrin ja normalisoituvat 1–2 päivässä. Plasminogeeniaktivaattorin inhibiittori 1:n (PAI-1) aktiivisuus voi pudota lähes nolnaan, mutta normalisoituu nopeasti kahden tunnin kuluessa rebound-ilmiön myötä. Protrombiinin aktivaatiofragmentti 1:n pitoisuudet ja trombiini-antitrombiini III - kompleksit lisääntyvät trombolyyysin aikana osoituksena trombiinin tuotannosta; tämän kliinistä merkitystä ei kuitenkaan tunneta.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Laaja, noin 6000 potilaalla tehty vertaileva mortaliteettitutkimus (INJECT) osoitti, että reteplaasi vähensi merkittävästi sydämen vajaatoiminnan esiintyvyyttä (secondary efficacy criterion) ja oli

streptokinaasiin verrattuna ainakin yhtä tehokas kuolleisuuden vähentäjä (primary efficacy criterion). Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa (RAPID I ja II), joissa tarkasteltiin ensi sijassa sepelvaltimoiden pysymistä avoimena, todettiin reteplaasihoidon yhteydessä enemmän aikaisen vaiheen avoimena pysymistä (primary efficacy criterion) ja vähemmän sydämen vajaatoimintaa (secondary efficacy criterion) kuin alteplaasin yhteydessä (kolmen tunnin ja "nopeutetut" antotavat). Noin 15000 potilaalla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa, jossa verrattiin reteplaasia nopeutetusti annettuun alteplaasiin (GUSTO III) (2:1 randomisaatio reteplaasi:alteplaasi), ei todettu tilastollisesti erilaisia tuloksia primaarisessa päävasteessa eli 30 päivän kuolleisuudessa (reteplaasi 7,47 %, alteplaasi 7,23 %,  $p = 0,61$ ) tai kombinoitussa vasteessa eli 30 päivän kuolleisuudessa ja ei-fataaleissa, vammauttavissa aivohalvauksissa (reteplaasi 7,89 %, alteplaasi 7,88 %,  $p = 0,99$ ). Aivohalvauksia esiintyi 1,64 %:lla reteplaasi- ja 1,79 %:lla alteplaasiryhmässä. Reteplaasiryhmässä näistä aivohalvauksista 49,4 % oli fataaleja ja 27,1 % vammauttavia. Alteplaasiryhmässä 33,0 % oli fataaleja ja 39,8 % vammauttavia.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Eliminaatio

Laskimonsisäisten 10 + 10 U:n bolusinjektioiden jälkeen akuutissa sydäninfarktissa reteplaasiantigeeni jakautuu plasmassa, ja sen jakautumisen puoliintumisaika ( $t_{1/2\alpha}$ ) on  $18 \pm 5$  minuuttia ja eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2\beta}$ )  $5,5$  tuntia  $\pm 12,5$  minuuttia poistumanopeudella  $121 \pm 25$  ml/min. Reteplaasiaktiivisuus poistuu plasmasta nopeudella  $283 \pm 101$  ml/min, mikä johtaa jakautumisen puoliintumisaikaan ( $t_{1/2\alpha}$ )  $14,6 \pm 6,7$  minuuttia ja eliminaation puoliintumisaikaan ( $t_{1/2\beta}$ )  $1,6$  tuntia  $\pm 39$  minuuttia. Virtsaasta todettiin immunologisesti vain vähäisiä määriä reteplaasia. Tarkkoja tietoja pääasiallisista poistumisreiteistä ihmisellä ei ole saatavilla eikä maksan ja munuaisten vajaatoiminnan seurauksia tunneta. Rotilla tehdyt kokeet osoittavat, että maksa ja munuaiset ovat tärkeimmät elimet, joihin reteplaasi kertyy aktiivisesti ja hajoaa lysosomaalisesti. Lisätutkimukset ihmisen plasmanäytteillä *in vitro* viittaavat siihen, että kompleksinmuodostus C1-inaktivaattorin,  $\alpha 2$ -antiplasmiinin ja  $\alpha 2$ -antitrypsiinin kanssa myötävaikuttaa reteplaasin inaktivaatioon plasmassa. Inhibiittoreiden suhteellinen vaikutus reteplaasin inaktivaatioon vähenee seuraavalla tavalla: C1-inaktivaattori >  $\alpha 2$ -antiplasmiini >  $\alpha 2$ -antitrypsiini.

Terveisiin vapaaehtoisiin koehenkilöihin verrattuna reteplaasin puoliintumisaika piteni akuuttia sydäninfarktia sairastavilla potilailla. Puoliintumisaikan pitenemistä vieläkin enemmän ei voida sulkea pois potilailla, joilla on sydäninfarkti ja maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Kliinisiä farmakokineettisiä tietoja tällaisista potilaista ei ole saatavilla. Eläinkoetulokset osoittavat, että reteplaasin puoliintumisaika todennäköisesti pitenee vaikean munuaisten toimintahäiriön yhteydessä, johon liittyy huomattava seerumin kreatiniinin ja seerumin urean kohoaminen. Lievä munuaisten toimintahäiriö ei vaikuttanut merkittävästi reteplaasin farmakokinetiikkaan.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutin toksisuuden tutkimukset on tehty rotilla, kaniineilla sekä apinoilla, subakuutin toksisuuden tutkimukset rotilla, koirilla ja apinoilla. Reteplaasin korkeiden kerta-annosten jälkeen vallitseva akuutti oire rotilla ja kaniineilla oli ohimenevä apatia pian injektion jälkeen. Cynomolgus-apinoilla sedatiivinen vaikutus vaihteli lievästä apatiasta tajuttomuuteen, joka johtui ohimenevästä, annoksesta riippuvasta verenpaineen laskusta. Paikallinen verenvuoto pistoskohdassa lisääntyi.

Subakuutin toksisuuden tutkimukset eivät paljastaneet mitään odottamattomia haittatapahtumia. Koirilla reteplaasi-humaanipeptidin toistuva annostelu aiheutti immunologis-allergisia reaktioita. Reteplaasin genotoksisuus on suljettu pois käyttäen kattavaa testivalikoimaa erilaisten geneettisten muuttujien suhteen sekä *in vitro* että *in vivo*.

Lisääntymiseen vaikuttavan toksisuuden tutkimukset tehtiin rotilla (hedelmällisyys- ja alkio-sikiötoksisuuden tutkimus, johon sisältyi poikasten saanti) ja kaniineilla (alkio-sikiötoksisuuden tutkimus, vain annostasolöydökset). Rotilla ei havaittu hedelmällisyyteen, alkio-sikiökauden kehitykseen eikä jälkeläiseen liittyviä haittavaikutuksia. Rotta ei ole lajina herkkä reteplaasin farmakologisille vaikutuksille. Kaniineilla havaittiin emätinverenvuotoja ja keskenmenoja, jotka



mahdollisesti liittyivät pitkittyneeseen hemostaasiin. Reteplaaasilla ei ole tehty pre- eikä postnataalista toksisuuskoetta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Jauhe:

Traneksaamihappo  
Dikaliumfosfaatti  
Fosforihappo  
Sakkarosi  
Polysorbaatti 80

#### Liuotin:

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa hepariinin eikä asetyylilisäylihapon kanssa. Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkettä ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Hepariini ja Rapilysin ovat yhteensopimattomia keskenään yhdistettynä samaan liuokseen. Muitakin yhteensopimattomuuksia saattaa esiintyä. Muita lääkkeitä ei saa lisätä injektionesteeseen.

### **6.3 Kesto aika**

Kesto aika avaamattomassa myyntipakkauksessa:  
3 vuotta.

#### **Käyttövalmiiksi sekoitettu valmiste:**

Valmiin liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 8 tuntia 2–30 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi. Ellei valmistetta käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C:ssa.

Herkkä valolle, pidä injektio pullo ulkopakkauksessa.  
Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

#### Jokainen pakkaus sisältää:

2 väritöntä injektio pulloa (tyypin I lasia), joissa on 0,56 mg injektio kuiva-ainetta ja kuminen (butyyli) tulppa ja alumiininen irti napsautettava (flip-off) korkki.  
2 esitäytettyä, kertakäyttöistä lasiruiskua (tyypin I borosilikaattilasia), jossa on bromobutyylistä valmistettu männän pysäytin ja bromobutyyli kumista valmistettu neulansuojus. Esitäytetyt ruiskeet sisältävät 10 ml liuotinta  
2 käyttöönvalmistamisneulaa  
2 injektioneulaa 19 G1

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yhteensopimattomuutta on raportoitu tiettyjen neulattomien injektioannostelulaitteiden ja esitäytettyjen lasiruiskujen kanssa (mukaan lukien Rapilysin). Siksi ennen käyttöä tulisi varmistaa, että lasiruisku ja laite, jolla lääke annostellaan laskimoon, ovat yhteensopivia. Jos yhteensopimattomuutta ilmenee, voidaan käyttää välikappaleita. Kun lääke on annettu, välikappale ja lasiruisku poistetaan.

Noudata koko ajan aseptista tekniikkaa.

1. Poista repäisysuojus Rapilysin 10 U –injektiopullosta ja puhdista kumisuljin alkoholipyyhkeellä.
2. Ota käyttöönvalmistamisneula pakkauksestaan ja poista molemmat neulan suojukset.
3. Työnnä neula kumitulpan läpi Rapilysin 10 U -injektiopulloon.
4. Ota 10 ml:n ruisku pakkauksestaan. Poista kärjen suojus ruiskusta. Yhdistä ruisku käyttöönvalmistamisneulaan ja siirrä 10 ml liuotinta Rapilysin 10 U –injektiopulloon.
5. Käyttöönvalmistamisneulan ollessa ruiskuineen edelleen injektiopullossa pyöritä injektiopulloa varovasti, jotta Rapilysin 10 U -kuiva-aine liukenee. **ÄLÄ RAVISTA.**
6. Valmis injektioeste on kirkas ja väritön liuos. Ellei näin ole, liuos on hävitettävä.
7. Vedä 10 ml Rapilysin-injektioestettä takaisin ruiskuun. Ylitäytön vuoksi injektiopulloon saattaa jäädä pieni määrä liuosta.
8. Irrota liuotinruisku käyttöönvalmistamisneulasta. Annos on nyt valmis laskimonsisäiseen käyttöön.
9. Injektioeste on käytettävä heti liuottamisen jälkeen. Valmiin liuoksen tarkastaminen silmämääräisesti on välttämätöntä. Vain kirkasta, väritöntä injektioestettä saa käyttää. Ellei liuos ole kirkas ja väritön, se on hävitettävä.
10. Muita lääkkeitä ei pitäisi injisoida saman letkuston kautta samaan aikaan, ennen eikä jälkeen Rapilysin-injektion. Tämä koskee kaikkia valmisteita hepariini ja asetyylialisilyylihappona mukaan lukien. Nämä annostellaan ennen reteplasiaa ja sen jälkeen, jotta tromboosin uusiutumisriski vähenisi.
11. Jos potilaalle on välttämätöntä antaa muita lääkkeitä käyttäen samaa letkustoa (myös Y-letku), se on huuhdeltava huolellisesti 0,9-prosenttisella NaCl-liuoksella tai 5-prosenttisellä glukoosiliuoksella ennen ja jälkeen Rapilysin-injektion (ks. 4.2 Annostus ja antotapa).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Islanti

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/96/018/001

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 29. elokuuta 1996

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 29. elokuuta 2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA >ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

**A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA >ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

**D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei oleellinen.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA TAI SEN PUUTTUESSA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rapilysin 10 U injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
Injektionesteisiin käytettävää vettä käytettäväksi Rapilysin 10 U liuoksen kanssa, laskimoon

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Reteplaasi 10 U (rekombinantti plasminogeeniaktivaattori, trombolyttinen aine)

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Jauhe:

Traneksaamihappo  
Dikaliumfosfaatti  
Fosforihappo  
Sakkarosi  
Polysorbaatti 80

Liuotin:

Injektionesteisiin käytettävä vesi

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektiokuiva-aine ja liuotin injektiota varten (pakkaus sisältää 2 x [0,56 g injektiokuiva-ainetta injektiopullossa ja 10 ml liuotinta esitäytetyssä ruiskussa sekä käyttöönvalmistamisneulan ja injektioneulan])

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Laskimoon  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Käytettävä välittömästi liuottamisen jälkeen



**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C

Herkkä valolle, pidä injektiopullo ulkopakkauksessa

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Islanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/96/018/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:  
INJEKTIOPULLON NIMILIPPU**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Rapilysin 10 U injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
Reteplaasi  
Laskimoon

**2. ANTOTAPA**

Käytettävä välittömästi liuottamisen jälkeen

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

10 U reteplaasia

**6. MUUTA**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:  
RUISKUN NIMILIPPU**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Injektionesteisiin käytettävää vettä

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

10 ml

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

**Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**  
**RAPILYSIN 10 U injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten**  
reteplaasi

**Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa esitetään:**

1. Mitä Rapilysin on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Rapilysiiniä
3. Miten Rapilysiiniä annostellaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rapilysinin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

**1. Mitä Rapilysin on ja mihin sitä käytetään**

Rapilysin (rekombinantti plasminogeeniaktivaattori) on hyytymiä liuottava (trombolyyttinen) lääke, jota käytetään liuottamaan tiettyihin verisuoniin muodostuneita verihyytymiä sekä palauttamaan verenkierto näissä tukkeutuneissa suonissa (= trombolyyysi). Rapilysiiniä käytetään akuutin sydäninfarktin (sydänkohtauksen) jälkeen sydänkohtauksen aiheuttaneiden verihyytymien liuottamiseksi. Lääke annetaan 12 tunnin kuluessa oireiden alkamisesta.

**2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Rapilysiiniä**

Selvittääkseen, onko sinulla tavallista suurempi riski verenvuodoille, lääkäri tulee kysymään joitakin kysymyksiä ennen Rapilysinin antoa.

**Älä käytä Rapilysiiniä**

- Jos olet allerginen reteplaasille tai jollekin muulle tämän lääkkeen sisältämälle aineelle (luetelto kohdassa 6.)
- Jos sinulla on jokin verenvuotohäiriö
- Jos käytät lääkettä veresi ohentamiseksi (oraaliset antikoagulantit, esim. varfariini)
- Jos sinulla on aivokasvain, jokin verisuoniepämuodostuma tai valtimonlaajentuma (aneurysma) aivoissasi
- Jos sinulla on jokin muu kasvain, jonka yhteydessä verenvuotoriski on tavallista suurempi
- Jos sinulla on ollut halvaus
- Jos sinulle on annettu sydänhieronta viimeisten 10 vrk:n sisällä
- Jos sinulla on vaikeasti koholla oleva verenpaine (hypertensio), joka ei ole hallinnassa
- Jos sinulla on maha- tai pohjukaissuolihaava

- Jos sinulla on laajentumia ruokatorven (esophagus) verisuonissa (esiintyy usein maksasairauksien seurauksena)
- Jos kärsit vaikeasta maksa- tai munuaissairaudesta
- Jos sinulla on äkillinen haimatulehdus, perikardiumin (sydänpussin) tulehdus tai sydänlihaksen tulehdus (bakteriaalinen endokardiitti)
- Jos sinulle on viimeisten kolmen kuukauden aikana tapahtunut/tehty jokin seuraavista: vakava verenvuoto, merkittävä vamma tai suuri leikkaus (esim. sepelvaltimoiden ohitusleikkaus, kallonsisäinen tai selkäydinkanavaan kohdistunut leikkaus tai vamma), synnytys, koepalan otto tai jokin muu lääketieteellinen toimenpide/leikkaus.

## **Varoitukset ja varotoimet**

### Verenvuoto

Verenvuoto on yleisin Rapilysin-hoitoon liittyvä haittavaikutus. Siksi Rapilysiä saadaan käyttää vain ensihoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa ja hänen antamiensa ohjeiden mukaisesti.

Mahdollisia vuotokohtia on tarkkailtava huolellisesti (esim. pistoskohdat). Rapilysin-hoidon yhteydessä annettava hepariini voi myös lisätä verenvuotoriskiä.

Rapilysin-hoitoon liittyvät riskit saattavat olla tavallista suuremmat, jos sinulla on jokin seuraavista:

- aivoverisuonisairaus
- systolinen verenpaine yli 160 mmHg
- verenvuoto ruoansulatuskanavassa, virtsateiden tai sukupuolielinten alueella viimeisten 10 päivän aikana
- suuri todennäköisyys verihyytymän synnylle sydämessä (esim. sydämen läpän ahtauman tai eteisvärinän seurauksena)
- septinen verisuonitulehdus, johon liittyy verihyytymiä (septinen tromboflebiitti) tai suonten tukkeutumista infektiokohdassa
- yli 75 vuoden ikä
- mikä tahansa muu tila, jossa verenvuoto voisi olla erityisen vaarallista tai sijaintinsa vuoksi erityisen vaikeasti hallittavissa

Tällä hetkellä on olemassa hyvin vähän tietoa Rapilysinin käytöstä potilailla, joiden diastolinen verenpaine on korkeampi kuin 100 mmHg

### Sydämen rytmihäiriöt (arytmiat)

Liutushoito voi aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä. Kerro siksi hoitohenkilökunnalle heti, jos

- tunnet sydämentykytystä tai jos sydämen rytmi tuntuu epätasaiselta.

### Hoidon uusiminen

Toistaiseksi ei ole kokemusta Rapilysin-hoidon uusimisesta, joten uudelleenantoa ei siksi suositella. Vasta-aineiden muodostumista reteplaaasimolekyylille ei ole todettu.

## Lapset

Rapilysinin turvallisuutta ja tehoa lapsilla ei tunneta. Rapilysinin antoa lapsille ei siksi suositella.

## Muut lääkevalmisteet ja Rapilysin

Hepariini ja muut verta ohentavat lääkkeet (antikoagulantit) sekä asetyylisalisyylihappo (monessa lääkkeessä käytetty, kipua lievittävä ja kuumetta alentava aine) voivat lisätä verenvuotoriskiä.

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös sellaisia, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Tiedot lääkkeistä, joita ei saa sekoittaa Rapilysin-injektionesteeseen; ks. kohta 3. Miten Rapilysiiniä annostellaan.

## Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

### Raskaus

Rapilysinin antamisesta raskaana oleville naisille ei ole kokemusta. Sitä tulisi siksi käyttää ainoastaan henkeä uhkaavissa tilanteissa. Kerro lääkärillesi, jos olet tai epäilet olevasi raskaana. Lääkärisi voi kertoa lähemmin raskauden aikaiseen Rapilysin-hoitoon liittyvistä riskeistä ja hyödyistä.

### Imetys

Sinun ei pidä imettää Rapilysin-hoidon aikana, sillä Rapilysinin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Liuotushoidon jälkeen ensimmäisten 24 tunnin kuluessa erittyvä äidinmaito on hävitettävä. Keskustele lääkärisi kanssa siitä, milloin voit aloittaa imettämisen uudestaan.

## 3. Miten Rapilysiiniä käytetään

Rapilysiiniä annetaan tavallisesti sairaalassa. Lääke toimitetaan injektiokuiva-aineena injektiopulloissa. Ennen käyttöä injektiokuiva-aine on liuotettava pakkauksessa mukana olevan esitäytetyn ruiskun sisältämään, injektionesteisiin käytettävään veteen. Injektionesteeseen ei saa lisätä mitään muita lääkkeitä. Valmis injektioneste on käytettävä heti liuottamisen jälkeen. Valmis liuos on tarkastettava ja varmistettava, että pistokseen käytetään vain kirkasta ja väritöntä liuosta. Ellei liuos ei ole kirkas ja väritön, se on hävitettävä.

Rapilysin 10 U -hoito on aloitettava mahdollisimman pian sydänkohtausoireiden ilmaannuttua.

***Hepariinia ja Rapilysiiniä ei saa yhdistää samaan liuokseen.*** Yhteensopimattomuuksia Rapilysinin kanssa saattaa esiintyä muillakin lääkkeillä, joten niitä ei saa lisätä injektionesteeseen (ks. alla oleva teksti). Rapilysiiniä pitäisi mieluiten antaa vain sille tarkoitettun infuusioletkuston kautta. Muita lääkkeitä ei saa antaa saman letkuston kautta samanaikaisesti, ennen eikä jälkeen Rapilysin-pistoksen. Tämä koskee kaikkia lääkkeitä hepariini ja asetyylisalisyylihappo mukaan lukien, joita annetaan ennen ja jälkeen Rapilysinin pienentämään uusien verihyytymien syntymisen riskiä.

Jos potilaalle on välttämätöntä antaa muita lääkkeitä käyttäen samaa letkustoa (myös Y-letku), se on huuhdeltava huolellisesti 0,9-prosenttisellä NaCl-liuoksella tai 5-prosenttisellä glukoosiliuoksella ennen ja jälkeen Rapilysin-pistoksen.

## Rapilysinin annostus

Rapilysiiniä annetaan kahtena 10 U:n pistoksena 30 minuutin välein ("double bolus").

Molemmat pistokset on annettava hitaina laskimopistoksina kahden minuutin kuluessa. Pistosta ei vahingossa saa antaa suonen ulkopuolelle. Kerro siksi hoitohenkilökunnalle, jos tunnet kipua pistoksen aikana.

**Hepariinia ja asetyylisalisyylihappoa** annetaan ennen ja jälkeen Rapilyysin pienentämään uusien verihyytymien syntymisen riskiä.

### **Hepariinin annostus**

Suositteltu hepariiniannos on 5000 IU yhtenä pistoksena ennen Rapilyysin-hoidon aloittamista sekä infusiona nopeudella 1000 IU/tunti toisen Rapilyysin-pistoksen jälkeen. Hepariinia olisi annettava ainakin 24 tunnin ja mieluiten 48–72 tunnin ajan, jotta aPTT-arvot pysyisivät 1,5–2-kertaisina normaaliarvoihin verrattuna.

### **Asetyylisalisyylihapon annostus**

Ennen Rapilyysin-hoidon aloittamista annettavan asetyylisalisyylihappoannoksen olisi oltava ainakin 250-350 mg, ja hoitoa olisi jatkettava annoksin 75-150 mg/vrk ainakin potilaan kotiuttamiseen asti.

### **Jos Rapilyysiä annostellaan yli suositusannosten:**

Yliannostustapauksessa verenvuotoriski voi lisääntyä.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (esiintyy useammalla kuin 1:llä potilaalla 10:stä)

- verenvuotoa injektiokohdassa, esim. verenpurkautuma (hematooma)
- uusiutuvaa rintakipua/rasitusrintakipua, verenpaineen laskua ja sydämen vajaatoimintaa/hengästyneisyyttä
- polttelun tunnetta pistoskohdassa Rapilyysin-annon yhteydessä.

Yleiset haittavaikutukset (esiintyy korkeintaan 1 :llä potilaalla 10:stä)

- verenvuotoa ruoansulatuskanavassa (esim. verioksennuksiset tai veriulosteet), virtsateissä, sukupuolielinten alueella tai ikenistä
- sydämen rytmihäiriöitä (arytmioita), sydämenpysähdystä, verenkierron romahtamista tai sydänkohtauksen uusiutumista voi ilmetä

Melko harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy korkeintaan 1:llä potilaalla 100:sta)

- verenvuotoa sydämen seudulla, vatsassa, aivoissa tai silmissä, ihon alla, nenästä tai vuotoa veriysköksinä
- sydämen tai sydänläppien vaurioita, verihyytymiä keuhkoissa, aivoissa tai muualla kehossa voi ilmetä
- yliherkkyyttä (esim. allergiset reaktiot)

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset ovat (esiintyy korkeintaan 1:llä potilaalla 10 000:sta):

- hermostoon liittyviä tapahtumia (esim. epileptiset kohtaukset, kouristukset, puhehäiriöt, sekavuus kiihtyneisyys, sekavuus, masentuneisuus, psykoosi).
- vakava, sokkiin tai kriisiin johtava allerginen reaktio

Haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys on tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

- Verisuonten tukos, joka johtuu kolesterolista (rasva)



Kardiovaskulaariset tapahtumat voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan.

Aivoverenvuotoriski on isompi potilailla, joiden systolinen verenpaine on yli 160 mmHg. Kallonsisäisen verenvuodon riski ja kuolemaan johtavan kallonsisäisen verenvuodon riski kasvavat potilaan iän myötä. Verensiirtoa on harvoin tarvittu. Kuolemantapaukset tai pysyvät vammautumiset eivät ole epätavallisia potilailla, joilla on ollut halvaus (mukaan lukien aivoverenvuodot) tai muita vakavia verenvuotoja.

Kerro hoitohenkilökunnalle heti, jos koet jonkin edellä mainituista haittavaikutuksista.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä <lääkärille> <tai> <,> <apteekkihenkilökunnalle> <tai sairaanhoitajalle>. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta\*. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

### **5. Rapilysin säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C:ssa.

Herkkä valolle, pidä injektiopullo ulkopakkauksessaan.

Käyttöönvalmistamisen jälkeen (”liuottamisen jälkeen”) injektioneste on käytettävä välittömästi.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Rapilysin sisältää

- Rapilysinin vaikuttava aine on reteplaasi 10 U/ml käyttöönvalmistamisen jälkeen.
- Muut injektiopullon sisältämät aineet ovat:

Jauhe:

Traneksaamihappo  
Dikaliumfosfaatti  
Fosforihappo  
Sakkaroosi  
Polysorbaatti 80

Liutin:

10 ml injektionesteisiin käytettävää vettä (esitötetyssä ruiskussa)

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Rapilysin on saatavilla injektiokuiva-aineena ja liuottimena, injektiota varten (2 x [0,56 g injektiokuiva-ainetta injektiopullossa ja 10 ml liuotinta esitötetyssä ruiskussa sekä käyttöönvalmistamisneula ja injektioneula])

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavikurvegi 76-78  
220 Hafnarfjordur  
Islanti

Valmistaja

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

Cenexi

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

#### **België/Belgique/Belgien**

Actavis Group PTC ehf.  
Ísland / Islande / Island

#### **Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 0203

#### **България**

Активис ЕАД  
Тел.: +359 2 489 95 85

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Actavis Group PTC ehf.  
Islande / Island

#### **Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

#### **Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt  
Tel.: +36 1 288 6400

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**

PUREN Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0)89 558909 0

**Eesti**

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Ελλάδα**

Specifar ABEE  
Τηλ: +30 2105401500

**España**

Actavis Group PTC ehf.  
Islandia

**France**

Actavis Group PTC ehf.  
Islande

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 37 20 000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740

**Ísland**

Actavis Group PTC ehf.  
Sími: +354 550 3300

**Italia**

Actavis Group PTC ehf.  
Islanda

**Κύπρος**

Specifar ABEE  
Τηλ: +30 2105401500  
Ελλάδα

**Latvija**

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā  
Tel: +371 673 23 666

**Malta**

Actavis Ltd.  
Tel: +35621693533

**Nederland**

Actavis Group PTC ehf.  
IJsland

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43(0)1 97007 0

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. Z o.o.  
Tel. +48 22 345 93 00

**Portugal**

Generis Farmacêutica, S.A.  
Tel: + 351 214967120

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +40 21 230 65 24

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o  
Tel: +421 2 57 26 79 11

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Actavis UK Limited  
Tel: +44 1271 385257

**Tämä seloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>

---

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

### **Käyttö- ja käsittelyohjeet**

Yhteensopimattomuutta on raportoitu tiettyjen neulattomien injektioannostelulaitteiden ja esitäytettyjen lasiruiskujen kanssa (mukaan lukien Rapilysin). Siksi ennen käyttöä tulisi varmistaa, että lasiruisku ja laite, jolla lääke annostellaan laskimoon, ovat yhteensopivia. Jos yhteensopimattomuutta ilmenee, voidaan käyttää välikappaleita. Kun lääke on annettu välikappale ja lasiruisku poistetaan.

Noudata koko ajan aseptista tekniikkaa.

1. Poista repäisysuojus Rapilysin 10 U -injektiopullosta ja puhdista kumisuljin alkoholipyyhkeellä.
2. Ota käyttöönvalmistamisneula pakkauksestaan ja poista molemmat neulan suojukset.
3. Työnnä neula kumitulpan läpi Rapilysin 10 U -injektiopulloon.
4. Ota 10 ml:n ruisku pakkauksestaan. Poista kärjen suojus ruiskusta. Yhdistä ruisku käyttöönvalmistamisneulaan ja siirrä 10 ml liuotinta Rapilysin 10 U -injektiopulloon.
5. Käyttöönvalmistamisneulan ollessa ruiskuineen edelleen injektiopullossa pyöritä injektiopulloa varovasti, jotta Rapilysin 10 U -kuiva-aine liukenee. **ÄLÄ RAVISTA.**
6. Valmis injektioeste on kirkas ja väritön liuos. Ellei näin ole, liuos on hävitettävä.
7. Vedä 10 ml Rapilysin-injektioestettä takaisin ruiskuun. Ylitäytön vuoksi injektiopulloon saattaa jäädä pieni määrä nestettä.
8. Irrota liuotinruisku käyttöönvalmistamisneulasta. Annos on nyt valmis laskimonsisäiseen käyttöön.
9. Muita lääkkeitä ei pitäisi injisoida saman letkuston kautta samaan aikaan, ennen eikä jälkeen Rapilysin-injektion. Tämä koskee kaikkia valmisteita hepariini ja asetyylisalisyylihappo mukaan lukien. Nämä annostellaan ennen reteplaasia ja sen jälkeen, jotta tromboosin uusiutumisen riski vähenisi.
10. Jos potilaalle on välttämätöntä antaa muita lääkkeitä käyttäen samaa letkustoa (myös Y-letku), se on huuhdeltava huolellisesti 0,9-prosenttisella NaCl-liuoksella tai 5-prosenttisellä glukosiliuoksella ennen ja jälkeen Rapilysin-injektion.