

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rapilysin 10 U κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 φιαλίδιο περιέχει 10U\* ρετεπλάση (reteplase)\*\* σε 0,56 g κόνεως  
1 προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 10 ml ύδατος για ενέσιμα.

Το ανασυσταθέν διάλυμα περιέχει 1 U ρετεπλάση ανά ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

\* Η ισχύς της ρετεπλάσης εκφράζεται σε μονάδες (U), χρησιμοποιώντας ένα πρότυπο αναφοράς, ειδικό για τη ρετεπλάση, το οποίο δεν είναι συγκρίσιμο με τις μονάδες που χρησιμοποιούνται για άλλους θρομβολυτικούς παράγοντες.

\*\* Ανασυνδυασμένος ενεργοποιητής του πλασμινογόνου, ο οποίος παράγεται σε Echerichia coli με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

Λευκή κόνις και διαυγές άχρωμο υγρό (ύδωρ για ενέσιμα).

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rapilysin ενδείκνυται για τη θρομβολυτική αγωγή επί υποψίας εμφράγματος του μυοκαρδίου με εμμένουσα ανόσπαση του ST ή πρόσφατο Αποκλεισμό αριστερού Σκέλους εντός 12 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με τη ρετεπλάση θα πρέπει να αρχίζει το συντομότερο δυνατό, μετά την έναρξη των συμπτωμάτων του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Το Rapilysin θα πρέπει να συνταγογραφείται από ιατρούς έμπειρους στη χρήση θρομβολυτικής αγωγής και με τα μέσα για την παρακολούθηση της χρήσης του φαρμάκου.

#### Δοσολογία

#### *Δοσολογία Rapilysin*

Το Rapilysin χορηγείται ως εφάπαξ δόση 10 U, ακολουθούμενη μετά από 30 λεπτά από μία δεύτερη εφάπαξ δόση 10 U (εφάπαξ διπλή ένεση).

Κάθε ένεση γίνεται εφάπαξ και αργά ενδοφλεβίως, εντός 2 λεπτών. Θα πρέπει να διασφαλίζεται ότι η ένεση δεν χορηγείται από λάθος γύρω από τη φλέβα.

Με σκοπό τη μείωση του κινδύνου επαναθρόμβωσης, θα πρέπει να χορηγούνται **ηπαρίνη και ακετυλοσαλικυλικό οξύ**, πριν και μετά τη χορήγηση του Rapilysin.

## *Δοσολογία Ηπαρίνης*

Η συνιστώμενη δόση ηπαρίνης είναι 5000 I.U. ως εφάπαξ ένεση χορηγούμενη προ της αγωγής με τη ρετεπλάση, ακολουθείται δε από έγχυση 1000 I.U. ηπαρίνης ανά ώρα, αρχίζοντας μετά τη δεύτερη εφάπαξ ένεση ρετεπλάσης. Η ηπαρίνη θα πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον 24 ώρες, κατά προτίμηση δε για 48 -72 ώρες, με στόχο τη συγκράτηση των τιμών του aPTT σε επίπεδο 1,5 έως 2 φορές του φυσιολογικού.

## *Δοσολογία Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος*

Η αρχική δόση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος πριν από τη θρομβόλυση θα πρέπει να ανέρχεται σε τουλάχιστον 250 mg (250 – 350 mg) και να ακολουθείται από 75 – 150 mg την ημέρα, τουλάχιστον μέχρι την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο.

## *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία.

## Τρόπος χορήγησης

Η ρετεπλάση διατίθεται σε φιαλίδια σαν λυόφιλη ουσία. Το λυόφιλο διαλύεται με το περιεχόμενο της συνοδού σύριγγας. Για οδηγίες ανασύστασης του φαρμακευτικού προϊόντος πριν την χωρήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

Το Rapilysin θα πρέπει προτιμότερα να ενίεται μέσω κάποιας ενδοφλέβιας γραμμής που έχει αποκλειστικό σκοπό την ένεση του Rapilysin. Κανένα άλλο φάρμακο δεν θα πρέπει να ενίεται μέσω της γραμμής του Rapilysin, ούτε την ίδια χρονική στιγμή, ούτε πριν, ούτε μετά την ένεση του Rapilysin. Αυτό ισχύει για όλα τα προϊόντα που περιέχουν ηπαρίνη και ακετυλοσαλικυλικό οξύ, τα οποία θα πρέπει να χορηγούνται πριν και μετά τη χορήγηση της ρετεπλάσης για να μειωθεί ο κίνδυνος επαναθρόμβωσης.

Για ασθενείς στους οποίους πρέπει να χρησιμοποιηθεί η ίδια γραμμή, αυτή η γραμμή (συμπεριλαμβανομένης της Y-γραμμής) πρέπει να ξεπλυθεί σχολαστικά με 0,9% χλωριούχο νάτριο ή 5% διάλυμα γλυκόζης πριν και μετά την ένεση του Rapilysin.

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Καθώς η θρομβολυτική θεραπεία αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας, η ρετεπλάση αντενδείκνυται στις ακόλουθες καταστάσεις:

- γνωστή αιμορραγική διάθεση
- ασθενείς με ταυτόχρονη αντιπηκτική θεραπεία με από στόματος αντιπηκτικά (π.χ. νατριούχος βαρφαρίνη)
- ενδοκρανιακό νεόπλασμα, αρτηριοφλεβική διαμαρτία διάπλασης ή ανεύρυσμα
- νεόπλασμα με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας
- ιστορικό εγκεφαλοαγγειακού επεισοδίου
- πρόσφατες (< 10 ημερών) παρατεταμένες και έντονες εξωτερικές καρδιακές μαλάξεις
- βαριά, μη ρυθμιζόμενη υπέρταση

- ενεργό πεπτικό έλκος
- υπέρταση της πυλαίας (οισοφαγικοί κίρσοι)
- βαριά ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία
- οξεία παγκρεατίτιδα, περικαρδίτιδα, βακτηριδιακή ενδοκαρδίτιδα
- εντός 3 μηνών από σοβαρή αιμορραγία, μείζον τραύμα ή μείζονα χειρουργική επέμβαση (π.χ. παρακαμπτήρια επέμβαση στη στεφανιαία αρτηρία, ενδοκρανιακή ή ενδορραχιαία χειρουργική επέμβαση ή τραύμα), τοκετός, βιοψία οργάνου, προηγούμενη παρακέντηση σε αγγεία που είναι αδύνατον να συμπίεστούν τοπικά.

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κάθε υποψήφιος για θεραπεία με ρετεπλάση ασθενής, θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά. Για πληροφορίες σχετικά με τις ασυμβατότητες του προϊόντος βλέπε παράγραφο 6.2.

##### Αιμορραγία

Η συχνότερα παρατηρούμενη επιπλοκή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ρετεπλάση, είναι η αιμορραγία. Στις παρακάτω αναφερόμενες καταστάσεις, οι κίνδυνοι της θεραπείας με ρετεπλάση μπορεί να είναι αυξημένοι και θα πρέπει να σταθμίζονται σε σχέση με τα αναμενόμενα οφέλη:

- εγκεφαλοαγγειακή νόσος
- συστολική αρτηριακή πίεση >160 mm Hg κατά την είσοδο του ασθενούς στο νοσοκομείο
- πρόσφατη (εντός 10 ημερών) αιμορραγία από το γαστρεντερικό ή το ουροποιογεννητικό σύστημα
- υψηλή πιθανότητα παρουσίας θρόμβου στις αριστερές κοιλότητες της καρδιάς π.χ. στένωση της μιτροειδούς με κολπική μαρμαρυγή
- σηπτική θρομβοφλεβίτιδα ή απόφραξη αρτηριοφλεβικού σωλήνα (κάνουλας) σε σοβαρά μολυσμένο σημείο
- ηλικία άνω των 75 ετών
- οποιαδήποτε άλλη κατάσταση, κατά την οποία η αιμορραγία συνιστά σημαντικό κίνδυνο ή της οποίας ο έλεγχος θα ήταν ιδιαίτερα δύσκολος, λόγω της θέσης της

Η ταυτόχρονη χρήση ηπαρίνης ως αντιπηκτικού, μπορεί να συμβάλει στην πρόκληση αιμορραγίας. Επειδή, κατά τη διάρκεια θεραπείας με ρετεπλάση, λαμβάνει χώρα λύση του ινώδους, ενδέχεται να παρατηρηθεί αιμορραγία στις θέσεις πρόσφατων παρακεντήσεων. Άρα, κατά τη θρομβολυτική θεραπεία, απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση όλων των σημείων που πιθανόν να αιμορραγήσουν (συμπεριλαμβανομένων σημείων εισαγωγής καθετήρων, αρτηριο- και φλεβοκεντήσεων, αποκάλυψης φλεβών και σημείων παρακεντήσεων με βελόνα). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ρετεπλάση θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση άκαμπτων καθετήρων, οι ενδομυϊκές ενέσεις καθώς και οι περιτοί χειρισμοί του ασθενούς.

Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση όπως η ηπαρίνη, οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες, τα ηπαρινοειδή, τα από στόματος αντιπηκτικά και οι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες διάφοροι του ακετυλοσαλικυλικού οξέος, όπως διπυριδαμόλη, τικλοπιδίνη, κλοπιδογρέλη ή ανταγωνιστές υποδοχέων γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa.

Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρής αιμορραγίας, ιδιαίτερα εγκεφαλικής αιμορραγίας, θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως οποιαδήποτε ταυτόχρονη χορήγηση ηπαρίνης. Επιπλέον, δεν θα πρέπει να χορηγείται η δεύτερη ένεση εφάπαξ χορήγησης της ρετεπλάσης, εφόσον η σοβαρή αιμορραγία έχει εμφανιστεί πριν από τη χορήγησή του. Γενικά πάντως, η αναπλήρωση των παραγόντων της πήξης δεν είναι αναγκαία, λόγω του σχετικά μικρού χρόνου ημιζωής της ρετεπλάσης. Οι περισσότεροι αιμορραγούντες ασθενείς μπορούν να αντιμετωπισθούν με διακοπή της θρομβολυτικής και της αντιπηκτικής αγωγής, αναπλήρωση του όγκου του αίματος και εφαρμογή πίεσης με το χέρι σε ένα μη ελεγχόμενο αγγείο. Σε περίπτωση που έχει χορηγηθεί ηπαρίνη εντός 4 ωρών από την έναρξη της αιμορραγίας, θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση πρωταμίνης. Σε ασθενείς μη ανταποκρινόμενους στα συντηρητικά αυτά μέτρα, μπορεί να συσταθεί συνετή χρήση προϊόντων μετάγγισης. Θα πρέπει να εξετάζονται οι μεταγγίσεις κρυσταλλικού διαλύματος, ινωδογόνου, φρεσκοκατεψυγμένου πλάσματος και αιμοπεταλίων, με κλινική και εργαστηριακή επαναξιολόγηση μετά από κάθε χορήγηση. Με έγχυση κρυσταλλικού διαλύματος ή ινωδογόνου, το επιθυμητό επίπεδο-στόχος του ινωδογόνου είναι 1 g/l.

Προς το παρόν, είναι διαθέσιμα ανεπαρκή δεδομένα για τη χρήση της ρετεπλάσης σε ασθενείς με διαστολική αρτηριακή πίεση >100 mm Hg πριν από τη θρομβολυτική αγωγή.

### Αρρυθμίες

Η στεφανιαία θρομβόλυση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση αρρυθμιών συνδεδεμένων με την επαναιμάτωση. Γίνεται έντονη σύσταση να υπάρχει διαθέσιμη αντιαρρυθμική θεραπεία κατά της βραδυκαρδίας και/ή των κοιλιακών ταχυαρρυθμιών (π.χ. κοιλιακή ταχυκαρδία ή μαρμαρυγή), κατά τη χορήγηση της ρετεπλάσης.

### Επαναληπτική χορήγηση

Η επαναληπτική χορήγηση της ρετεπλάσης δεν συνιστάται, λόγω μη ύπαρξης, προς το παρόν, σχετικής εμπειρίας. Πάντως, δεν έχει παρατηρηθεί σχηματισμός αντισωμάτων έναντι του μορίου της ρετεπλάσης.

Σε περίπτωση εμφάνισης αναφυλακτοειδούς αντίδρασης, η ένεση ρετεπλάσης θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να χορηγείται η κατάλληλη αγωγή.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης. Οι αναδρομικές αναλύσεις κλινικών μελετών, δεν αποκάλυψαν καμία κλινικώς σημαντική αλληλεπίδραση της ρετεπλάσης με φαρμακευτικά προϊόντα χορηγηθέντα ταυτόχρονα με αυτή, σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η ηπαρίνη, οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, καθώς και τα φαρμακευτικά προϊόντα που τροποποιούν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων (όπως το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, η διπυριδαμόλη και η αμπισιξιμάμπη), μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας εάν χορηγηθούν προ, κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με ρετεπλάση.

Θα πρέπει να δίδεται προσοχή όσον αφορά σε αυτή την επίδραση, ιδιαίτερα σε περιόδους όπου τα επίπεδα του ινωδογόνου στο πλάσμα είναι χαμηλά (έως και δύο ημέρες περίπου μετά τη θρομβολυτική θεραπεία επί οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου).

Για πληροφορίες σχετικά με τις ασυμβατότητες του προϊόντος βλέπε παράγραφο 4.2.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της ρετεπλάσης σε έγκυες γυναίκες. Τα μόνα διαθέσιμα σχετικά στοιχεία από πειραματόζωα αφορούν σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε κουνέλια, οι οποίες κατέδειξαν αιμορραγίες από τον κόλπο που συσχετίζονταν με αποβολές (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Το Rapilysin δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε έγκυες γυναίκες, εκτός επί απειλητικών για τη ζωή περιπτώσεων.

### Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν η ρετεπλάση εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Το μητρικό γάλα θα πρέπει να απορρίπτεται εντός των πρώτων 24 ωρών μετά τη θρομβολυτική αγωγή.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν σχετίζεται.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Η ανεπιθύμητη αντίδραση η οποία έχει αναφερθεί συχνότερα και σχετίζεται με τη θεραπεία με ρετεπλάση είναι η αιμορραγία, κυρίως στη θέση ένεσης. Μπορούν επίσης να εμφανιστούν και τοπικές αντιδράσεις στη θέση ένεσης.

Όπως και με άλλους θρομβολυτικούς παράγοντες, έχει αναφερθεί συχνά υποτροπιάζουσα ισχαιμία / στηθάγχη, υπόταση και καρδιακή ανεπάρκεια / πνευμονικό οίδημα ως αποτέλεσμα εμφράγματος του μυοκαρδίου και / ή χορήγησης θρομβολυτικών.

#### *Αιμορραγία*

Η συχνότερα απαντώμενη ανεπιθύμητη αντίδραση κατά τη θεραπεία με ρετεπλάση είναι η αιμορραγία.

Οι αναφορές ενδοκρανιακών αιμορραγιών, πολλές εκ των οποίων είναι μοιραίες, είναι ιδιαίτερα σημαντικές.

Τιμές συστολικής αρτηριακής πίεσης μεγαλύτερες των 160 mm Hg πριν από τη θρομβόλυση με ρετεπλάση, έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικής αιμορραγίας. Ο κίνδυνος ενδοκρανιακής αιμορραγίας και μοιραίας ενδοκρανιακής αιμορραγίας αυξάνει αυξανόμενης της ηλικίας. Σπάνια απαιτήθηκαν μεταγγίσεις αίματος. Όχι ασυνήθως έχουν αναφερθεί θάνατος και μόνιμη αναπηρία σε ασθενείς που έχουν υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (συμπεριλαμβανομένης ενδοκρανιακής αιμορραγίας) και άλλα σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν παρατίθεται στον ακόλουθο πίνακα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $<1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1 / 1.000$

έως <1/100), σπάνιες ( $\geq 1 / 10.000$  έως <1 / 1.000 ), πολύ σπάνιες (<1 / 10.000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη ρετεπλάση
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. αλλεργικές αντιδράσεις) <sup>1</sup>
	Πολύ σπάνιες	Σοβαρές αναφυλαξία / αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις <sup>1</sup>
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Όχι συχνές	Εγκεφαλική αιμορραγία <sup>2</sup>
	Πολύ σπάνιες	Εκδηλώσεις που σχετίζονται με το νευρικό σύστημα (π.χ. επιληπτική κρίση, σπασμοί, αφασία, διαταραχή του λόγου, παραλήρημα, οξύ εγκεφαλικό σύνδρομο, ανησυχία, σύγχυση, κατάθλιψη, ψύχωση)
Καρδιακές διαταραχές <sup>3</sup>	Πολύ συχνές	Υποτροπιάζουσα ισχαιμία / στηθάγχη, υπόταση και καρδιακή ανεπάρκεια / πνευμονικό οίδημα
	Κοινές	Αρρυθμίες (π.χ. κολποκοιλιακός αποκλεισμός, κολπική μαρμαρυγή / πτερυγισμός, κοιλιακή ταχυκαρδία / μαρμαρυγή, ηλεκτρομηχανικών διάστασης (EMD)), καρδιακή ανακοπή, καρδιογενές σοκ και επανεμφράξεως
	Όχι συχνές	Ανεπάρκεια της μιτροειδούς, πνευμονική εμβολή, άλλες συστηματικές εμβολές / εγκεφαλική εμβολή και μεσοκοιλιακό διάφραγμα
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (αιματέμεση, μέλαινα), τα ούλα ή αιμορραγία του ουροποιογεννητικού
	Όχι συχνές	Αιμοπερικάρδιο, οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία, εγκεφαλική αιμορραγία, επίσταξη, αιμόπτυση, αιμορραγία του οφθαλμού και εκχυμώσεις
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Αιμορραγία στην θέση της ένεσης (π.χ. αιμάτωμα), μια τοπική αντίδραση στη θέση της ένεσης, για παράδειγμα αίσθημα καύσου
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές	Μη γνωστές	Εμβολή από λίπος, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αντίστοιχες συνέπειες στις εν λόγω οργάνων <sup>4</sup>

1. Οι διαθέσιμες ενδείξεις για τη ρετεπλάση δεν δείχνουν προέλευσης αντίσωμα με τη μεσολάβηση αυτών των αντιδράσεων υπερευαισθησίας.

2. Τα ισχαιμικά ή αιμορραγικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια μπορούν να συμβάλλουν ή υποκείμενες καταστάσεις.

3. Όπως και με άλλους θρομβολυτικούς παράγοντες αυτά καρδιαγγειακά συμβάντα έχουν αναφερθεί ως αποτέλεσμα εμφράγματος του μυοκαρδίου και / ή χορήγησης θρομβολυτικών. Τα γεγονότα αυτά μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή και μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο.

4. Αυτό το γεγονός έχει αναφερθεί για την θεραπευτική κατηγορία θρομβολυτικών παραγόντων.

## Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Μεσογείων 284, 15562, Χολαργός, Τηλ.: + 30 213-2040200, Φαξ: + 30 210-6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε περίπτωση υπέρβασης της δόσης της ρετεπλάσης, μπορεί να αναμένεται πτώση των επιπέδων του ινωδογόνου και των λοιπών παραγόντων πήξης του αίματος (π.χ. παράγοντας πήξης V), με έναν επακόλουθο κίνδυνο αιμορραγίας.

Για περαιτέρω πληροφορίες βλέπε παράγραφο 4.4, παράγραφος Αιμορραγία.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιθρομβωτικός παράγοντας, κωδικός ATC: **B 01 A D07**

#### Μηχανισμός δράσης

Η ρετεπλάση είναι ένας ανασυνδυασμένος ενεργοποιητής του πλασμινογόνου, που καταλύει τη διάσπαση του ενδογενούς πλασμινογόνου προς πλασμίνη. Η λύση αυτή του πλασμινογόνου λαμβάνει χώρα, κατά προτίμηση, παρουσία ινώδους. Η πλασμίνη με τη σειρά της, διασπά το ινώδες, το οποίο αποτελεί το κύριο συστατικό της μήτρας του θρόμβου, ασκώντας κατ'αυτόν τον τρόπο τη θρομβολυτική της δράση.

Η ρετεπλάση (10+10 U) μειώνει με δοσοεξαρτώμενο τρόπο τα επίπεδα του ινωδογόνου στο πλάσμα κατά 60 έως 80% περίπου. Τα επίπεδα του ινωδογόνου ομαλοποιούνται εντός 2 ημερών. Όπως και με άλλους ενεργοποιητές πλασμινογόνου, παρατηρείται κατόπιν ένα φαινόμενο αναπήδησης, κατά το οποίο τα επίπεδα του ινωδογόνου φθάνουν στο μέγιστο εντός 9 ημερών και παραμένουν αυξημένα μέχρι και 18 ημέρες.

Οι μειώσεις των επιπέδων του πλασμινογόνου και της α2-αντιπλασμίνης στο πλάσμα, ομαλοποιούνται εντός 1 έως 3 ημερών. Ο παράγοντας πήξης V, ο παράγοντας θρόμβωσης VIII, η α2-μακροσφαιρίνη και ο αναστολέας της C1-εστεράσης, εμφανίζουν ελαφρά μόνο μείωση και ομαλοποιούνται εντός 1 έως 2 ημερών. Η δραστηριότητα του αναστολέα 1 του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1) μπορεί να ελαττωθεί σε μηδενικές περίπου τιμές, όμως ομαλοποιείται γρήγορα εντός δύο ωρών, εμφανίζοντας φαινόμενο αναπήδησης. Κατά τη διάρκεια της θρομβόλυσης, αυξάνονται τα επίπεδα του κλάσματος 1 ενεργοποίησης της προθρομβίνης και των συμπλεγμάτων θρομβίνης-αντιθρομβίνης III, γεγονός ενδεικτικό παραγωγής θρομβίνης, η κλινική σημασία της οποίας, είναι άγνωστη.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μία μεγάλη συγκριτική μελέτη θνητότητας (INJECT) σε περίπου 6.000 ασθενείς, αποκάλυψε πως η ρετεπλάση, συγκρινόμενη με τη στρεπτοκινάση, μείωσε σημαντικά την επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας (δευτερογενές κριτήριο αποτελεσματικότητας) και ήταν τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματικό με αυτή, όσον αφορά στη μείωση της θνητότητας (πρωτογενές κριτήριο αποτελεσματικότητας). Σε δύο κλινικές δοκιμές με πρωταρχικό στόχο τη βατότητα των στεφανιαίων αρτηριών (RAPID I και II), η ρετεπλάση συσχέτιστηκε με υψηλότερους πρώιμους ρυθμούς βατότητας (πρωτογενές κριτήριο αποτελεσματικότητας), καθώς και με χαμηλότερη επίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας (δευτερογενές κριτήριο αποτελεσματικότητας), συγκριτικά με την αλτεπλάση (3 ώρες και «επιταχυνόμενα» δοσολογικά σχήματα). Μία κλινική δοκιμή σε περίπου 15.000 ασθενείς για τη σύγκριση της ρετεπλάσης με το επιταχυνόμενο δοσολογικό σχήμα αλτεπλάσης (GUSTO III)



(τυχαιοποίηση ρετεπλάση: αλτεπλάση, 2:1), δεν έδειξε στατιστικώς σημαντικές διαφορές για το πρωτεύον τελικό σημείο της θνητότητας την 30η ημέρα (ρετεπλάση: 7,47%, αλτεπλάση 7,23%,  $p=0,61$ ) ή για το συνδυασμένο τελικό σημείο της θνητότητας την 30η ημέρα και του μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου με αναπηρία (ρετεπλάση: 7,89%, αλτεπλάση 7,88%,  $p=0,99$ ). Η συνολική συχνότητα αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων ήταν 1,64% για την ομάδα της ρετεπλάσης και 1,79% για την ομάδα της αλτεπλάσης. Στην ομάδα της ρετεπλάσης, το 49,4% αυτών των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων ήταν θανατηφόρα και το 27,1% αυτών επέφεραν αναπηρία. Στην ομάδα της αλτεπλάσης, το 33,0% ήταν θανατηφόρα και το 39,8% επέφεραν αναπηρία.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Μετά από την ενδοφλέβια εφάπαξ ένεση των 10 + 10 U ρετεπλάσης σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, το αντιγόνο της ρετεπλάσης κατανέμεται στο πλάσμα με επικρατούντα χρόνο ημιζωής ( $t_{1/2\alpha}$ ) τα  $18\pm 5$  λεπτά και αποβάλλεται με ένα χρόνο ημιζωής ( $t_{1/2\beta}$ ) τις  $5,5$  ώρες  $\pm 12,5$  λεπτά, με ρυθμό κάθαρσης  $121\pm 25$  ml/min. Ο ρυθμός κάθαρσης της δραστηριότητας της ρετεπλάσης από το πλάσμα είναι  $283\pm 101$  ml/min, έχοντας ως αποτέλεσμα επικρατούντα χρόνο ημιζωής ( $t_{1/2\alpha}$ ) τα  $14,6\pm 6,7$  λεπτά και τελικό χρόνο ημιζωής ( $t_{1/2\beta}$ ) τις  $1,6$  ώρες  $\pm 39$  λεπτά. Μόνο πολύ μικρά ποσά της ρετεπλάσης έχουν ανιχνευθεί ανοσολογικώς στα ούρα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα ακριβή δεδομένα σχετικά με τις κύριες οδούς αποβολής της ρετεπλάσης στους ανθρώπους και οι επιπτώσεις από την ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, δεν είναι γνωστές. Πειράματα σε αρουραίους, παρέχουν ενδείξεις για το ότι τα κύρια όργανα ενεργού πρόσληψης και λυσοσωματικής διάσπασης της ουσίας είναι το ήπαρ και οι νεφροί.

Επιπρόσθετες *in vitro* μελέτες σε δείγματα ανθρώπινου πλάσματος, υποδεικνύουν ότι για την απενεργοποίηση της ρετεπλάσης στο πλάσμα, συμβάλλει ο σχηματισμός συμπλόκων ενώσεων με τον C1-απενεργοποιητή, την  $\alpha 2$ -αντιπλασμίνη και την  $\alpha 2$ -αντιθρυψίνη. Η σχετική συμβολή των αναστολέων στην απενεργοποίηση της ρετεπλάσης, μειώνεται ως εξής: C1-απενεργοποιητής >  $\alpha 2$ -αντιπλασμίνη >  $\alpha 2$ -αντιθρυψίνη. Συγκριτικά με τους υγιείς εθελοντές, ο χρόνος ημιζωής της ρετεπλάσης ήταν αυξημένος στους ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Δεν μπορεί να αποκλειστεί μια επιπρόσθετη αύξηση του χρόνου ημιζωής της δραστηριότητας του φαρμάκου σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου και σοβαρά επηρεασμένη ηπατική και νεφρική λειτουργία, όμως δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά φαρμακοκινητικά δεδομένα της ρετεπλάσης σε αυτούς τους ασθενείς. Δεδομένα από πειραματόζωα δείχνουν πως σε περίπτωση σοβαρά επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας με μια έντονη αύξηση της κρεατινίνης και της ουρίας του ορού, θα πρέπει να αναμένεται μια αύξηση του χρόνου ημιζωής της ρετεπλάσης. Η ήπια διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας δεν επηρέασε σημαντικά τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ρετεπλάσης.

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Διενεργήθηκαν μελέτες οξείας τοξικότητας σε αρουραίους, κουνέλια και πιθήκους. Μελέτες υποξείας τοξικότητας διενεργήθηκαν σε αρουραίους, σκύλους και πιθήκους. Το κυρίαρχο οξύ σύμπτωμα μετά από εφάπαξ χορήγηση υψηλών δόσεων ρετεπλάσης στους αρουραίους και στα κουνέλια, ήταν παροδική απάθεια λίγο μετά την ένεση της ουσίας. Στους πιθήκους *cynomolgus*, το κατασταλτικό αποτέλεσμα κυμαινόταν από την ελαφρά απάθεια έως την απώλεια των αισθήσεων, λόγω μιας αναστρέψιμης και δοσοεξαρτώμενης πτώσης της αρτηριακής πίεσης. Παρατηρήθηκε αυξημένη τοπική αιμορραγία στη θέση ένεσης.

Μελέτες υποξείας τοξικότητας δεν αποκάλυψαν μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Στους σκύλους, η επανειλημμένη χορήγηση του ανθρώπινου πεπτιδίου ρετεπλάση οδήγησε σε ανοσολογικές-αλλεργικές αντιδράσεις. Η ύπαρξη τοξικότητας της ρετεπλάσης επί των γονιδίων, είχε αποκλεισθεί με βάση μία πλήρη σειρά δοκιμασιών σε διάφορα γενετικά τελικά σημεία *in vitro* και *in vivo*.

Πραγματοποιήθηκαν μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας σε αρουραίους (μελέτη γονιμότητας και εμβρυοτοξικότητας, συμπεριλαμβανομένης της νεογνικής φάσης) και σε κουνέλια (μελέτη εμβρυοτοξικότητας, μόνο για τον προσδιορισμό του δοσολογικού εύρους). Στους αρουραίους, ένα

ζωικό είδος μη ευαίσθητο στις φαρμακολογικές δράσεις της ρετεπλάσης, δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες επιδράσεις επί της γονιμότητας, της εμβρυϊκής ανάπτυξης και επί των απογόνων. Στα κουνέλια, σημειώθηκαν αιμορραγίες από τον κόλπο και αποβολές, πιθανόν συνδεδεμένες με την παρατεταμένη αιμόσταση, όμως δεν σημειώθηκαν εμβρυϊκές ανωμαλίες. Δεν πραγματοποιήθηκε προ- και μεταγεννητική μελέτη τοξικότητας με τη ρετεπλάση.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Κόνις:

Τρανεξαμικό οξύ  
μονόξινο φωσφορικό κάλιο  
φωσφορικό οξύ  
σακχαρόζη  
Πολυσορβικό 80

#### Διαλύτης:

Υδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με Ηπαρίνη και/ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Καθώς δεν υπάρχουν μελέτες συμβατότητας με, το Rapilysin δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Η Ηπαρίνη και το Rapilysin είναι ασύμβατα όταν συνδυάζονται σε διάλυμα. Μπορεί επίσης να υπάρχουν άλλες ασυμβατότητες. Κανένα άλλο φάρμακο δεν πρέπει να προστίθεται στο ενέσιμο διάλυμα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Διάρκεια ζωής του συσκευασμένου εμπορικού προϊόντος:  
3 χρόνια.

#### Ανασυσταμένο προϊόν:

Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση, για 8 ώρες σε θερμοκρασία μεταξύ 2° και 30° C μετά τη διάλυση σε ύδωρ για ενέσιμα.

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία πάνω από 25°C.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

#### Κάθε συσκευασία περιέχει:

2 άχρωμα γυάλινα φιαλίδια (τύπου I) με ελαστικό πώμα (βουτυλίου) και κυάθιο αλουμινίου που περιέχουν 0.56mg κόνεως

2 προγεμισμένες γυάλινες σύριγγες (βοριοπυρίτιο τύπου I) μιας χρήσης με πώμα εμβόλου από βρωμοβουτύλιο και πώμα άκρου από βρωμοβουτυλικό καουτσούκ, που περιέχει 10 ml διαλύτη. 2 ακίδες ανασύστασης  
2 βελόνες 19 G1

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Έχει αναφερθεί ασυμβατότητα με μερικές προγεμισμένες σύριγγες( που περιέχουν το Rapilysin ) με ορισμένους χωρίς βελόνα συνδέσμους. Για τον λόγο αυτό, η συμβατότητα της γυάλινης σύριγγας με την ενδοφλέβια χορήγηση θα πρέπει να επιβεβαιώνεται πριν από την χρήση. Σε περίπτωση ασυμβατότητας μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένας ρυθμιστής ο οποίος θα πρέπει να απομακρυνθεί μαζί με την γυάλινη σύριγγα αμέσως μετά την χορήγηση.

Σε όλη τη διάρκεια της διαδικασίας θα πρέπει να εφαρμόζεται άσηπτη τεχνική.

1. Αφαιρέστε το προστατευτικό ανασυρόμενο (flip-cap) κάλυμμα από το φιαλίδιο του Rapilysin 10 U και καθαρίστε το ελαστικό πώμα του φιαλιδίου, σκουπίζοντάς το με οινόπνευμα.
2. Ανοίξτε το κουτί που περιέχει την ακίδα ανασύστασης και αφαιρέστε και τα δύο προστατευτικά πώματα από την ακίδα ανασύστασης.
3. Εισάγετε την ακίδα μέσα στο ελαστικό πώμα του φιαλιδίου με το Rapilysin 10 U.
4. Βγάλτε τη σύριγγα των 10 ml από το κουτί. Αφαιρέστε το κάλυμμα της σύριγγας. Συνδέστε τη σύριγγα με την ακίδα ανασύστασης και μεταγγίστε τα 10 ml του διαλύτη στο φιαλίδιο του Rapilysin 10 U.
5. Διατηρώντας την ακίδα ανασύστασης και τη σύριγγα συνδεδεμένες με το φιαλίδιο, περιδινήσατε ελαφρά το φιαλίδιο, ώστε να διαλυθεί η κόνις Rapilysin 10 U. MHN ANAKINEITE.
6. Το ανασυσταθέν παρασκεύασμα είναι ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα. Εάν το διάλυμα δεν είναι διαυγές και άχρωμο πρέπει να απορριφθεί.
7. Αναρροφήστε 10 ml του διαλύματος Rapilysin 10 U στη σύριγγα. Λόγω υπερπλήρωσης του φιαλιδίου, μπορεί να παραμένει σε αυτό μία μικρή ποσότητα διαλύματος.
8. Αποσυνδέστε τη σύριγγα από την ακίδα ανασύστασης . Η δόση είναι τώρα έτοιμη για ενδοφλέβια χορήγηση.
9. Το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Είναι απαραίτητη η οπτική εξέταση του διαλύματος μετά την ανασύσταση. Πρέπει να ενίονται μόνο τα διαυγή, άχρωμα διαλύματα. Εάν το διάλυμα δεν είναι διαυγές και άχρωμο, πρέπει να απορρίπτεται.
10. Κανένα άλλο φάρμακο δεν πρέπει να ενίεται μέσω της γραμμής του Rapilysin ούτε την ίδια χρονική στιγμή, ούτε πριν, ούτε μετά την ένεση του Rapilysin. Αυτό ισχύει για όλα τα προϊόντα που περιέχουν ηπαρίνη και ακετυλοσαλικυλικό οξύ, τα οποία πρέπει να χορηγούνται πριν και μετά τη χορήγηση της ρετεπλάσης για να μειωθεί ο κίνδυνος επαναθρόμβωσης.
11. Για ασθενείς στους οποίους πρέπει να χρησιμοποιηθεί η ίδια γραμμή, αυτή η γραμμή (συμπεριλαμβανομένης της Υ-γραμμής) πρέπει να ξεπλυθεί σχολαστικά με 0,9% χλωριούχο νάτριο ή 5% διάλυμα δεξτρόζης πριν και μετά την ένεση με Rapilysin (βλέπε παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

**Κάθε φαρμακευτικό προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες διατάξεις.**

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Ισλανδία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/96/018/001

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 29 Αυγούστου 1996  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 29 Αυγούστου 2006

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παραγωγών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Roche Diagnostics GmbH  
Nonnenwald 2  
82377 Penzberg  
Γερμανία

SCIL Proteins Production GmbH  
Heinrich-Damerow-Str. 4  
06120 Halle  
Γερμανία

Όνομα και διεύθυνση των παραγωγών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

**B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, παράγραφος 4.2).

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την κατάθεση εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε μεταγενέστερη έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Δεν εφαρμόζεται

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Rapilysin 10 U κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
Υδωρ για ενέσιμα για Rapilysin 10 U διάλυμα για ενδοφλέβια χρήση

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Reteplase 10 U (ανασυνδυσασμένος ενεργοποιητής του πλασμινογόνου, θρομβολυτικός παράγοντας)

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Κόνις:

Τρανεξαμικό οξύ  
μονόξινο φωσφορικό κάλιο  
φωσφορικό οξύ  
σακχαρόζη  
Πολυσορβικό 80

Διαλύτης:

Υδωρ για ενέσιμα

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα (περιέχει 2 x [0,56 g κόνεως σε ένα φιαλίδιο και 10 ml διαλύτη σε μία προγεμισμένη σύριγγα με ακίδα ανασύστασης και βελόνα])

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδοφλέβια χρήση  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Χρησιμοποιήστε το διάλυμα αμέσως μετά την ανασύσταση

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C  
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Ισλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/96/018/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Rapilysin 10 U κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
Reteplase  
Ενδοφλέβια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Χρησιμοποιήστε το διάλυμα αμέσως μετά την ανασύσταση

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

10 U reteplase

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΣΥΡΙΓΓΑΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Υδωρ για ενέσιμα

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

10 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Rapilysin 10 U κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα ρετεπλάση (reteplase)

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Rapilysin και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το Rapilysin
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Rapilysin
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Rapilysin
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Rapilysin και ποια είναι η χρήση του**

Το Rapilysin περιέχει την δραστική ουσία ρετεπλάση (ένας ανασυνδυασμένος ενεργοποιητής του πλασμινογόνου). Αυτό είναι ένα θρομβολυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη διάλυση των θρόμβων του αίματος που έχουν σχηματιστεί σε ορισμένα αιμοφόρα αγγεία και για να επαναφέρει τη ροή του αίματος σε αυτά τα αποφραγμένα αγγεία (=θρομβόλυση).

Το Rapilysin χρησιμοποιείται μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (καρδιακή προσβολή) με σκοπό τη διάλυση του θρόμβου του αίματος που προκαλεί την καρδιακή προσβολή. Χορηγείται μέσα σε 12 ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το Rapilysin**

Πριν σας χορηγήσει το Rapilysin, ο γιατρός σας θα σας κάνει ερωτήσεις, για να μάθει εάν εμφανίζετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

#### **Μη χρησιμοποιήσετε το Rapilysin**

- εάν είστε αλλεργικός στη ρετεπλάση ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν εμφανίζετε αιμορραγική διαταραχή
- εάν παίρνετε φάρμακα με σκοπό την αραίωση του αίματός σας (από στόματος αντιπηκτικά, π.χ. βαρφαρίνη)
- εάν έχετε όγκο στον εγκέφαλο ή κάποια ανωμαλία στο σχηματισμό αιμοφόρου αγγείου ή διαστολή των τοιχωμάτων των αγγείων (ανεύρυσμα) στον εγκέφαλο
- εάν έχετε άλλους όγκους που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας
- εάν είχατε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- εάν υποβλήθηκατε σε εξωτερική καρδιακή μάλαξη μέσα στις προηγούμενες 10 ημέρες
- εάν έχετε σοβαρή, μη ελεγχόμενη υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- εάν έχετε κάποιο έλκος στο στομάχι ή στο λεπτό έντερο
- εάν έχετε διεσταλμένα αιμοφόρα αγγεία στον οισοφάγο (συχνά προκαλούνται από ηπατική νόσο)
- εάν έχετε σοβαρή ηπατική ή νεφρική πάθηση

- εάν έχετε οξεία φλεγμονή του παγκρέατος ή του περικαρδίου (ο σάκος που περιβάλλει την καρδιά), ή κάποια λοίμωξη του καρδιακού μυός (βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα)
- εάν είχατε στους τελευταίους 3 μήνες σοβαρή αιμορραγία, μεγάλη κάκωση ή υποβλήθηκατε σε μεγάλη χειρουργική επέμβαση (π.χ. παρακαμπτήρια επέμβαση στη στεφανιαία αρτηρία, ή χειρουργική επέμβαση ή κάκωση στο κεφάλι ή στη σπονδυλική στήλη), γεννήσατε, ή υποβλήθηκατε σε βιοψία οργάνου ή σε άλλη ιατρική / χειρουργική διεργασία.

## **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

### Αιμορραγία

Η συχνότερα παρατηρούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια του Rapilysin είναι η αιμορραγία. Γι' αυτό το Rapilysin πρέπει να χορηγείται μόνο παρουσία και σύμφωνα με τις οδηγίες γιατρού της εντατικής μονάδας.

Προσέξτε ιδιαίτερα όλα τα σημεία που πιθανόν να αιμορραγήσουν (π.χ. θέσεις ένεσης). Η ηπαρίνη, η οποία χορηγείται ταυτόχρονα με το Rapilysin, μπορεί επίσης να αυξήσει την αιμορραγία.

Οι κίνδυνοι από τη θεραπεία με Rapilysin, μπορεί να είναι αυξημένοι εάν παρουσιάζετε κάποια από τις ακόλουθες καταστάσεις:

- νοσήματα των αιμοφόρων αγγείων του εγκεφάλου
- συστολική αρτηριακή πίεση πάνω από 160 mm Hg
- αιμορραγία στο γαστρεντερικό, στο ουροποιητικό ή στο γεννητικό σύστημα μέσα στις 10 προηγούμενες ημέρες
- υψηλή πιθανότητα παρουσίας θρόμβου στην καρδιά (π.χ. ως αποτέλεσμα στένωσης μιας καρδιακής βαλβίδας ή κολπικής μαρμαρυγής)
- σηπτική φλεγμονή μιας φλέβας με θρόμβο αίματος (σηπτική θρομβοφλεβίτιδα) ή αποφραγμένα αιμοφόρα αγγεία σε μολυσμένο σημείο
- ηλικία άνω των 75 ετών
- οποιαδήποτε άλλη κατάσταση, κατά την οποία η αιμορραγία θα μπορούσε να είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη ή που θα μπορούσε να εμφανιστεί σε σημείο όπου θα ήταν δύσκολο να ελεγχθεί

Προς το παρόν, υπάρχουν λίγα δεδομένα για τη χρήση του Rapilysin σε ασθενείς με διαστολική πίεση του αίματος άνω των 100 mm Hg.

### Ανωμαλίες του καρδιακού ρυθμού (αρρυθμίες)

Η θρομβολυτική αγωγή μπορεί να προκαλέσει ανωμαλίες του καρδιακού ρυθμού. Γι' αυτό ενημερώστε αμέσως το ιατρικό προσωπικό εάν

- έχετε αίσθημα παλμών ή ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό

### Επαναλαμβανόμενη χορήγηση

Δεν υπάρχει προς το παρόν εμπειρία για την επαναλαμβανόμενη χορήγηση του Rapilysin. Γι' αυτό, η επαναλαμβανόμενη χορήγηση δεν συνιστάται. Δεν έχει παρατηρηθεί σχηματισμός αντισωμάτων έναντι του μορίου της ρετεπλάσης.

## **Παιδιά**

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rapilysin στα παιδιά, δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν συνιστάται η αγωγή με Rapilysin σε παιδιά.



### **Άλλα φάρμακα και Rapilysin:**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Η ηπαρίνη και άλλα φάρμακα που αραιώνουν το αίμα (αντιπηκτικά), καθώς και το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (μία ουσία που χρησιμοποιείται σε πολλά φάρμακα τα οποία λαμβάνονται για την ανακούφιση από τον πόνο και τη μείωση του πυρετού), μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Για πληροφορίες σχετικά με τα φάρμακα που δεν θα πρέπει να αναμειγνύονται με το Rapilysin ενέσιμο διάλυμα, βλέπε παράγραφο 3.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

#### Κύηση

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χρήση του Rapilysin σε έγκυες γυναίκες. Γι' αυτό δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται, εκτός επί απειλητικών για τη ζωή καταστάσεων. Εάν είστε ή νομίζετε πως είστε έγκυος, πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας. Ο γιατρός σας είναι σε θέση να σας ενημερώσει για τους κινδύνους και τα οφέλη της χρήσης Rapilysin κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

#### Θηλασμός

Δεν θα πρέπει να θηλάζετε το μωρό σας κατά τη διάρκεια της αγωγής με Rapilysin, καθώς δεν είναι γνωστό εάν το Rapilysin εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Το μητρικό γάλα θα πρέπει να απορρίπτεται κατά τις πρώτες 24 ώρες μετά τη θρομβολυτική αγωγή. Συζητήστε με το γιατρό σας σχετικά με το πότε μπορείτε να ξαναρχίσετε να θηλάζετε.

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Rapilysin**

Το Rapilysin χορηγείται συνήθως σε νοσοκομείο. Το φάρμακο διατίθεται σε φιαλίδια σαν ενέσιμη κόνις. Πριν τη χρήση, η ενέσιμη κόνις πρέπει να διαλύεται στο ύδωρ για ενέσιμα που διατίθεται στην προγεμισμένη σύριγγα που βρίσκεται στη συσκευασία. Μην προσθέτετε κανένα άλλο φάρμακο. Το διάλυμα που προκύπτει πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Το διάλυμα πρέπει να εξετάζεται, ώστε να διασφαλιστεί πως ενίονται μόνο διαυγή, άχρωμα διαλύματα. Εάν το διάλυμα δεν είναι διαυγές και άχρωμο, θα πρέπει να απορριφθεί.

Η θεραπεία με το Rapilysin 10 U θα πρέπει να αρχίζει το συντομότερο δυνατό, μετά την έναρξη των συμπτωμάτων της καρδιακής προσβολής.

**Η ανάμιξη ηπαρίνης και Rapilysin στο ίδιο διάλυμα δεν είναι δυνατή.** Και άλλα φάρμακα μπορεί επίσης να μην αναμειγνύονται καλά με το Rapilysin. Κανένα άλλο φάρμακο δεν θα πρέπει να προστίθεται στο ενέσιμο διάλυμα (βλέπε παρακάτω). Το Rapilysin θα πρέπει προτιμότερα να ενίεται μέσω κάποιας φλεβικής γραμμής που χρησιμοποιείται μόνο για την ένεση του Rapilysin. Κανένα άλλο φάρμακο δεν θα πρέπει να ενίεται μέσω της γραμμής του Rapilysin, ούτε την ίδια χρονική στιγμή, ούτε πριν, ούτε μετά την ένεση του Rapilysin. Αυτό ισχύει για όλα τα φάρμακα που περιέχουν ηπαρίνη και ακετυλοσαλικυλικό οξύ, τα οποία χορηγούνται πριν και μετά το Rapilysin για να μειωθεί ο κίνδυνος δημιουργίας νέων θρόμβων αίματος.

Εάν πρέπει να χρησιμοποιηθεί η ίδια γραμμή, αυτή η γραμμή (συμπεριλαμβανομένης της Y-γραμμής) πρέπει να ξεπλυθεί σχολαστικά με 0,9% χλωριούχο νάτριο ή 5% διάλυμα γλυκόζης πριν και μετά την ένεση με Rapilysin.

### **Δοσολογία του Rapilysin**

Το Rapilysin χορηγείται ως ένεση 10 U, ακολουθούμενη μετά από 30 λεπτά από μία δεύτερη ένεση 10 U (εφάπαξ διπλή ένεση).

Κάθε ένεση θα πρέπει να χορηγείται αργά, εντός 2 λεπτών. Η ένεση δεν πρέπει να χορηγείται από λάθος έξω από τη φλέβα. Γι' αυτό, ενημερώστε οπωσδήποτε το ιατρικό προσωπικό σε περίπτωση που αισθανθείτε πόνο κατά τη διάρκεια της ένεσης.

**Η ηπαρίνη και το ακετυλοσαλικυλικό οξύ** χορηγούνται πριν και μετά το Rapilysin με σκοπό τη μείωση του κινδύνου δημιουργίας νέων θρόμβων αίματος.

#### **Δοσολογία Ηπαρίνης**

Η συνιστώμενη δόση της ηπαρίνης είναι 5000 I.U. χορηγούμενη ως εφάπαξ ένεση πριν το Rapilysin, ακολουθούμενη από έγχυση 1000 I.U. ανά ώρα, αρχίζοντας μετά τη δεύτερη ένεση Rapilysin. Η ηπαρίνη θα πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον 24 ώρες, κατά προτίμηση για 48 – 72 ώρες, με στόχο τη συγκράτηση των τιμών του aPTT σε επίπεδο 1,5 έως 2 φορές του φυσιολογικού.

#### **Δοσολογία Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος**

Η δόση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος που χορηγείται πριν το Rapilysin θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 250 mg – 350 mg και θα πρέπει να ακολουθείται από 75 – 150 mg την ημέρα, τουλάχιστον μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο.

#### **Εάν χρησιμοποιήθηκε μεγαλύτερη δόση Rapilysin από τη συνιστώμενη:**

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, μπορεί να παρουσιαστεί αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Αιμορραγία στη θέση ένεσης, π.χ. φουσκάλα με αίμα (αιμάτωμα)
- Πόνος στο στήθος / στηθάγχη, χαμηλή αρτηριακή πίεση και καρδιακή ανεπάρκεια / λαχάνιασμα  
μπορεί να επανεμφανιστούν
- Αίσθημα καύσου όταν γίνεται ένεση με Rapilysin

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)• Αιμορραγία στο πεπτικό σύστημα (π.χ. έμετος ή κόπρανα με αίμα ή χρώματος μαύρου), στα ούλα ή στο ουροποιητικό ή στο γεννητικό σύστημα

- Μπορεί να παρατηρηθεί μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός (αρρυθμίες), καρδιακή ανακοπή, κυκλοφορική κατέρρευση ή νέα καρδιακή προσβολή

Μη συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Αιμορραγία γύρω από την καρδιά, στην κοιλιά, στον εγκέφαλο ή στα μάτια, κάτω από το δέρμα, από τη μύτη ή αίμα που βγαίνει με το βήχα
- Μπορεί να εμφανιστεί βλάβη στην καρδιά ή στις καρδιακές βαλβίδες, ή θρόμβος αίματος στον πνεύμονα, στον εγκέφαλο ή σε άλλο μέρος του σώματος
- Υπερευαισθησία (π.χ. αλλεργικές αντιδράσεις)

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα)

- Συμβάματα σχετιζόμενα με το νευρικό σύστημα (π.χ. επιληπτικοί σπασμοί, σπασμοί, διαταραχή του λόγου, διέγερση, σύγχυση, κατάθλιψη, ψύχωση)
- σοβαρή αλλεργική αντίδραση, η οποία προκαλεί σοκ ή κατέρρευση

Οι παρενέργειες της μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Απόφραξη των αιμοφόρων αγγείων λόγω της χοληστερόλης (λίπος)

Τα καρδιαγγειακά συμβάματα μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή ή να προκαλέσουν θάνατο.

Ασθενείς με τιμές συστολικής πίεσης του αίματος μεγαλύτερες των 160 mm Hg διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας από τον εγκέφαλο. Ο κίνδυνος ενδοκρανιακής αιμορραγίας και μοιραίας ενδοκρανιακής αιμορραγίας αυξάνει αυξανομένης της ηλικίας. Σπάνια απαιτήθηκαν μεταγγίσεις αίματος. Όχι ασυνήθως σημειώνεται θάνατος και μόνιμη αναπηρία σε ασθενείς που έχουν υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (συμπεριλαμβανομένης εγκεφαλικής αιμορραγίας) ή πάσχουν από άλλο σοβαρό αιμορραγικό πρόβλημα.

Ενημερώστε οπωσδήποτε και άμεσα το νοσηλευτικό προσωπικό σε περίπτωση εμφάνισης οποιουδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Μεσογείων 284, 15562, Χολαργός, Τηλ.: +30 213 2040200, Φαξ: +30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσεται το Rapilysin**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο φιαλίδιο μετά την EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί .

Μη φυλάσσετε πάνω από 25°C.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μετά την ανασύσταση («όταν διαλυθεί»), το διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

### **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Rapilysin:**

- Η δραστική ουσία είναι η ρετεπλάση (reteplase) 10U/10ml μετά την ανασύσταση.
- Τα άλλα συστατικά:

#### Κόνις:

Τρανεξαμικό οξύ  
μονόξινο φωσφορικό κάλιο  
φωσφορικό οξύ  
σακχαρόζη  
πολυσορβικό 80

#### Διαλύτης:

10 ml Ύδωρ για ενέσιμα (προγεμισμένη σύριγγα)

## **Εμφάνιση του Rapilysin και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Rapilysin παρουσιάζεται ως κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα (0,56 g κόνεως σε ένα φιαλίδιο και 10 ml διαλύτη σε μία προγεμισμένη σύριγγα με μία ακίδα ανασύστασης και μία βελόνα – συσκευασία των 2).

## **Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός**

### Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Ισλανδία

### Παραγωγός

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

### **België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

### **Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

### **България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

### **Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

### **Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

### **Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt  
Tel: +36 12886400

### **Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

### **Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

### **Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 73140202

### **Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

### **Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

### **Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Ελλάδα**

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

**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

**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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{MM/EEEE}>**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης:

**Οδηγίες χρήσης/χειρισμού**

Έχει αναφερθεί ασυμβατότητα με μερικές προγεμισμένες σύριγγες( που περιέχουν το Rapilysin ) με ορισμένους χωρίς βελόνα συνδέσμους. Για τον λόγο αυτό, η συμβατότητα της γυάλινης σύριγγας με την ενδοφλέβια χορήγηση θα πρέπει να επιβεβαιώνεται πριν από την χρήση. Σε περίπτωση ασυμβατότητας μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένας ρυθμιστής ο οποίος θα πρέπει να απομακρυνθεί μαζί με την γυάλινη σύριγγα αμέσως μετά την χορήγηση.

Σε όλη τη διάρκεια της διαδικασίας θα πρέπει να εφαρμόζεται άσηπτη τεχνική.

1. Αφαιρέστε το προστατευτικό ανασυρόμενο (flip-cap) κάλυμμα από το φιαλίδιο του Rapilysin 10 U και καθαρίστε το ελαστικό πώμα του φιαλιδίου, σκουπίζοντάς το με οινόπνευμα.
2. Ανοίξτε το κουτί που περιέχει την ακίδα ανασύστασης και αφαιρέστε και τα δύο προστατευτικά πώματα από την ακίδα ανασύστασης.
3. Εισάγετε την ακίδα μέσα στο ελαστικό πώμα του φιαλιδίου με το Rapilysin 10 U.
4. Βγάλτε τη σύριγγα των 10 ml από το κουτί. Αφαιρέστε το κάλυμμα της σύριγγας. Συνδέστε τη σύριγγα με την ακίδα ανασύστασης και μεταγγίστε τα 10 ml του διαλύτη στο φιαλίδιο του Rapilysin 10 U.
5. Διατηρώντας την ακίδα ανασύστασης και τη σύριγγα συνδεδεμένες με το φιαλίδιο, περιστρέψτε (περιδινήσατε) ελαφρά το φιαλίδιο, ώστε να διαλυθεί η κόνις Rapilysin 10 U. ΜΗΝ ΑΝΑΚΙΝΕΙΤΕ.
6. Το ανασυσταθέν παρασκεύασμα είναι ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα. Εάν το διάλυμα δεν είναι διαυγές και άχρωμο θα πρέπει να απορριφθεί.
7. Αναρροφήστε 10 ml του διαλύματος Rapilysin 10 U στη σύριγγα. Λόγω υπερπλήρωσης του φιαλιδίου, μπορεί να παραμένει σε αυτό μία μικρή ποσότητα διαλύματος.
8. Αποσυνδέστε τη σύριγγα από την ακίδα ανασύστασης Η δόση είναι τώρα έτοιμη για ενδοφλέβια χορήγηση.
9. Κανένα άλλο φάρμακο δεν πρέπει να ενίεται μέσω της γραμμής του Rapilysin ούτε την ίδια χρονική στιγμή, ούτε πριν, ούτε μετά την ένεση του Rapilysin. Αυτό ισχύει για όλα τα προϊόντα που περιέχουν ηπαρίνη και ακετυλοσαλικυλικό οξύ, τα οποία πρέπει να χορηγούνται πριν και μετά τη χορήγηση της ρετεπλάσης για να μειωθεί ο κίνδυνος επαναθρόμβωσης.
10. Για ασθενείς στους οποίους πρέπει να χρησιμοποιηθεί η ίδια γραμμή, αυτή η γραμμή (συμπεριλαμβανομένης της Υ-γραμμής) πρέπει να ξεπλυθεί σχολαστικά με 0,9% χλωριούχο νάτριο ή 5% διάλυμα γλυκόζης πριν και μετά την ένεση με Rapilysin.