

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rapilysin 10 jednostek, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka zawiera 10 jednostek* reteplazy** w 0,56 g proszku

1 ampułkostrzykawka zawiera 10 ml wody do wstrzykiwań.

Sporządzony roztwór zawiera 1 jednostkę reteplazy w 1 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

* Moc działania reteplazy wyrażona jest w jednostkach standaryzowanych wyłącznie dla tego preparatu; jednostek tych nie należy porównywać z jednostkami stosowanymi w odniesieniu do innych leków trombolitycznych.

** Rekombinowany aktywator plazminogenu wytwarzany przez *Escherichia coli* przy zastosowaniu technologii rekombinacji DNA.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały proszek i przejrzysty, bezbarwny płyn (woda do wstrzykiwań).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Preparat Rapilysin jest przeznaczony do leczenia trombolitycznego, w przypadku podejrzenia zawału mięśnia sercowego z utrzymującym się uniesieniem odcinka ST lub świeżym blokiem lewej odnogi pęczka Hisa, w ciągu 12 godzin od początku wystąpienia objawów ostrego zawału mięśnia sercowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie reteplazą należy rozpocząć najszybciej jak to możliwe, od momentu wystąpienia objawów ostrego zawału mięśnia sercowego.

Rapilysin powinien być stosowany przez lekarzy mających doświadczenie w prowadzeniu leczenia trombolitycznego i posiadających możliwości kontrolowania terapii.

Dawkowanie

Dawkowanie preparatu Rapilysin

Preparat Rapilysin podaje się w bolusie, w dawce 10 jednostek; po 30 minutach podaje się kolejny bolus 10 jednostek (podwójny bolus).

Każdy bolus jest podawany jako powolne, dożylne wstrzyknięcie, trwające 2 minuty. Należy upewnić się, że preparat nie jest pomyłkowo podawany poza żyłę.

Heparynę i kwas acetylosalicylowy należy zastosować przed i po podaniu reteplazy, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia ponownej zakrzepicy.

Dawkowanie heparyny

Zalecane dawkowanie heparyny to 5000 j.m., podawanych jako bolus przed terapią reteplazą, a następnie wlew dożylny 1000 j.m., rozpoczynany po godzinie, po drugim bolusie reteplazy. Heparynę należy stosować przez co najmniej 24 godziny, najlepiej zaś przez 48 – 72 godziny, utrzymując docelową wartość APTT w granicach 1,5 – 2 razy powyżej normy.

Dawkowanie kwasu acetylosalicylowego

Początkowa dawka kwasu acetylosalicylowego przed trombolizą powinna wynosić co najmniej 250 mg (250 – 300 mg); a następnie 75 – 150 mg na dobę, co najmniej do dnia wypisu ze szpitala.

Dzieci i młodzież

Brak

Sposób podania

Reteplaza dostarczana jest w fiolkach w postaci liofilizowanej. Liofilizat rozpuszcza się w zawartości dołączonej strzykawki (patrz punkt 6.6).

Zalecanym sposobem podawania jest wstrzykiwanie preparatu Rapilysin do wkłucia dożylnego, przeznaczonego wyłącznie do podawania tego preparatu. Nie należy podawać przez to wkłucie innych leków zarówno jednocześnie, jak również przed czy po wstrzyknięciu preparatu Rapilysin. Dotyczy to wszystkich leków, w tym również heparyny i kwasu acetylosalicylowego, które należy podać przed i po podaniu reteplazy, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia ponownej zakrzepicy.

W przypadku konieczności wykorzystania tego samego wkłucia dożylnego (również jeśli wyposażone jest w kranik trójdrożny), konieczne jest przepłukanie go 0,9 % roztworem chlorku sodu lub 5 % roztworem glukozy zarówno przed, jak i po wstrzyknięciu preparatu Rapilysin.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ponieważ leczenie trombolityczne zwiększa ryzyko krwawień, reteplaza jest przeciwwskazana w następujących sytuacjach:

- stwierdzona skaza krwotoczna
- aktualne leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (np. sól sodowa warfaryny)
- nowotwór wewnątrzczaszkowy, wady rozwojowe tętniczo-żylne lub tętniak
- nowotwór ze zwiększonym ryzykiem krwawienia
- incydent naczyniowo-mózgowy w wywiadzie
- niedawno przebyty (< 10 dni), przedłużony i prowadzony z dużą siłą masaż zewnętrzny serca
- ciężkie, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze
- czynna choroba wrzodowa
- nadciśnienie wrotne (żylaki przełyku)

- ciężka niewydolność wątroby lub nerek
- ostre zapalenie trzustki, zapalenie osierdzia lub bakteryjne zapalenie wsierdzia
- jeśli w ciągu ostatnich 3 miesięcy doszło do wystąpienia dużego krwawienia, ciężkiego urazu lub dużej operacji (np. pomostowania aortalno-wieńcowego albo zabiegu urazu wewnątrzczaszkowego lub w obrębie rdzenia kręgowego), porodu, biopsji narządu, wcześniejszego nakłucia naczynia nie obkurczającego się.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Każdego chorego, u którego rozważane jest leczenie reteplazą należy poddać starannej ocenie. Informacje dotyczące niezgodności farmaceutycznych preparatu znajdują się w punkcie 6.2.

Krwawienie

Krwawienie jest najczęściej występującym powikłaniem podczas leczenia reteplazą. Poniżej wymieniono stany, w których ryzyko leczenia reteplazą może być zwiększone i konieczne jest rozważenie, czy nie przekracza ono spodziewanych korzyści:

- schorzenia naczyniowo-mózgowe
- wyjściowe wartości ciśnienia skurczowego > 160 mmHg
- ostatnio przebyte krwawienie z przewodu pokarmowego lub z układu moczowo-płciowego (w czasie ostatnich 10 dni)
- duże prawdopodobieństwo obecności skrzepliny w lewej połowie serca, tj. zwężenie zastawki dwudzielnej z migotaniem przedsionków
- septyczne zakrzepowe zapalenie żył lub niedrożność kaniuli tętniczo-żylną w miejscu ciężkiego zakażenia
- wiek powyżej 75 lat
- każdy stan, w którym krwawienie stanowi poważne ryzyko lub może być szczególnie trudne do opanowania z powodu lokalizacji.

Do występowania krwawień może przyczyniać się przeciwzakrzepowe działanie równocześnie stosowanej heparyny. Leczenie reteplazą powoduje rozpuszczenie fibryny, dlatego może wystąpić krwawienie z miejsc wcześniej nakłuwanych. Z tego powodu leczenie trombolityczne wymaga zwrócenia szczególnej uwagi na wszystkie możliwe miejsca krwawienia (w tym miejsca wprowadzenia cewników, miejsca wkłutć tętniczych i żylnych, wenostomie, miejsca wprowadzenia igieł). W czasie leczenia reteplazą należy unikać stosowania sztywnych cewników, wstrzyknięć domięśniowych oraz narażania chorego na zabiegi, które nie są konieczne.

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie inne produkty lecznicze wpływające na hemostazę, takie jak heparyna, heparyny drobnocząsteczkowe, heparynoidy, doustne leki przeciwzakrzepowe oraz leki hamujące agregację płytek krwi, inne niż kwas acetylosalicylowy, takie jak dypirydamol, tyklopidyna, kłopidogrel czy antagoniści receptora glikoproteinowego IIb/IIIa.

W przypadku wystąpienia ciężkiego krwawienia, zwłaszcza mózgowego, należy natychmiast przerwać podawanie wszelkich heparyn. Nie należy również podawać drugiego bolusa reteplazy, jeśli ciężkie krwawienie wystąpiło przed jego podaniem. Ponieważ okres półtrwania reteplazy jest względnie krótki, nie ma konieczności uzupełniania czynników krzepnięcia. U większości chorych z krwawieniem, wystarczającym postępowaniem jest przerwanie podawania preparatu trombolitycznego i przeciwzakrzepowego, uzupełnienie płynów i ręczne uciśnięcie naczynia, będącego źródłem

krwawienia. Jeśli heparyna była podawana w ciągu 4 godzin, poprzedzających wystąpienie krwawienia, wówczas należy rozważyć podanie protaminy. U pacjentów, u których zawodzi postępowanie zachowawcze, można rozważyć wskazania do przetoczenia preparatów krwi: krioprecypitatu, fibrynogenu, świeżo mrożonego osocza lub koncentratu płytek; po każdym przetoczeniu konieczna jest ponowna ocena stanu klinicznego pacjenta i parametrów laboratoryjnych. W przypadku przetaczania krioprecypitatu lub fibrynogenu docelowe stężenie fibrynogenu wynosi 1 g/l.

Obecnie brak wystarczających danych, dotyczących stosowania leczenia trombolitycznego reteplazą u chorych z ciśnieniem rozkurczowym > 100 mmHg.

Zaburzenia rytmu serca

Rozpuszczenie skrzepliny w naczyniu wieńcowym może spowodować wystąpienie arytmii związanej z reperfuzją. Zdecydowanie zaleca się, aby w czasie podawania reteplazy dostępne były środki pozwalające na leczenie bradykardii i (lub) tachyarytmii komorowych (np. częstoskurczu komorowego lub migotania komór).

Ponowne podawanie preparatu

Ponieważ do chwili obecnej brak doświadczeń, związanych z ponownym podawaniem reteplazy, nie zaleca się ponownego podania reteplazy. Jednakże nie stwierdzono powstawania przeciwciał przeciwko cząsteczce reteplazy. W przypadku wystąpienia objawów rzekomoanafilaktycznych należy natychmiast przerwać podawanie preparatu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono badań dotyczących interakcji. Wyniki retrospektywnych analiz danych z badań klinicznych nie wskazują na jakiegokolwiek, klinicznie istotne interakcje reteplazy z jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi u chorych z ostrym zawałem mięśnia sercowego. Stosowanie heparyn, antagonistów witaminy K i produktów leczniczych wpływających na czynność płytek krwi (takich jak kwas acetylosalicylowy, dypirydamol i abcyksymab) może zwiększać ryzyko krwawienia, jeśli leki te były podawane przed, w czasie lub po leczeniu reteplazą.

Zjawisko to wymaga szczególnej uwagi w okresie występowania małego stężenia fibrynogenu (do około 2 dni po leczeniu fibrynolitycznym ostrego zawału serca).

Informacje dotyczące niezgodności farmaceutycznych preparatu znajdują się w punkcie 4.2.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych, dotyczących stosowania reteplazy u kobiet w ciąży. Dostępne są jedynie wyniki badań prowadzonych na królikach, które wykazały występowanie krwawień z pochwy, związanych z poronieniem (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Z wyjątkiem stanów będących zagrożeniem życia, nie należy stosować preparatu Rapilysin u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy reteplaza przenika do mleka ludzkiego. W okresie pierwszych 24 godzin po leczeniu trombolitycznym, mleko kobiet karmiących piersią należy wyrzucić.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Nieistotny.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bardzo często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów leczonych reteplazą są krwawienia, przede wszystkim w miejscu wkłucia. Możliwe jest także wystąpienie reakcji miejscowych w miejscu wkłucia.

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków trombolitycznych, zgłaszane były często przypadki występowania nawracających incydentów niedokrwienia/dławicy, hipotonii i niewydolności serca/obrzęk płuc występujących jako konsekwencja zawału mięśnia sercowego i (lub) leczenia trombolitycznego.

Krwawienie

Najczęstszym działaniem niepożądanym, związanym z podawaniem reteplazy jest krwawienie.

Szczególne znaczenie mają doniesienia dotyczące krwawień wewnątrzczaszkowych, z których wiele zakończyło się zgonem chorego.

Występowanie ciśnienia skurczowego powyżej 160 mmHg przed leczeniem trombolitycznym reteplazą wiązało się z większym ryzykiem krwawienia mózgowego. Ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego i ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego zakończonego zgonem zwiększa się z wiekiem. Rzadko konieczne było przetaczanie krwi. Zgon i trwałe inwalidztwo były częstymi powikłaniami udaru mózgowego (w tym krwawienia wewnątrzczaszkowego) i innych, poważnych krwawień.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych zestawiono w poniższej tabeli. Częstości są zdefiniowane jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane podczas stosowania reteplazy
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości (np. odczyny alergiczne) ¹
	Bardzo rzadko	Ciężkie reakcje anafilaktyczne/reakcje rzekomoanafilaktyczne ¹
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Krwotoki mózgowie ²
	Bardzo rzadko	Incydenty związane z układem nerwowym (np. napady padaczkowe, drgawki, afazja, zaburzenia mowy, majaczenie, ostry zespół mózgowy, pobudzenie, splątanie, depresja, psychoza)
Zaburzenia serca³	Bardzo często	Nawracające niedokrwienie/bóle dławicowe, niedociśnienie tętnicze i niewydolność serca/obrzęk płuc
	Często	Zaburzenia rytmu serca (np. bloki przedsionkowo-komorowe, migotanie/

	Niezbyt często	trzepotanie przedsionków, częstoskurcz komorowy/ migotanie komór, rozkojarzenie elektryczno-mechaniczne), zatrzymanie krążenia, wstrząs kardiogeny i ponowny zawał mięśnia sercowego Zwrotna fala mitralna, zatorowość płucna, zatory w innych narządach/mózgowe, ubytek przegrody międzykomorowej
Zaburzenia naczyniowe	Często	Krwawienie z przewodu pokarmowego (krwawe wymioty, smoliste stolce), krwawienie z dziąseł lub układu moczowo-płciowego
	Niezbyt często	Krwiak osierdzia, krwawienie do przestrzeni zaotrzewnowej, krwotok mózgowy, krwawienie z nosa, krwioplucie, krwawienie do gałki ocznej i wylewy podskórne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Krwawienie z miejsca wkłucia (np. krwiak); reakcja miejscowa w miejscu wkłucia, na przykład uczucie pieczenia
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Częstość nieznana	Zator tłuszczowy, który może prowadzić do patologicznych następstw w narządach, których dotyczy ⁴

1. Dostępne dane dotyczące reteplazy nie wskazują, aby przyczyną powyższych reakcji nadwrażliwości były powstające przeciwciała.
2. Niedokrwienne lub krwotoczne epizody naczyniowo-mózgowe mogą współistnieć lub być przyczyną powyższych zaburzeń.
3. Tak jak w przypadku innych leków trombolitycznych, opisane zaburzenia sercowo-naczyniowe były stwierdzane jako następstwa zawału mięśnia sercowego i (lub) leczenia trombolitycznego. Zaburzenia te mogą zagrażać życiu i prowadzić do śmierci chorego.
4. Zaburzenie to obserwowano dla grupy terapeutycznej: leki trombolityczne.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania można oczekiwać nadmiernej utraty fibrynogenu i innych składników układu krzepnięcia krwi (np. czynnika V) oraz związanego z tym ryzyka krwawienia.

Więcej informacji znajduje się w punkcie 4.4, w części Krwawienie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwzakrzepowy, kod ATC: B01AD07

Mechanizm działania

Reteplaza jest rekombinowanym aktywatorem plazminogenu, który katalizuje reakcję rozszczepienia endogennego plazminogenu, prowadząc do powstania plazminy. Do omawianej reakcji lizy plazminogenu dochodzi tylko w obecności fibryny. Działanie trombolityczne plazminy polega na powodowaniu rozpadu fibryny, będącej głównym składnikiem macierzy zakrzepu.

Reteplaza (10 + 10 jednostek) zmniejsza stężenie fibrynogenu w surowicy krwi, w sposób zależny od dawki o około 60 do 80%. Stężenie fibrynogenu normalizuje się w ciągu 2 dni. Podobnie jak w przypadku innych aktywatorów plazminogenu, dochodzi następnie do zwiększenia stężenia fibrynogenu w efekcie odbicia, które osiąga większe wartości w czasie 9 dni, zaś zwiększone stężenie utrzymuje się do 18 dni.

Zmniejszone stężenie plazminogenu i α 2-antyplazminy w osoczu krwi normalizuje się w czasie 1 – 3 dni. Niewielkiemu zmniejszeniu ulegają stężenia czynników: V, VIII, α 2-makroglobuliny oraz inhibitora C1-esterazy, a ich wartości powracają do normy w czasie 1 – 2 dni. Aktywność inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1) może być niemal całkowicie zniesiona, jednak normalizuje się szybko w czasie 2 godzin, w wyniku efektu odbicia. Aktywacja fragmentu 1 protrombiny i kompleksu trombina-antytrombina III jest zwiększona w czasie trombolizy, na co wskazuje produkcja trombiny; znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest znane.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Duże badanie porównawcze, dotyczące wpływu leczenia na śmiertelność (INJECT) prowadzone w grupie około 6000 chorych wykazało, że w porównaniu ze streptokinazą, reteplaza istotnie zmniejszała częstość występowania niewydolności serca (drugorzędowe kryterium skuteczności), zaś jeśli chodzi o zmniejszanie śmiertelności (pierwotne kryterium skuteczności) była co najmniej tak samo skuteczna jak streptokinaza. W dwóch badaniach klinicznych dotyczących przede wszystkim drożności tętnicy wieńcowej (RAPID I i II), stosowanie reteplazy związane było z większym odsetkiem drożnych naczyń (pierwotne kryterium skuteczności) oraz mniejszą częstość niewydolności serca (drugorzędowe kryterium skuteczności), niż stosowanie alteplazy (podawanej w czasie 3 godzin oraz wg tzw. „przyspieszonego” schematu). Badanie kliniczne obejmujące 15 000 chorych, porównujące skuteczność reteplazy z alteplazą, podawaną według tzw. „przyspieszonego” schematu (GUSTO III) (randomizacja reteplaza : alteplaza jak 2:1) nie wykazało istotnych statystycznie różnic, w odniesieniu do pierwotnego punktu końcowego, czyli śmiertelności 30-dniowej (reteplaza: 7,47 %, alteplaza 7,23 %, $p=0,61$) oraz w odniesieniu do połączonego punktu końcowego czyli śmiertelności 30-dniowej i udaru z następowym inwalidztwem, nie zakończonym zgonem (reteplaza 7,89 %, alteplaza: 7,88 %, $p=0,99$). Częstość wszystkich udarów w grupie reteplazy wynosiła 1,64 %, zaś w grupie alteplazy 1,79 %. W grupie reteplazy 49,4 % wszystkich udarów zakończyło się zgonem, a 27,1 % spowodowało inwalidztwo. W grupie alteplazy 33,0 % wszystkich udarów zakończyło się zgonem, a 39,8 % spowodowało inwalidztwo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Eliminacja

Podczas leczenia ostrego zawału mięśnia sercowego, po podaniu dożylnym w bolusach 10 + 10 jednostek, zasadniczy okres półtrwania ($t_{1/2\alpha}$) antygeny reteplazy w osoczu krwi wynosi 18 ± 5 minut, zaś ostateczny okres półtrwania ($t_{1/2\beta}$) wynosi 5,5 godziny $\pm 12,5$ minuty, podczas gdy klirens wynosi 121 ± 25 ml/min. Aktywność reteplazy w osoczu zanika z szybkością 283 ± 101 ml/min, co powoduje, że zasadniczy okres półtrwania ($t_{1/2\alpha}$) wynosi $14,6 \pm 6,7$ minut, zaś ostateczny okres półtrwania ($t_{1/2\beta}$) wynosi 1,6 godziny ± 39 minut. Metodami immunologicznymi można wykryć jedynie niewielkie ilości reteplazy w moczu. Dokładne dane na temat głównych dróg eliminacji reteplazy u ludzi nie są dostępne i nieznane są konsekwencje niewydolności wątroby czy nerek.

Doświadczenia prowadzone na szczurach wskazują, że wątroba i nerki są głównymi narządami czynnego wychwyty i lizosomalnego rozkładu.

Wyniki dodatkowych badań z wykorzystaniem próbek osocza ludzkiego *in vitro* sugerują, że połączenie inaktywatora C-1, α 2-antyplazminy i α 2-antytrypsyny przyczynia się do zahamowania działania reteplazy w surowicy. Udział poszczególnych inhibitorów w tym zjawisku zmniejsza się w następujący sposób: inaktywator C-1 > α 2-antyplazmina > α 2-antytrypsyna.

Okres półtrwania reteplazy u chorych z ostrym zawałem serca jest dłuższy, niż u zdrowych ochotników. Nie można wykluczyć dodatkowego wydłużenia okresu półtrwania u chorych z zawałem serca oraz ciężką niewydolnością nerek i wątroby, niemniej brak jest danych klinicznych dotyczących farmakokinetyki reteplazy u tych pacjentów. Dane z badań na zwierzętach wskazują, że można oczekiwać wydłużenia okresu półtrwania reteplazy w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek ze znacznym zwiększeniem stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy. Łagodne zaburzenia czynności nerek nie wpływają w istotny sposób na właściwości farmakokinetyczne reteplazy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania dotyczące ostrej toksyczności prowadzono na szczurach, królikach i małpach. Badania podostrej toksyczności preparatu prowadzono na szczurach, psach i małpach. Najczęściej występującym objawem po podaniu pojedynczej, dużej dawki reteplazy u szczurów i królików była przejściowa apatia wkrótce po wstrzyknięciu preparatu. U małp z gatunku *Cynomolgus* działanie sedatywne wahało się od niewielkiej apatii do utraty przytomności, spowodowanej przemijającym, zależnym od podanej dawki preparatu, obniżeniem ciśnienia tętniczego. Obserwowano zwiększone krwawienie z miejsc wkłucia.

Badania podostrej toksyczności preparatu nie ujawniły żadnych nie oczekiwanych działań niepożądanych. Powtarzane podawanie ludzkiego peptydu reteplazy u psów powodowało wystąpienie reakcji alergicznych. Zestaw przeprowadzonych badań i testów *in vitro* i *in vivo* z różnymi, genetycznymi punktami końcowymi, pozwala na wykluczenie genotoksyczności reteplazy.

Badania dotyczące toksycznego wpływu preparatu na reprodukcję prowadzono na szczurach (badania toksycznego wpływu na płodność oraz na zarodek i płód, w tym w okresie porodu) i na królikach (tylko badania toksycznego wpływu na zarodek i płód w zależności od dawki). U szczurów, będących gatunkiem niewrażliwym na farmakologiczne działanie reteplazy, nie obserwowano działań niepożądanych dotyczących płodności, rozwoju zarodkowego i płodowego oraz potomstwa. U królików występowały krwawienia z dróg rodnych i poronienia związane prawdopodobnie z wydłużonym czasem krzepnięcia, jednakże nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości płodu. Prenatalne i pourodzeniowe badania toksyczności reteplazy nie były prowadzone.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

Kwas traneksamowy
Potasu wodorofosforan
Kwas fosforowy
Sacharoza
Polisorbat 80

Rozpuszczalnik:

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie należy mieszać z heparyną i(lub) kwasem acetylosalicylowym.

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

Heparyna i preparat Rapilysin wykazują niezgodności farmaceutyczne, jeśli łączy się je w jednym roztworze. Niezgodność może dotyczyć również innych substancji. Do roztworu przeznaczonego do wstrzykiwań nie wolno dodawać żadnych innych leków.

6.3 Okres ważności

Okres trwałości w opakowaniu przeznaczonym do sprzedaży:
3 lata.

Po sporządzeniu leku:

Wykazano 8-godzinną stabilność chemiczną i fizyczną w temperaturze między 2°C a 30°C gotowego do użycia roztworu uzyskanego po rozpuszczeniu leku w wodzie do wstrzykiwań.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia gotowy produkt powinien zostać użyty niezwłocznie. Jeżeli nie zostanie zastosowany natychmiast, za czas i warunki przechowywania gotowego do użycia roztworu przed jego podaniem odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Fiołkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde opakowanie zawiera:

2 bezbarwne fiołki ze szkła (typu I) z korkami z gumy butylowej oraz aluminiowymi wieczkami zawierające 0,56 mg proszku

2 ampułko-strzykawki ze szkła (borokrzemowego, typu I) z tłoczkami bromobutyłowymi oraz nakładkami z gumy bromobutyłowej zawierające 10 ml rozpuszczalnika do jednorazowego użycia

2 nakłuwacze do sporządzania roztworu

2 igły 19 G1

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Zgłaszano występowanie niezgodności pomiędzy niektórymi ampułko-strzykawkami (w tym z produktem Rapilysin) a niektórymi łącznikami igieł. Z tego względu przed podaniem leku należy sprawdzić zgodność szklanej strzykawki z dostępem naczyniowym. W przypadku wystąpienia powyższej niezgodności powinien być zastosowany łącznik zabezpieczający połączenie strzykawki z dostępem naczyniowym, który należy razem ze strzykawką natychmiast usunąć po podaniu leku.

Przez cały czas należy zachować zasady aseptyki.

1. Usunąć pokrywę zabezpieczającą fiołkę preparatu Rapilysin 10 jednostek i przemyć gumowy korek spirytusem.
2. Otworzyć opakowanie zawierające nakłuwacz, służący do przygotowywania roztworu i usunąć obie osłonki zabezpieczające z nakłuwacza.
3. Wprowadzić nakłuwacz przez gumowy korek fiołki preparatu Rapilysin 10 jednostek.
4. Wyjąć z opakowania strzykawkę 10 ml. Usunąć osłonkę zabezpieczającą strzykawkę. Połączyć strzykawkę z nakłuwaczem i wprowadzić 10 ml rozpuszczalnika do fiołki preparatu Rapilysin 10 jednostek.

5. Należy wykonywać łagodne ruchy obrotowe fiolką połączoną z nakłuwaczem i strzykawką, w celu ułatwienia rozpuszczenia się proszku preparatu Rapilysin 10 jednostek. NIE POTRZĄSAĆ.
6. Sporządzony roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny. Jeżeli roztwór nie jest przejrzysty lub bezbarwny wówczas należy go wyrzucić.
7. Należy nabrać 10 ml roztworu preparatu Rapilysin 10 jednostek z powrotem do strzykawki. Niewielka ilość roztworu może pozostać w fiolce z powodu przepełnienia.
8. Odłączyć strzykawkę od nakłuwacza. Dawka preparatu jest w tym momencie przygotowana do podania dożylnego.
9. Roztwór należy zastosować natychmiast po sporządzeniu. Po sporządzeniu, roztwór należy koniecznie dokładnie obejrzeć. Podać można wyłącznie roztwór, który jest przejrzysty i bezbarwny. Jeżeli roztwór nie jest przejrzysty lub bezbarwny należy go wyrzucić.
10. Nie należy podawać żadnych innych leków przez wkłucie dożylne zarezerwowane dla preparatu Rapilysin, zarówno jednocześnie, jak również przed i po wstrzyknięciu preparatu Rapilysin. Dotyczy to wszystkich leków, także heparyny i kwasu acetylosalicylowego, które powinny być podawane przed i po podaniu reteplazy w celu zmniejszenia ryzyka ponownej zakrzepicy.
11. W przypadku konieczności wykorzystania tego samego wkłucia dożylnego, (także w przypadku kranika trójdrożnego) konieczne jest dokładne przepłukanie go 0,9 % roztworem chlorku sodu lub 5 % roztworem dekstrozy zarówno przed, jak i po wstrzyknięciu preparatu Rapilysin (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania).

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/018/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 sierpnia 1996
Data przedłużenia pozwolenia: 29 sierpnia 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

**A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania dotyczące składania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania dla tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i każdym kolejnym, który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

**D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I
SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rapilysin 10 jednostek proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań
Woda do wstrzykiwań do leku Rapilysin 10 jednostek roztwór do wstrzykiwań dożylnych

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Reteplaza 10 jednostek (rekombinowany aktywator plazminogenu, lek trombolityczny)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCHProszek:

Kwas traneksamowy
Potasu wodorofosforan
Kwas fosforowy
Sacharoza
Polisorbat 80

Rozpuszczalnik:

Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do wstrzykiwań (zawiera 2x [0,56 g proszku w fiolce i 10 ml rozpuszczalnika w ampułkostrzykawce oraz nakłuwacz i igłę])

5. SPOSÓB I DROGAPODANIA

Podanie dożylne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Roztwór należy podać natychmiast po sporządzeniu

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C

Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Islandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/018/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOLCIE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rapilysin 10 jednostek proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Reteplaza
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Roztwór należy podać natychmiast po sporządzeniu

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

10 jednostek reteplazy

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA STRZYKAWCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

10 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

RAPILYSIN 10 jednostek proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Reteplaza

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Rapilysin i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rapilysin
3. Jak stosować Rapilysin
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rapilysin
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest rapilysin i w jakim celu się go stosuje

Rapilysin zawiera reteplazę jako substancję czynną (rekombinowany aktywator plazminogenu). Jest lekiem trombolitycznym stosowanym w celu rozpuszczenia zakrzepu, który utworzył się w określonych naczyniach krwionośnych i w celu przywrócenia przepływu w tych zamkniętych naczyniach (= tromboliza).

Rapilysin jest stosowany w ostrym zawałe mięśnia sercowego (ataku serca) w celu rozpuszczenia zakrzepu, powodującego zawał. Lek podaje się w ciągu 12 godzin od początku wystąpienia objawów.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rapilysin

Przed podaniem leku Rapilysin lekarz zada pacjentowi pytania, aby sprawdzić, czy istnieje zwiększone ryzyko krwawienia.

Kiedy nie stosować leku Rapilysin:

- jeśli pacjent ma uczulenie na reteplazę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6.)
- jeśli pacjent ma zaburzenia związane z występowaniem krwawień
- jeśli pacjent przyjmuje leki zmniejszające krzepliwość krwi (doustne leki przeciwzakrzepowe np. warfaryna)
- jeśli pacjent ma guza mózgu lub wady naczyń krwionośnych albo rozszerzenie ściany naczynia (tętniaka) w mózgu
- jeśli pacjent ma inne guzy związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia
- jeśli pacjent przeżył udar mózgu
- jeśli w ciągu ostatnich 10 dni pacjent miał wykonywany zewnętrzny masaż serca
- jeśli pacjent ma niekontrolowane, wysokie ciśnienie tętnicze krwi (nadciśnienie tętnicze)
- jeśli pacjent cierpi na wrzód żołądka lub owrzodzenie jelita cienkiego
- jeśli pacjent ma poszerzone naczynia krwionośne w przełyku (często spowodowanym chorobą wątroby)
- jeśli u pacjenta występują poważne choroby wątroby lub nerek
- jeśli pacjent przeżył ostre zapalenie trzustki lub osierdzia (worek otaczający serce) lub zakażenie w obrębie serca (bakteryjne zapalenie wsierdzia)

- jeśli u pacjenta wystąpiło w okresie ostatnich 3 miesięcy: poważne krwawienie, duży uraz lub duży zabieg operacyjnym (np. pomostowanie aortalno-wieńcowe) lub zabieg albo uraz głowy lub kręgosłupa), poród, biopsja narządowa lub inna procedura medyczną.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Krwawienie

Krwawienie jest najczęściej spotykanym działaniem niepożądanym leku Rapilysin. Dlatego też lek Rapilysin wolno podawać jedynie w obecności i według wskazówek lekarza.

Należy zwracać szczególną uwagę na wszystkie potencjalne miejsca krwawienia (np. miejsca wkłuć). Heparyna, którą stosuje się równocześnie z lekiem Rapilysin, również może zwiększyć krwawienie.

Ryzyko związane ze stosowaniem leku Rapilysin może być większe w przypadkach:

- chorób naczyń krwionośnych mózgu
- wartości skurczowego ciśnienia tętniczego większej niż 160 mmHg
- krwawienia z przewodu pokarmowego albo z układu moczowego lub płciowego przebytego w ciągu ostatnich 10 dni
- dużego prawdopodobieństwa obecności zakrzepu w sercu (np. w wyniku zwężenia zastawki serca lub migotania przedsionków)
- septycznego zapalenia żył z występowaniem zakrzepów (tzw. septyczne zakrzepowe zapalenie żył) lub zahamowania przepływu krwi w miejscu zakażenia
- wieku powyżej 75 lat
- każdego stanu, w którym wystąpienie krwawienia może być szczególnie niebezpieczne lub krwawienia w miejscu, które jest trudne do kontrolowania.

W obecnej chwili istnieje niewiele danych, dotyczących stosowania leku Rapilysin u chorych z ciśnieniem rozkurczowym większym niż 100 mmHg.

Nieprawidłowości rytmu serca (zaburzenia rytmu serca)

Leczenie trombolityczne może spowodować nieprawidłowości w pracy serca. Należy natychmiast poinformować personel medyczny jeśli wystąpi:

- kołatanie lub uczucie nierównego bicia serca.

Ponowne stosowanie leku

Obecnie brak doświadczeń z ponownym podawaniem leku Rapilysin. Z tego względu ponowne podawanie leku nie jest zalecane. Nie stwierdzono powstawania przeciwciał przeciwko cząsteczce reteplazy.

Dzieci

Bezpieczeństwo i skuteczność działania leku Rapilysin u dzieci nie zostały ustalone. Nie zaleca się podawania leku Rapilysin dzieciom.

Rapilysin a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Stosowanie heparyny oraz innych leków zmniejszających krzepliwość krwi (leków przeciwzakrzepowych) oraz kwasu acetylosalicylowego (substancji będącej składnikiem wielu leków przeciwbólowych i przeciwgorączkowych), może zwiększać ryzyko krwawienia.

Więcej informacji na temat leków, które nie powinny być mieszane z roztworem leku Rapilysin do wstrzykiwań znajduje się w punkcie 3.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Brak doświadczenia w stosowaniu leku Rapilysin u kobiet w ciąży. Dlatego nie należy podawać leku Rapilysin u kobiet w ciąży, z wyjątkiem stanów zagrożenia życia. Pacjentka musi poinformować lekarza, jeśli jest w ciąży lub podejrzewa, że może być w ciąży. Lekarz prowadzący poinformuje pacjentkę o ryzyku i korzyściach, jakie wynikają z zastosowania leku Rapilysin w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią w czasie leczenia lekiem Rapilysin, ponieważ nie wiadomo, czy lek ten przenika do mleka ludzkiego. W okresie pierwszych 24 godzin po leczeniu trombolitycznym mleko matki po odciągnięciu powinno być wyrzucone. Należy spytać lekarza kiedy można ponownie rozpocząć karmienie piersią.

3. Jak stosować Rapilysin

Rapilysin stosowany jest niemal wyłącznie w szpitalu. Lek dostarczany jest w ampułkach w postaci proszku do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań. Przed zastosowaniem proszek ten musi być rozpuszczony w wodzie do wstrzykiwań, dostarczanej w ampułkostrzykawce znajdującej się w opakowaniu. Do roztworu nie wolno dodawać żadnych innych leków. Sporządzony roztwór należy podać natychmiast. Konieczne jest sprawdzenie, czy przeznaczony do podania roztwór jest przejrzysty i bezbarwny. Roztwór, który nie jest przejrzysty i bezbarwny należy wyrzucić.

Leczenie lekiem Rapilysin 10 jednostek należy rozpocząć jak najszybciej od momentu wystąpienia objawów zawału mięśnia sercowego.

Heparyna i lek Rapilysin nie mogą być mieszane w jednym roztworze. Również innych leków nie należy mieszać z lekiem Rapilysin. Do roztworu przeznaczonego do wstrzykiwań nie wolno dodawać żadnych innych leków (patrz poniżej). Zalecanym sposobem jest podawanie leku Rapilysin przez wkłucie dożylnie, przeznaczone wyłącznie do podawania tego leku. Przez wkłucie to nie powinno się podawać innych leków, zarówno jednocześnie, jak również przed czy po wstrzyknięciu leku Rapilysin. Dotyczy to wszystkich leków, w tym również heparyny i kwasu acetylosalicylowego, które stosuje się przed i po podaniu leku Rapilysin, w celu zmniejszenia ryzyka powstawania nowych zakrzepów.

Jeśli konieczne jest wykorzystanie tego samego wkłucia dożylnego (również jeśli wyposażone jest w tzw. kranik trójdrożny), niezbędne jest przepłukanie go 0,9 % roztworem chlorku sodu lub 5 % dekstrozy zarówno przed, jak i po wstrzyknięciu leku Rapilysin.

Dawkowanie leku Rapilysin

Rapilysin podaje się we wstrzyknięciu w dawce 10 jednostek; kolejne wstrzyknięcie 10 jednostek wykonuje się po 30 minutach (tzw. podwójny bolus).

Każde wstrzyknięcie powinno być powolne i trwać około 2 minut. Nie wolno pomyłkowo podać leku poza żyłę. Z tego powodu należy poinformować personel medyczny w przypadku wystąpienia bólu podczas wstrzykiwania leku.

Heparynę i kwas acetylosalicylowy stosuje się przed i po podaniu leku Rapilysin w celu zmniejszenia ryzyka powstawania nowych zakrzepów.

Dawkowanie heparyny

Zalecane dawkowanie heparyny to 5000 j.m. podawanych jako pojedyncze wstrzyknięcie przed podaniem leku Rapilysin, a następnie wlew dożylny 1000 j.m., rozpoczynany po godzinie po drugim wstrzyknięciu leku Rapilysin. Heparynę należy stosować przez co najmniej 24 godziny, najlepiej zaś przez 48 – 72 godziny, w celu utrzymania wartości APTT w granicach 1,5 – 2 razy powyżej normy.

Dawkowanie kwasu acetylosalicylowego

Dawka kwasu acetylosalicylowego podawanego przed zastosowaniem leku Rapilysin powinna wynosić co najmniej 250 mg – 300 mg, a następnie 75 – 150 mg na dobę, co najmniej do dnia wypisu ze szpitala.

Zastosowanie większej niż zalecana dawka leku

Przedawkowanie może zwiększać ryzyko krwawienia.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)

- krwawienie w miejscu wkłucia, np. pęcherza z krwią (krwiaka)
- nawracać mogą: ból w klatce piersiowej / dławica, niskie ciśnienie tętnicze i niewydolność serca / duszność
- uczucie pieczenia w miejscu wstrzyknięcia leku Rapilysin.

Często (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 10 osób)

- krwawienie z przewodu pokarmowego (np. krwiste albo czarne wymioty lub stolce), z dziąseł lub z układu moczowego lub płciowego
- nierówne bicie serca (zaburzenia rytmu), zatrzymanie krążenia, zapaść krążeniowa lub ponowny zawał mięśnia sercowego.

Niezbyt często (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 100 osób)

- krwawienie do przestrzeni wokół serca, do jamy brzusznej lub w obrębie mózgu, krwawienia podskórne, krwawienia do gałki ocznej lub z nosa albo odkrztuszanie krwi podczas kaszlu
- uszkodzenie serca lub jego zastawek, zakrzep krwi w naczyniach płuc, mózgu lub w innej części ciała
- nadwrażliwość (np. odczyny alergiczne).

Bardzo rzadko (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 10 000 osób)

- incydenty związane z układem nerwowym (np. napady padaczkowe, drgawki, zaburzenia mowy, pobudzenie, majaczenie, dezorientacja, psychozy)
- ciężkie reakcje alergiczne, powodujące wstrząs lub zapaść.

Działania niepożądane o częstości nieznanej (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- niedrożność naczyń krwionośnych spowodowana cholesterolem (tłuszcz).

Zdarzenia niepożądane za strony układu sercowo-naczyniowego mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu.

U pacjentów z ciśnieniem skurczowym powyżej 160 mmHg istnieje większe ryzyko krwawienia mózgowego. Ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego, w tym krwawienia zakończonego zgonem, zwiększa się z wiekiem. Rzadko konieczne jest przetaczanie krwi. Zgon lub trwałe inwalidztwo są częstymi powikłaniami udaru mózgowego (w tym krwawienia mózgowego) i innych, poważnych krwawień.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z opisanych objawów należy natychmiast powiadomić personel medyczny.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu

działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Rapilysin

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i na etykiecie ampulki po 'EXP'. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- Po sporządzeniu roztworu musi on być zużyty natychmiast.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rapilysin

- Substancją czynną leku Rapilysin jest reteplaza 10 jednostek/10 ml po sporządzeniu roztworu.
- Inne składniki leku to:

Proszek:

Kwas traneksamowy
Potasu wodorofosforan
kwas fosforowy
sacharoza
polisorbat 80

Rozpuszczalnik:

Woda do wstrzykiwań (ampułkostrzykawka) 10 ml

Jak wygląda Rapilysin i co zawiera opakowanie

Rapilysin jest dostępny w postaci proszku i rozpuszczalnika do wstrzykiwań (0,56 g proszku w fiolce i 10 ml rozpuszczalnika w ampułkostrzykawce oraz nakłuwacz i igłę po2 w opakowaniu)

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islandia

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Tél/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД

Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S

Tlf: +45 44985511

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

Lietuva

UAB Teva Baltics

Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt

Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland

L-Irlanda

Tel: +44 2075407117

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

Italia

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Instrukcja dotycząca przygotowania / stosowania leku

Zgłaszano występowanie niezgodności pomiędzy niektórymi ampułko-strzykawkami (w tym z produktem Rapilysin) a niektórymi łącznikami igieł. Z tego względu przed podaniem leku należy sprawdzić zgodność szklanej strzykawki z dostępem naczyniowym. W przypadku wystąpienia powyższej niezgodności powinien być zastosowany łącznik zabezpieczający połączenie strzykawki z dostępem naczyniowym, który należy razem ze strzykawką natychmiast usunąć po podaniu leku.

Przez cały czas należy zachować zasady aseptyki.

1. Usunąć pokrywę zabezpieczającą fiolkę leku Rapilysin 10 jednostek i przemyć gumowy korek spirytusem.
2. Otworzyć opakowanie zawierające nakłuwacz służący do przygotowywania roztworu i usunąć obie osłonki zabezpieczające z nakłuwacza.
3. Wprowadzić nakłuwacz przez gumowy korek fiołki leku Rapilysin 10 jednostek.
4. Wyjąć z opakowania strzykawkę 10 ml. Usunąć osłonkę zabezpieczającą strzykawkę. Połączyć strzykawkę z nakłuwaczem i wprowadzić 10 ml rozpuszczalnika do fiołki leku Rapilysin 10 jednostek.
5. Należy wykonywać łagodne ruchy obrotowe fiołką, połączoną z nakłuwaczem i strzykawką, w celu ułatwienia rozpuszczenia się proszku leku Rapilysin 10 jednostek. NIE POTRZĄSAĆ.
6. Sporządzony roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny. Jeżeli roztwór nie jest przejrzysty lub bezbarwny wówczas należy go wyrzucić.
7. Należy nabrać 10 ml roztworu leku Rapilysin 10 jednostek z powrotem do strzykawki. Niewielka ilość roztworu może pozostać w fiołce z powodu przepełnienia.
8. Odłączyć strzykawkę od nakłuwacza. Dawka leku jest w tym momencie przygotowana do podania dożylnego.
9. Nie należy podawać żadnych innych leków przez wkłucie dożylnie zarezerwowane dla preparatu Rapilysin, zarówno jednocześnie, jak również przed i po wstrzyknięciu preparatu Rapilysin.

Dotyczy to wszystkich leków, także heparyny i kwasu acetylosalicylowego, które powinny być podawane przed i po podaniu reteplazy w celu zmniejszenia ryzyka ponownej zakrzepicy.

10. W przypadku konieczności wykorzystania tego samego wkłucia dożylnego, (także w przypadku kranika trójdrożnego) konieczne jest dokładne przepłukanie go 0,9 % roztworem chlorku sodu lub 5 % roztworem glukozy zarówno przed, jak i po wstrzyknięciu preparatu Rapilysin.