

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rapilysin 10 V milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 flakone yra 10 V* reteplazės**/0,56 g miltelių.

1 užpildytame švirkšte yra 10 ml injekcinio vandens.

1 ml paruošto tirpalo yra 1 V reteplazės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

*Reteplazės aktyvumas išreikštas vienetais (V), nustatytais pagal specifinį reteplazei standartą ir nelygintinais su kitų trombolizinių preparatų vienetais.

**Rekombinacinis plazminogeno aktyvatorius, kurį pagal rekombinacinės DNR technologiją pagamina *Escherichia coli*.

3. VAISTO FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Balti milteliai ir skaidrus bespalvis skystis (injekcinis vanduo).

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rapilysin skiriama trombolizei sukelti per 12 valandų nuo ūminio miokardo infarkto (ŪMI) simptomų pradžios, kai įtariamas miokardo infarktas, lydimas išliekančio pakilusio ST segmento arba neseniai įvykusios Hiso pluošto kairiosios šakos blokados.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydyti reteplaze reikia pradėti kaip įmanoma greičiau po ŪMI simptomų atsiradimo pradžios.

Rapilysin turi skirti gydytojai, turintys gydymo trombolizininiais preparatais patirties ir įrangą jų vartojimui kontroliuoti.

Dozavimas

Rapilysin dozavimas

Rapilysin švirkščinama dvigubo boliuso būdu: iš pradžių iš karto suleidžiama 10 V dozė, po 30 minučių – antra 10 V dozė.

Kiekvieną kartą vaisto į veną sušvirkščinama iš lėto, per 2 minutes. Reikia įsitikinti, kad per klaidą vaisto nebūtų sušvirkšta šalia venos.

Hepariną ir acetilsalicilo rūgštį reikia skirti prieš Rapilysin vartojimą ir po jo, kad būtų sumažinta trombozės pasikartojimo rizika.

Heparino dozavimas

Rekomenduojamas heparino dozavimas: 5000 TV sušvirkščinama boliuso būdu prieš reteplazės vartojimą, vėliau, po antrosios reteplazės injekcijos, pradedama lašinti po 1000 TV per valandą.

Hepariną reikėtų vartoti mažiausiai 24 valandas, pageidautina 48 – 72 valandas, siekiant kad aPTT (dalinis aktyvintas tromboplastino laikas, DATL) būtų 1,5 – 2 kartus ilgesnis už normalų.

Acetilsalicilo rūgšties dozavimas

Pradinė acetilsalicilo rūgšties dozė, kuri skiriama prieš trombolizę, turėtų būti mažiausiai 250 mg (250 – 350 mg), vėliau skiriant po 75 – 150 mg per parą bent iki išleidžiant iš ligoninės.

Vaikų populiacija

Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Reteplazė tiekama išdžiovintos šaltčiu medžiagos pavidalu flakonais. Liofilizatas tirpinamas pridėjame švirkšte esančiu tirpikliu (žr. 6.6. skyrių).

Pageidautina, kad Rapilysin būtų švirkščiamas per intraveninę kaniulę (adatą), kuri skirta vien tik Rapilysin injekcijai. Kitų vaistinių preparatų per Rapilysin skirtą intraveninę kaniulę negalima švirkšti nei tuo pat metu, nei prieš Rapilysin injekciją, nei po jos. Tai taikoma visiems preparatams, įskaitant hepariną ir acetilsalicilo rūgštį, kurių, siekiant sumažinti trombozės pasikartojimo riziką, reikia skirti prieš reteplazės vartojimą ir po jo.

Tiems pacientams, kuriems tenka naudoti tą pačią intraveninę kaniulę, ją (įskaitant Y pavidalo) prieš Rapilysin injekciją ir po jos privalu kruopščiai praplauti 0,9 % natrio chlorido arba 5 % gliukozės tirpalu.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Kadangi gydymas trombolizininiais vaistinėmis preparatais didina kraujavimo riziką, reteplazė kontraindikuojama, kai yra:

- žinoma, kad pacientas serga hemoragine diateze;
- tuo pat metu gydoma geriamaisiais antikoagulantais (pvz., varfarino natriu);
- kaukolės viduje navikas, arterijų ir venų anomalija arba aneurizma;
- navikas, didinantis kraujavimo pavojų;
- buvęs smegenų kraujagyslių pažeidimas;
- neseniai (< 10 dienų) atliktas ilgai trukęs ir stiprus išorinis širdies masažas;
- sunki nekontroliuojama hipertenzija;
- aktyvi pepsinė opa;
- vartų venų hipertenzija (stemplės venų išsiplėtimas);
- labai sutrikusi kepenų arba inkstų funkcija;
- ūminis pankreatitas, perikarditas, bakterinis endokarditas;

- per 3 pastaruosius mėnesius buvęs sunkus kraujavimas, sunki trauma arba operacija (pvz., vainikinių širdies arterijų šuntavimas, intrakranijinė arba intraspinalinė operacija arba trauma), gimdymas, organo biopsija, ankstesnė kraujagyslių, kurių negalima užspausti, punkcija.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kiekvieną pacientą, kurį numatoma gydyti reteplaze, būtina atidžiai ištirti. Informacija apie preparato nesuderinamumus pateikiama 6.2 skyriuje

Kraujavimas

Dažniausia komplikacija, kuri pasitaiko gydant reteplaze, yra kraujavimas. Šis pavojus nuo reteplazės gali didėti, todėl reikėtų apsvarstyti, ar jis nėra didesnis negu laukiama nauda, kai yra šios sąlygos:

- sergama smegenų kraujagyslių liga;
- prieš gydymą sistolinis kraujospūdis > 160 mmHg;
- neseniai (per pastarąsias 10 dienų) kraujavo iš skrandžio ir žarnų arba lyties ir šlapimo organų;
- didelė trombo atsiradimo kairiojoje širdies pusėje rizika, pvz., yra mitralinė stenozė kartu su prieširdžių virpėjimu;
- sepsinis tromboflebitas arba užsikimšusi arterijos ir venos jungties kaniulė labai infekuotoje vietoje;
- pacientui daugiau nei 75 metai;
- bet kokios kitos aplinkybės, kurioms esant kraujavimas būtų labai pavojingas arba ypač sunkus dėl jo atsiradimo vietos.

Kartu vartojamo heparino antikoaguliacinis poveikis gali taip pat skatinti kraujavimo atsiradimą. Kadangi gydant reteplaze tirpsta fibrinas, gali pradėti kraujuoti iš neseniai punktuotų vietų. Todėl vartojant trombolizinius vaistus, reikia atidžiai stebėti visas galimas kraujavimo vietas (tarp jų kateterio įstatymo, arterijų ir venų punkcijos, pjūvio vietas ir adatos dūrių vietas). Gydant reteplaze reikėtų vengti vartoti kietų kateterių, į raumenis leisti vaistų ar atlikti kitokių nebūtinų procedūrų.

Preparato atsargiai skirtina, kai vartojami kiti hemostazę veikiantys vaistiniai preparatai, pvz., heparinas, mažos molekulinės masės heparinai, heparinoidai, geriamieji antikoagulantai ir kiti nei acetilsalicilo rūgštis trombocitų agregaciją slopinantys vaistai, pvz., dipiridamolius, tiklopidinas, klopidoogrelis ar glikoproteininiai trombocitų IIb/IIIa receptorių antagonistai.

Jei atsirastų sunkus kraujavimas, ypač į smegenis, reikia tuoj pat liautis kartu vartoti heparino. Be to, jei stipriai kraujuoti pradeda prieš antrąją reteplazės injekciją, jos antrą kartą reikėtų nebešvirkšti. Tačiau papildyti krešėjimo faktorių atsargas nebūtina, nes reteplazės pusinės eliminacijos periodas palyginti trumpas. Daugumai pacientų atsiradusį kraujavimą gali pavykti sustabdyti nustojus vartoti trombolizinius vaistus ir antikoagulantus, skiriant plazmos pakaitalų ir rankomis užspaudžiant pažeistą kraujagyslę. Jei kraujuoti pradeda per 4 valandas po heparino vartojimo, reikėtų apsvarstyti, ar nevertėtų skirti protamino. Pacientams, kuriems šios konservatyvaus gydymo priemonės nepadeda, gerai apsvarsčius gali būti skiriama transfuzinių preparatų. Galima perpilti krioprecipitato, fibrinogeno, šviežios šaldytos plazmos ir trombocitų masės, po kiekvienos infuzijos įvertinant klinikinių ir laboratorinių tyrimų duomenis. Lašinant krioprecipitato arba fibrinogeno pageidautina pasiekti, kad fibrinogeno koncentracija būtų 1 g/l.

Šiuo metu apie reteplazės skyrimą pacientams, kurių prieš gydymą trombolizininiais vaistinėmis preparatais diastolinis kraujospūdis > 100 mmHg, duomenų turima nepakankamai.

Aritmijos

Vainikinių širdies arterijų trombolizė gali sukelti su reperfuzija susijusias aritmijas. Būtina reteplazės vartojimo metu turėti antiaritminių priemonių bradikardijai ir (arba) skilvelių tachiaritmijoms (pvz., skilvelių tachikardijai ar virpėjimui) gydyti.

Kartotinis vartojimas

Kadangi šiuo metu kartotinio reteplazės vartojimo patirties nėra, ją kartotinai vartoti nerekomenduojama. Tačiau, kad prieš reteplazės molekulę atsirastų antikūnų, nenustatyta. Jei kiltų anafilaktinė reakcija, vaisto švirkšti reikia tuoj pat nustoti ir taikyti atitinkamą gydymą.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tarp reteplazės ir vaistinių preparatų, kurių dažniausiai skiriama pacientų ŪMI gydyti, tyrimų neatlikta. Klinikinių tyrimų retrospekcinės analizės jokių kliniškai reikšmingų sąveikų, kai ūminiam miokardo infarktui gydyti kartu vartota reteplazė ir kiti vaistiniai preparatai, neatskleidė. Heparinas, vitamino K antagonistai ir vaistiniai preparatai, kurie keičia trombocitų funkciją (pvz., acetilsalicilo rūgštis, dipiridamolis ir abciksimabas), vartojami prieš gydymą reteplaze, jo metu ir po jo, gali didinti kraujavimo riziką.

Į šį poveikį reikėtų atkreipti dėmesį, ypač tuo metu, kai plazmoje esti mažai fibrinogeno (maždaug per 2 dienas po ŪMI gydymo fibrinolizininiais vaistiniais preparatais).

Dėl informacijos apie preparato nesuderinamumą žr. 4.2 skyrių.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Atitinkamų duomenų apie reteplazės vartojimą nėščioms moterims nėra. Vieninteliai turimi reikšmingi eksperimentų su gyvūnais duomenys – tai poveikio triušėms tyrimai, kurių metu nustatyti kraujavimai iš makšties ir su jais susiję abortai (žr. 5.3 skyrių). Apie galimą pavojų moterims nežinoma. Rapišysin nereikėtų skirti nėščioms moterims, nebent atsirastų jų gyvybei grėsmingų aplinkybių.

Vaisingumas

Ar reteplazės patenka į motinos pieną, nežinoma. Pirmosiomis 24 valandomis po trombolizinių vaistinių preparatų vartojimo žindyvės pienas kūdikiui maitinti netinka.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Kaip pranešama, gydant reteplaze dažniausia nepageidaujama reakcija yra kraujavimas, daugiausia injekcijos vietoje. Taip pat gali pasitaikyti injekcijos vietos lokalių reakcijų.

Vartojant reteplazės, kaip ir kitų trombolizinių preparatų, kaip miokardo infarkto ir (arba) trombolizinių preparatų vartojimo pasekmė, dažnai aprašoma pasikartojanti išemija/krūtinės angina, hipotenzija ir širdies funkcijos nepakankamumas/plaučių edema.

Kraujavimas

Dažniausia nepageidaujama reakcija, susijusi su reteplazės vartojimu, yra kraujavimas:

Pranešimai apie intrakranijinį kraujavimą, dėl kurio dauguma pacientų miršta, kelia ypatingą susirūpinimą.

Kai prieš reteplazės vartojimą trombolizei sukelti sistolinis kraujospūdis buvo didesnis nei 160 mmHg, padidėjo kraujavimo į smegenis pavojus. Intrakranijinio kraujavimo ir mirtino intrakranijinio kraujavimo pavojus didėja, ilgėjant paciento amžiui. Perpilti kraujo prireikė labai retai. Neretai pranešama apie pacientų, kuriems buvo insultas (įskaitant intrakranijinį kraujavimą) ir kitų sunkių kraujavimo epizodų, mirtį ir nuolatinę negalią.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Dažnis	Reteplazės nepageidaujamas poveikis
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažni	Padidėjusio jautrumo (pvz., alerginės) reakcijos ¹
	Labai reti	Sunkios anafilaksinės/anafilaktoidinės reakcijos ¹
Nervų sistemos sutrikimai	Nedažni	Kraujavimas į smegenis ²
	Labai reti	Su nervų sistema susiję nepageidaujami reiškiniai (pvz., epilepsijos priepuolis, traukuliai, afazija, kalbos sutrikimas, delyras, ūminis smegenų sindromas, susijaudinimas, sumišimas, depresija, psichozė).
Širdies sutrikimai ³	Labai dažni	Pasikartojanti išemija / krūtinės angina, hipotenzija ir širdies funkcijos nepakankamumas / plaučių edema
	Dažni	Aritmijos (pvz., AV blokada, prieširdžių virpėjimas / plazdėjimas, skilvelinė tachikardija / virpėjimas, elektromechaninė disociacija (EMD), širdies sustojimas, kardiogeninis šokas ir kartotinis infarktas (reinfarktas);
	Nedažni	Mitralinė regurgitacija, plaučių embolija, sisteminė kitų organų embolija / smegenų embolija ir skilvelių pertvaros defektas.
Kraujagyslių sutrikimai	Dažni	Virškinimo trakto hemoragija (hematemezė, melena), dantenų ar lyties ir šlapimo organų kraujavimas
	Nedažni	Hemoperikardas, reprotoitoninis kraujavimas, smegenų hemoragija, epistaksė, atsikosėjimas krauju, akies hemoragija ir ekchimozė
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	Injekcijos vietos hemoragija (pvz., hematoma), injekcijos vietos reakcija, pvz., deginimo pojūtis

Sužeidimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Dažnis nežinomas	Riebalinė embolija, galinti susijusiųose organuose gali sukelti atitinkamas pasekmes ⁴
--	------------------	---

1. Turimi duomenys apie reteplazės poveikį nerodo, kad šių padidėjusio jautrumo reakcijų atsiradimas susijęs su antikūnais.
2. Išeminiai arba hemoraginiai smegenų kraujotakos sutrikimo reiškiniai gali skatinti arba sukelti kraujavimą į smegenis.
3. Kaip ir vartojant kitų trombolizinių preparatų aprašomi šie kardiovaskuliniai reiškiniai, kurie yra arba miokardo infarkto ir (arba) trombolizinių vaistinių preparatų vartojimo pasekmė. Šie reiškiniai gali būti grėsmingi gyvybei ir nuo jų pacientai gali mirti.
4. Pranešimai apie šį reiškinį priskiriami trombolizinių vaistinių preparatų terapinei klasei.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju galima tikėtis, kad išseks fibrinogeno ir kitų krešėjimo komponentų (pvz., V krešėjimo faktoriaus) atsargos ir kaip to pasekmė – atsiras kraujavimo pavojus.

Papildomos informacijos žr. 4.4 skyrių, „Kraujavimas“.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antitrombozinis vaistas, ATC kodas – B01AD07

Veikimo mechanizmas

Reteplazė – tai rekombinacinis plazminogeno aktyvatorius, kuris katalizuoja endogeninio plazminogeno virtimą plazminu. Ši plazminogenolizė pirmiausia vyksta ten, kur yra fibrino. Plazminas savo ruožtu ardydamas fibriną, svarbiausią trombo matricos sudedamąją dalį, sukelia trombolizinį poveikį.

Reteplazė (10+10 V), priklausomai nuo dozės, sumažina fibrinogeno koncentraciją plazmoje apie 60 – 80 %. Fibrinogeno koncentracija tampa vėl normali per 2 dienas. Kaip ir nuo kitų plazminogeno aktyvatorių tuomet kyla atoveiksmio reakcija, dėl kurios fibrinogeno koncentracija 9 dienų laikotarpiu tampa didžiausia ir išlieka padidėjusi iki 18 dienų.

Sumažėjusios plazminogeno ir α 2-antiplazmino koncentracijos plazmoje per 1-3 dienas sunormalėja. V krešėjimo faktoriaus, VIII trombo susidarymo faktoriaus, α 2-makroglobulino ir C1-esterazės inhibitoriaus tik šiek tiek sumažėja ir per 1-2 dienas jų koncentracija vėl esti normali. Plazminogeno aktyvatoriaus inhibitoriaus 1 (PAI-1) aktyvumas gali būti sumažėjęs beveik iki nulio, bet greitai, per 2 valandas vėl tampa normalus, rodydamas esančią atoveiksmio reakciją. Trombolizės metu padidėja protrombino aktyvavimo fragmento 1 koncentracija ir padaugėja trombino - antitrombino III kompleksų; tai rodo trombino gaminimąsi, kurio klinikinė reikšmė nežinoma.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Platus lyginamasis mirtingumo tyrimas (INJECT), apėmęs maždaug 6000 pacientų, parodė, kad reteplazė, palyginti su streptokinaze, reikšmingiau sumažino širdies funkcijos nepakankamumo (antrinio efektyvumo kriterijaus) atvejų dažnį ir maždaug vienodai veiksmingai sumažino mirtingumą (pirminį efektyvumo kriterijų). Dviejų klinikinių bandymų (RAPID I ir II) metu, kurių svarbiausias

tikslas buvo vainikinių širdies arterijų atsikimšimas, su reteplaze buvo susijęs greitesnis ankstyvas atsikimšimas (pirminis efektyvumo kriterijus), taip pat retesnis širdies funkcijos nepakankamumas (antrinis efektyvumo kriterijus) negu vartojant alteplazę (3 valandų ir "pagreitinto" dozavimo režimais). Klinikinis apie 15000 pacientų gydymo tyrimas, kai lygintas reteplazės poveikis su pagreitinto dozavimo režimu vartotos alteplazės poveikiu (GUSTO III) (atsitiktinai parenkant reteplazę arba alteplazę 2:1 santykiu) ir vertinta pagal pagrindinį kriterijų – mirtingumą per 30 dienų (reteplazė: 7,47 %, alteplazė: 7,23 %, $p=0,61$) arba pagal kompleksinį kriterijų – mirtingumą per 30 dienų ir nemirtiną negalią dėl insulto (reteplazė: 7,89 %, alteplazė: 7,88 %, $p=0,99$), kaip matyti iš rezultatų, statistiškai patikimo skirtumo neparodė. Bendras insultų dažnis buvo 1,64 % reteplazę vartojusių grupėje ir 1,79 % - alteplazę gydytųjų grupėje. Reteplazę vartojusių grupėje 49,4 % šių insultų buvo mirtini ir 27,1 % sukėlė negalią. Alteplazę vartojusių grupėje mirtini insultai ištiko 33,0 % pacientų ir 39,8 % sukėlė negalią.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Eliminacija

Pacientams po ūminio miokardo infarkto sušvirkštus į veną 10 + 10 V preparato, reteplazės antigenas pasiskirsto plazmoje ir, esant klirenso greičiui 121 ± 25 ml/min., jo dominantinis pusinės eliminacijos periodas ($t_{1/2\alpha}$) yra 18 ± 5 min., o galutinis pusinės eliminacijos periodas ($t_{1/2\beta}$) – 5,5 val. $\pm$ 12,5 min. Reteplazės aktyvumas plazmoje nyksta 283 ± 101 ml/min. greičiu, dėl to dominantinis pusinis aktyvumo išnykimas ($t_{1/2\alpha}$) yra $14,6 \pm 6,7$ min., o galutinis ($t_{1/2\beta}$) – 1,6 val. $\pm$ 39 min. Tik maži reteplazės kiekiai buvo imunologiškai aptinkami šlapime. Tikslių duomenų apie reteplazės eliminacijos iš žmogaus organizmo būdus neturima, ir kepenų arba inkstų funkcijos nepakankamumo reikšmė nežinoma. Eksperimentai su žiurkėmis rodo, kad pagrindiniai organai, kur reteplazę aktyviai įsiurbiamą ir suardoma lizosomose, yra kepenys ir inkstai.

Papildomi žmogaus plazmos pavyzdžių *in vitro* tyrimai leidžia manyti, kad reteplazės inaktyvavimui plazmoje taip pat turi reikšmės jos kompleksų su C1-inaktyvatoriumi, α_2 -antiplazminu ir α_2 -antitripsinu susidarymas. Šių inhibitorių reteplazę inaktyvuojantis poveikis mažėja tokia seka: C1-inaktyvatorius > α_2 -antiplazminas > α_2 -antitripsinas.

Reteplazės pusinės eliminacijos periodas pacientams, kuriuos ištiko ŪMI, palyginti su sveikų savanorių, buvo pailgėjęs. Negalima atmesti prielaidos, kad pacientams, kuriems yra miokardo infarktas ir labai sutrikusi kepenų bei inkstų funkcija, papildomai pailgės pusinis aktyvumo mažėjimo periodas, bet jokių klinikinių reteplazės farmakokinetikos šių pacientų organizme duomenų neturima. Eksperimentų su gyvūnais duomenys rodo, kad esant labai sutrikusiai inkstų funkcijai, kai yra labai didelė kreatinino ir šlapalo koncentracija serume, tikėtina, kad reteplazės pusinės eliminacijos periodas pailgės. Šiek tiek sutrikusi inkstų funkcija reteplazės farmakokinetinėms savybėms reikšmingo poveikio nedaro.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ūminis toksiškumas tirtas žiurkėms, triušiams ir beždžionėms. Poūmis toksiškumas tirtas žiurkėms, šunims ir beždžionėms. Po vienkartinę didelių reteplazės dozių žiurkėms ir triušiams vyraujantis ūmus simptomas – tuoj po injekcijos atsirandanti trumpalaikė apatija. Beždžionėms pavianams sedacinis poveikis buvo įvairus – nuo lengvos apatijos iki sąmonės netekimo būsenos, kurią sukelia laikinas, nuo dozės priklausomas kraujospūdžio sumažėjimas. Injekcijos vietoje padidėjo kraujavimas.

Poūmio toksiškumo tyrimai jokių netikėtų nepageidaujamų reiškinių neatskleidė. Kartotinės žmogaus peptidinės reteplazės dozės šunims skatina kilti imunines - alergines reakcijas. Atlikus pilną testų rinkinį *in vitro* ir *in vivo*, kai esti skirtingi galutiniai genetiniai tikslai, reteplazės genotoksiškumo nenustatyta.

Toksiškumo reprodukcijai tyrimai atlikti su žiurkėmis (toksinis poveikis vaisingumui ir gemalui, taip pat vaisiui, įskaitant ir vada) ir triušėmis (toksinio poveikio gemalui ir vaisiui tyrimai, tik nuo dozės priklausantys duomenys). Žiurkėms, rūšiai, kuri nejautri farmakologiniam reteplazės poveikiui, jokio nepageidaujamo poveikio vaisingumui, gemalo ir vaisiaus raidai, taip pat palikuonims nebuvo. Triušėms pastebėtas kraujavimas iš makšties ir persileidimai, galbūt susiję su pailgėjusia hemostaze,

bet vaisių apsigimimų nenustatyta. Reteplazės toksinio poveikio vaisiui ir atsivestiems jaunikliams tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Miltelių:

Traneksamo rūgštis

Diklio vandenilio fosfatas

Fosfato rūgštis

Sacharozė

Polisorbatas 80

Tirpiklio:

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su heparinu ir (arba) acetilsalicilo rūgštimi.

Kadangi nesuderinamumo tyrimų nėra, šio vaistinio preparato maišyti su kitais vaistiniais preparatais draudžiama.

Heparinas ir Rapilysin tirpale nesuderinami. Taip pat gali būti kitų nesuderinamumų. Į injekcinį tirpalą kitų vaistinių preparatų dėti negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Parduodamos pakuotės tinkamumo laikas: 3 metai.

Paruošto preparato tinkamumo laikas:

Įrodyta, kad po veikliosios medžiagos ištirpinimo injekciniame vandenyje, esant nuo 2 ° iki 30 °C temperatūrai, chemiškai ir fiziškai išlieka stabilus ir tinkamas vartoti 8 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu preparatą reikia suvartoti tuoj pat. Jei paruoštas tirpalas tuoj pat nesuvartojamas, už tolesnį jo tinkamumo laiką ir laikymo iki vartojimo sąlygas atsako vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Po praskiedimo paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kiekvienoje pakuotėje yra:

2 bespalvio stiklo flakonai (I tipo) su guminiais (butilo) uždoriais ir nuimamais aliuminio dangteliais, kuriuose yra po 0,56 mg miltelių.

2 užpildyti vienkartinio naudojimo borosilikatiniai I tipo stiklo švirkštai, su brombutilo stūmoklio kamščiu ir brombutilo gumos galiuko dangteliu, kuriuose yra po 10 ml tirpiklio.

2 smailiagaliai tirpalo ruošimo įtaisai,

2 adatos 19 G1.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Gauta pranešimų, kad kai kurie užpildyti stiklo švirkštai (įskaitant Rapilysin) nesuderinami su tam tikrais sujungėjais, kai adatos naudoti nereikia. Todėl prieš vartojimą reikia apsidrausti, kad stiklo švirkštas ir vaisto suleidimo į veną sistema būtų suderinami. Nesuderinamumo atveju gali būti naudojamas adapteris, kuris tuoj pat po vaisto suleidimo kartu su stiklo švirkštu pašalinamas.

Visą laiką būtina laikytis aseptikos.

1. Nuimti apsauginį užspaudžiamąjį dangtelį nuo Rapilysin 10 V flakono ir spiritu suvilgytu tamponu nuvalyti guminį uždorį.
2. Atidaryti įpakavimą, kuriame yra smailiagalio įtaisas tirpalui ruošti ir nuo šio įtaiso nuimti abu apsauginius dangtelius.
3. Per guminį uždorį įstatyti tirpalo ruošimo įtaiso smaigalį į Rapilysin 10 V flakoną.
4. Išimti iš įpakavimo 10 ml švirkštą. Nuimti nuo švirkšto smaigalio dangtelį. Įstatyti švirkštą į tirpalo ruošimo įtaisą ir perpilti 10 ml tirpiklio į Rapilysin 10 V flakoną.
5. Flakoną, kai prie jo dar pritvirtintas tirpalo ruošimo įtaisas ir švirkštas, švelniai pasukti, kol Rapilysin 10 V milteliai ištirps. NEPURTYTI.
6. Kai preparatas ištirpsta, susidaro skaidrus, bespalvis tirpalas. Jei tirpalas nėra skaidrus ir bespalvis, jį reikia sunaikinti kaip netinkamą.
7. Vėl įtraukti į švirkštą 10 ml tirpalo, kuriame yra 10 V Rapilysin. Šiek tiek tirpalo gali likti flakone.
8. Atskirti švirkštą nuo tirpalo ruošimo įtaiso. Dabar dozė paruošta švirkšti į veną.
9. Paruoštą tirpalą būtina tuoj pat suvartoti. Paruošus tirpalą būtina apžiūrėti. Galima švirkšti tik skaidrius, bespalvius tirpalus. Jei tirpalas nėra skaidrus ir bespalvis, jis vartoti netinka.
10. Per Rapilysin injekcijai skirtą intraveninę kaniulę jokių kitų vaistinių preparatų negalima švirkšti nei tuo pat metu, nei prieš Rapilysin injekciją, nei po jos. Tai taikoma visiems preparatams, įskaitant hepariną ir acetilsalicilo rūgštį, kurių reikia skirti prieš reteplazės vartojimą ir po jo, kad sumažėtų trombozės kartojimosi rizika.
11. Tiems pacientams, kuriems tenka naudoti tą pačią intraveninę kaniulę, ją (įskaitant ir Y pavidalo) prieš Rapilysin injekciją ir po jos privalu kruopščiai praplauti 0,9 % natrio chlorido arba 5 % gliukozės tirpalu (žr. 4.2 skyrių „Dozavimas ir vartojimo metodas“).

Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti:

Vaistinio preparato likučius ir atliekas reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islandija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/96/018/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1996 m. rugpjūčio 29 d.

Paskutinio perregistravimo data 2006 m. rugpjūčio 29 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR>GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

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

Gamintoju, atsakingu už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas, kurio išrašymas ribojamas (žr. I priedo “Preparato charakteristikų santrauka“ 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Nereikia.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rapilysin 10 V milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Injekcinis vanduo Rapilysin 10 V tirpalui vartoti į veną

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Reteplazė 10 V (rekombinacinis plazminogeno aktyvatorius, trombolizinis vaistas)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Miltelių:

Traneksamo rūgštis
Diklio vandenilio fosfatas
Fosfato rūgštis
Sacharozė
Polisorbatas 80

Tirpiklio:

Injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekcijai (2 x [0,56 g miltelių flakone, 10 ml tirpiklio užpildytame švirkšte, smailiagalis tirpalo ruošimo įtaisas ir adatas])

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti į veną
Prieš vartojimą perskaityti informacinį lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, JOG VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Paruoštą tirpalą vartoti nedelsiant

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islandija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/96/018/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Rapilysin 10 V milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Reteplazė
Vartoti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Paruoštą tirpalą vartoti nedelsiant

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

10 V reteplazės

6. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
ŠVIRKŠTO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Injekcinis vanduo

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

10 ml

6. KITA

B. INFORMACINIS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui
Rapilysin 10 V milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
reteplazė

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškia šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rapilysin ir nuo ko jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rapilysin
3. Kaip vartoti Rapilysin
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rapilysin
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rapilysin ir kam jis vartojamas

Rapilysin sudėtyje yra veikliosios medžiagos reteplazės (rekombinacinis plazminogeno aktyvatorius). Tai trombolizinis vaistas, kuris vartojamas kai kuriose kraujagyslėse susidariusiems kraujo krešuliams tirpinti (trombolizei sukelti) ir kraujotakai šiose užsikimšusiose kraujagyslėse atgaivinti. Rapilysin vartojama po ūminio miokardo infarkto (širdies priepuolio) siekiant ištirpinti kraujo krešulį, kuris sukėlė šį širdies priepuolį. Jo skiriama per pirmąsias 12 valandų po simptomų atsiradimo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rapilysin

Prieš skirdamas Rapilysin, gydytojas Jus apklaus, norėdamas išsiaiškinti, ar Jums negresia padidėjęs kraujavimo pavojus.

Rapilysin vartoti draudžiama:

- jeigu Jums yra alergija (padidėjęs jautrumas) reteplazei arba bet kuriai pagalbinei bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje)
- jeigu Jūs turite kraujavimo sutrikimą
- jeigu Jūs vartojate kraują skystinantį vaistą (geriamuosius antikoagulantus, pvz., varfariną)
- jeigu Jūsų smegenyse yra navikas arba blogai susiformavusi kraujagyslė, arba kraujagyslė, kurios sienelė išsiplėtusi (aneurizma)
- jeigu Jūs turite kitų navikų, dėl kurių yra padidėjęs kraujavimo pavojus
- Jeigu Jums buvo insultas
- jeigu Jūs per pastarąsias 10 dienų darytas išorinis širdies masažas
- jeigu Jūs turite nekontroliuojamą labai padidėjusį kraujospūdį (hipertenziją)
- jeigu Jūs turite skrandžio ar plonųjų žarnų opą
- jeigu Jūs turite išsiplėtusių stemplės kraujagyslių (dažnai dėl kepenų ligos)
- jeigu Jūs sergate sunkia kepenų arba inkstų liga
- jeigu Jūs sergate ūminiu kasos ar širdiplėvės (širdį supančio maišelio) uždegimu ar infekciniu širdies raumens uždegimu (bakteriniu endokarditu)
- jeigu Jūs per pastaruosius 3 mėnesius sunkiai kraujavote, turėjote sunkią traumą arba operaciją (pvz., vainikinių širdies arterijų šuntavimą, galvos ar stuburo operaciją arba traumą), gimdėte, Jums atlikta organo biopsija arba kita gydomoji ar chirurginė procedūra.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimas

Dažniausias Rapilysin sukeliamas šalutinis poveikis yra kraujavimas. Dėl to Rapilysin būtina vartoti tik prižiūrint neatidėliotiną pagalbą teikiančiam gydytojui ir pagal jo nurodymus.

Reikia atidžiai stebėti visas galimas kraujavimo vietas (pvz., injekcijų vietas). Heparinas, kurio vartojama kartu su Rapilysin, gali taip pat didinti kraujavimą.

Vartojant Rapilysin šis pavojus gali didėti, jei yra kuri nors šių sąlygų:

- sergama smegenų kraujagyslių ligomis
- sistolinis kraujospūdis didesnis nei 160 mm Hg
- per pastarąsias 10 dienų kraujavo iš skrandžio ir žarnų, šlapimo ar lytinių organų
- labai tikėtina, kad širdyje yra kraujo krešulys (pvz., dėl širdies vožtuvų angos susiaurėjimo ar esančio prieširdžių virpėjimo)
- yra sepsinis venų uždegimas, lydimas kraujo krešulių susidarymo (sepsinis tromboflebitas), arba mikrobais užkrėstoje vietoje užsikimšusi kraujagyslė
- pacientas vyresnis nei 75 metų amžiaus
- bet kuri kita sąlyga, dėl kurios kraujavimas galėtų būti ypač pavojingas, arba kraujavimas galėtų kilti tokioje vietoje, kur jį būtų sunku kontroliuoti

Šiuo metu apie Rapilysin vartojimą pacientams, kurių diastolinis kraujospūdis didesnis nei 100 mmHg, duomenų turima mažai.

Nenormalus širdies plakimas (aritmijos)

Nuo trombolizinių vaistų širdis gali pradėti plakti nereguliariai. Todėl tuoj pat pasakykite medicinos darbuotojui, jeigu Jūs

- juntate širdies tvinkčiojimą arba širdis ima plakti nereguliariai.

Kartotinis vartojimas

Šiuo metu apie kartotinį Rapilysin vartojimą patirties nėra, todėl vaisto vartoti pakartotinai nerekomenduojama. Nenustatyta, kad prieš reteplazės molekules atsirastų antikūnų.

Vaikams

Ar saugu ir veiksminga Rapilysin vartoti vaikams, nenustatyta. Gydyti Rapilysin preparatu vaikus nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir Rapilysin

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Heparinas ir kiti vaistai, skystinantys kraują (antikoagulantai), taip pat acetilsalicilo rūgštis (medžiaga, kurios esti daugelyje vaistų, vartojamų skausmui malšinti ir karščiavimui mažinti) gali didinti kraujavimo pavojų.

Informacijos apie vaistus, kurių negalima maišyti su injekciniu Rapilysin tirpalu, žiūrėkite 3 skyriuje.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Apie Rapilysin vartojimą nėščioms moterims patirties neturima. Dėl to joms šio vaisto vartoti nereikėtų, išskyrus gyvybei grėsmingas aplinkybes. Privalote pasakyti gydytojui, jei esate nėščia ar įtariate, kad pastojote. Gydytojas Jums paaiškins apie Rapilysin vartojimo nėštumo laikotarpiu pavojus ir naudą.

Žindymo laikotarpis

Gydymosi Rapilysin preparatu metu Jūs turėtumėte nežindyti kūdikio, nes nežinoma, ar Rapilysin patenka į motinos pieną. Pirmomis 24 valandomis po Rapilysin vartojimo motinos pieną reikėtų išpilti. Pasitarkite su gydytoju, kada vėl galima pradėti žindyti kūdikį.

3. Kaip vartoti Rapilysin

Rapilysin paprastai vartojama ligoninėje. Vaistas tiekiamas flakonais, kuriuose yra miltelių injekciniam tirpalui. Prieš vartojimą miltelius reikia ištirpinti injekciniame vandenyje, kuriuo užpildytas į pakuotę įdėtas švirkštas. Negalima maišyti su jokiais kitais vaistais. Paruoštą tirpalą reikia tuoj pat suvartoti. Tirpalą privalu apžiūrėti, nes švirkšti galima tik skaidrų, bespalvį tirpalą. Jei tirpalas nėra skaidrus ir bespalvis, jis vartoti netinka (reikia išpilti).

Gydyti Rapilysin 10 V preparatu reikia pradėti kaip įmanoma greičiau, kai tik atsiranda širdies priepuolio simptomų.

Heparino ir Rapilysin maišyti tame pat tirpale negalima. Kitų vaistų su Rapilysin taip pat neleistina maišyti. Į injekcinį tirpalą negalima pilti jokių kitų vaistų (žr. toliau). Pageidautina Rapilysin švirkšti į veną per intraveninę liniją, kuri skirta tik Rapilysin vartojimui. Per šią Rapilysin injekcijai skirtą liniją nei tuo pat metu, nei prieš Rapilysin injekciją, nei po jos kitų vaistų švirkšti negalima. Tai taikoma visiems vaistams, įskaitant hepariną ir acetilsalicilo rūgštį, kurių, kad sumažėtų naujų kraujotakos krešulių susidarymo pavojus, skiriama prieš Rapilysin vartojimą ir po jo. Jei tenka naudoti tą pačią liniją, ją (įskaitant ir Y pavidalo) prieš Rapilysin injekciją ir po jos būtina kruopščiai praplauti 0,9 % natrio chlorido arba 5 % gliukozės tirpalu.

Rapilysin dozavimas

Rapilysin iš pradžių sušvirkščiamas 10 V, po 30 minučių antrą kartą vėl 10 V (dviguba injekcija).

Kiekvieną kartą vaisto švirkščiamas iš lėto, per 2 minutes. Reikia žiūrėti, kad apsirikus vaisto nebūtų sušvirkšta šalia venos. Dėl to, jei injekcijos metu pajutote skausmą, nedvejodami apie tai pasakykite medicinos darbuotojui.

Siekiant sumažinti naujų kraujotakos krešulių susidarymo pavojų, prieš Rapilysin injekciją ir po jos vartojama ***heparino ir acetilsalicilo rūgšties***.

Heparino dozavimas

Rekomenduojamas heparino dozavimas: prieš Rapilysin vartojimą iš karto sušvirkščiamas 5000 TV, vėliau, po antrosios Rapilysin injekcijos, pradedama jo lašinti po 1000 TV per valandą. Hepariną reikėtų lašinti mažiausiai 24 valandas, pageidautina 48 – 72 valandas, siekiant kad aPTT (dalinis aktyvintas tromboplastino laikas), palyginti su normaliu, būtų ilgesnis 1,5 – 2 kartus.

Acetilsalicilo rūgšties dozavimas

Acetilsalicilo rūgšties dozė, kuri skiriama prieš Rapilysin vartojimą, turėtų būti ne mažesnė kaip 250 mg – 350 mg, vėliau vartojama po 75 – 150 mg per parą, nors iki išleidimo iš ligoninės.

Ką daryti pavartojus per didelę Rapilysin dozę

Kai vaisto perdozuojama, gali padidėti kraujavimo pavojus.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių)

- kraujuoja dūrio vietoje, pvz., susidaro kraujo pūslė (hematoma),
- gali vėl atsirasti krūtinės skausmas arba krūtinės angina, sumažėti kraujospūdis ir išryškėti širdies veiklos nepakankamumas arba dusulys,
- sušvirkštus Rapilysin gali atsirasti deginimo pojūtis.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių)

- kraujuoja iš virškinimo trakto (pvz., su krauju ar juodi vėmalai arba išmatos), dantenų arba iš šlapimo ar lyties organų;
- gali pasitaikyti nenormalus širdies plakimas (aritmijos), širdies sustojimas, kraujotakos nepakankamumas (kolapsas) ar kitas širdies priepuolis.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių):

- kraujuoja apie širdį, į pilvą, smegenis arba akis, po oda, iš nosies arba atsikosima krauju;
- gali būti pažeidžiama širdis ar širdies vožtuvai, susidaryti kraujo krešulys plaučiuose, smegenyse arba kitoje kūno vietoje;
- padidėja jautrumas (pvz., būna alerginių reakcijų).

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti iki 1 iš 10 000 žmonių)

- šalutiniai reiškiniai, kurie susiję su nervų sistema (pvz., epilepsijos priepuolis, traukuliai, sutrikusi kalba, kliesesys, sujaudinimas, sumišimas, depresija, psichozė);
- sunkios alerginės reakcijos, sukeliančios šoką arba kolapsą.

Šalutinio poveikio dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Kraujagyslių užsikimšimas dėl cholesterolio (riebalų).

Širdies ir kraujagyslių šalutiniai reiškiniai gali būti grėsmingi gyvybei arba nuo jų gali ištikti mirtis.

Kai pacientų sistolinis kraujospūdis didesnis nei 160 mm Hg, kraujavimo į smegenis pavojus didėja. Ilgėjant pacientų amžiui, didėja kraujavimo į kaukolės vidų ir mirties nuo šio kraujavimo pavojus. Perpilti kraujo prireikė labai retai. Pacientai, kuriuos ištinka insultas (įskaitant kraujavimą į smegenis) arba kuriems kyla kitų sunkių kraujavimų, neretai miršta arba lieka visam laikui neįgalūs.

Jeigu atsirastų bet kuris šių simptomų, nedvejodami kreipkitės į ligoninės darbuotoją. Jeigu pastebėjote bet kokį šalutinį poveikį, neminėtą šiame lapelyje, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema*. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Rapilysin

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruoštą tirpalą (ištirpinus miltelius) būtina suvartoti tuoj pat.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rapilysin sudėtis:

- Veiklioji Rapilysin medžiaga yra reteplazė, paruošus vartoti – 10 V/10 ml.
- Pagalbinės medžiagos, esančios flakone, yra:

Miltelių:

traneksamo rūgštis
diklio vandenilio fosfatas
fosfato rūgštis
sacharozė
polisorbatas 80

Tirpiklio:

10 ml injekcinio vandens (užpildytame švirkšte)

Rapilysin išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rapilysin tiekiamas milteliais kartu su tirpikliu injekcijai ruošti (2 komplektai, kuriuose yra po 0,56 g miltelių flakone, 10 ml tirpiklio užpildytame švirkšte, smailiagalį tirpalo ruošimo įtaisą ir adatą).

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islandija

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą:

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

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas (MMMM/mm)

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Vartojimo ir darbo su vaistiniu preparatu instrukcija

Gauta pranešimų, kad kai kurie užpildyti stiklo švirkštai (įskaitant Rapilysin) nesuderinami su tam tikrais sujungėjais, kai adatos naudoti nereikia. Todėl prieš vartojimą reikia apsisaugoti, kad stiklo švirkštas ir vaisto suleidimo į veną sistema būtų suderinami. Nesuderinamumo atveju gali būti naudojamas adapteris, kuris tuoj pat po vaisto suleidimo kartu su stiklo švirkštu pašalinamas.

Viską būtina atlikti aseptikos sąlygomis.

1. Nuimkite apsauginį užspaudžiamąjį dangtelį nuo Rapilysin 10 V flakono ir spiritu suvilgytu tamponu nuvalykite guminį uždorį.
2. Atidarykite įpakavimą, kuriame yra smailiagalis įtaisas tirpalui ruošti, nuimkite nuo šio įtaiso abu apsauginius dangtelius.
3. Per guminį uždorį įstatykite įtaiso smaigalį į Rapilysin 10 V flakoną.
4. Išimkite iš pakuotės 10 ml švirkštą. Nuimkite nuo švirkšto smaigalio dangtelį. Įstatykite švirkšto smaigalį į tirpalo ruošimo įtaisą ir perpilkite 10 ml tirpiklio į Rapilysin 10 V flakoną.
5. Flakoną, kai prie jo dar pritvirtintas tirpalo ruošimo įtaisas ir švirkštas, švelniai pasukiokite, kol Rapilysin 10 V milteliai ištirps. NEPURTYKITE.
6. Kai preparatas ištirpsta, susidaro skaidrus, bespalvis tirpalas. Jei tirpalas nėra skaidrus ir bespalvis, jis vartoti netinka (reikia sunaikinti).
7. Vėl įtraukite į švirkštą 10 ml tirpalo, kuriame dabar yra 10 V Rapilysin. Šiek tiek tirpalo gali likti flakone.
8. Nuimkite švirkštą nuo tirpalo ruošimo įtaiso. Dabar dozė paruošta švirkšti į veną.
9. Per Rapilysin injekcijai skirtą intraveninę kaniulę jokių kitų vaistų negalima švirkšti nei tuo pat metu, nei prieš Rapilysin injekciją, nei po jos. Tai taikoma visiems preparatams, įskaitant hepariną ir acetilsalicilo rūgštį, kurių reikia skirti prieš reteplazės vartojimą ir po jo, kad sumažėtų trombozės kartojimosi pavojus.
10. Tiems pacientams, kuriems tenka naudoti tą pačią intraveninę kaniulę, ją (įskaitant ir Y pavidalo) prieš Rapilysin injekciją ir po jos privalu kruopščiai praplauti 0,9 % natrio chlorido arba 5 % gliukozės tirpalu.