

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RAPILYSIN 10 U I.V. Enjeksiyon İçin Steril Liyofilize Toz İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde :

Liyofilize toz içeren 1 flakon 10 U (17.4 mg) reteplaz içerir.

Yardımcı maddeler:

Dipotasyum hidrojen fosfat 131.0 mg/flakon
Sukroz 350.0 mg/flakon

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Liyofilize toz içeren flakon ve çözücüsü

Beyaz liyofilize toz ve çözücüsü de berrak renksiz sıvı şeklinde görülür.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik Endikasyonlar

- RAPILYSIN, erişkinlerde inatçı ST yükselmesi veya yakın zamanlı sol dal bloğu ile miyokard infarktüsünden şüphelenilen olgularda, akut miyokard infarktüsü başlangıcından sonraki 12 saat içinde, trombolitik tedavi için ve
- Hemodinamik instabilite ile birlikte olan akut masif akciğer embolisinin trombolitik tedavisi için endikedir.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi

RAPILYSIN tedavisine Akut Miyokard İnfarktüsü belirtileri başladıktan hemen sonra başlanmalıdır.

RAPILYSIN, 10 U'lık intravenöz bolus doz uygulamasını takiben 30 dakika sonra ikinci bir 10 U'lık bolus şeklinde uygulanır (çifte bolus). Bu uygulama Akut Myokard İnfarktüsü ve Hemodinamik instabilite ile birlikte olan akut masif akciğer embolisinin tedavisi için standarttır. Pozoloji kilodan bağımsızdır ve doz hesaplanması gerektirmez.

Her bolus 2 dakikayı geçmeyecek süre içinde yavaş intravenöz enjeksiyonla uygulanır. Yanlışlıkla damar dışına çıkmamasına dikkat edilmelidir.

RAPILYSIN uygulanmadan önce ve sonra, retromboz riskinin azaltılması amacı ile heparin ve asetilsalisilik asit de uygulanmalıdır.

Heparin dozu: Heparin ve asetilsalisilik asit yeniden tromboz riskini azaltmak için RAPILYSIN'den önce ve daha sonra uygulanmalıdır. Heparinin tavsiye edilen dozu,

RAPILYSIN tedavisinden önce bolus enjeksiyon olarak verilen 5000 IU Heparine ek olarak ikinci RAPILYSIN bolusundan sonra her saatte 1000 IU Heparin infüzyonu şeklindedir. Heparin aPTT değerlerini normalin 1.5-2 katı düzeyinde tutmak için en az 24 saat süreyle, tercihen 48 -72 saat uygulanmalıdır.

Asetilsalisilikasit dozu: Trombolizden önceki ilk asetilsalisilik asit dozu en az 250 mg (250-350 mg) olmalıdır; daha sonra hasta taburcu olana kadar günde en az 75-150 mg ile devam edilir.

Uygulama şekli:

RAPILYSIN trombolitik tedavi uygulamasında ve bu uygulamayı izleyecek yöntemleri kullanmada deneyimli doktorlar tarafından uygulanmalıdır.

RAPILYSIN etkin maddesi Reteplaz, şişe içerisinde dondurularak kurutulmuş madde olarak bulunur. Liyofilize edilmiş madde, şırınganın içeriğiyle karıştırılarak hazırlanır.

RAPILYSIN tercihen sadece RAPILYSIN enjeksiyonu amacıyla açılmış bir damar yolundan verilmelidir. RAPILYSIN için ayrılmış damar yolundan ne RAPILYSIN enjeksiyonu ile aynı anda, ne daha önce ve ne de daha sonra başka hiçbir ilaç verilmemelidir. Bu, retromboz riskini azaltmak için RAPILYSIN uygulamasından önce ve sonra verilmesi gereken heparin ve asetil salisilik asit de dahil olmak üzere, tüm ürünler için geçerlidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Klinik bilgi mevcut değildir

Karaciğer yetmezliği:

Klinik bilgi mevcut değildir

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda RAPILYSIN'in etkinliği ve güvenliğiyle ilgili kanıtlar yoktur. Çocukların bu ilaçla tedavi edilmesi önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Doz değişikliğine gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

RAPILYSIN, aktif maddeye veya içeriğindeki maddelerden herhangi birine karşı (örneğin polisorbata 80 gibi) bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Trombolitik tedavi kanama riskini artırdığından RAPILYSIN şu durumlarda kontrendikedir:

- Bilinen hemorajik diyatez
- Aynı anda oral antikoagülanlarla (örn: varfarin sodyum) tedavi edilen hastalar
- İntrakranial neoplazm, arteriyovenöz malformasyon veya anevrizma
- Kanama riski artmış olan neoplazm
- Serebrovasküler atak öyküsü
- Son zamanlarda (<10 gün) uzun süreli ve zorlu dış kalp masajı
- Ciddi, kontrol edilemeyen hipertansiyon
- Aktif peptik ülser

- Portal hipertansiyon (özofagus varisleri)
- Ağır karaciğer veya böbrek işlev bozukluğu
- Akut pankreatit, perikardit, bakteriyel endokardit
- Diyabetik hemorajik retinopati veya diğer hemorajik oftalmik hastalıklar
- Ağır kanama, büyük travma ya da büyük ameliyat (koroner arter bypass grefti, intrakranial veya omurga ameliyatı veya travması), doğum, organ biyopsisi, kompres edilemeyen damarlara girişten sonraki üç ay

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

RAPILYSIN tedavisi uygulanması düşünülen her hasta dikkatle incelenmelidir (*Bkz. Bölüm 4.2*).

Kanama

RAPILYSIN tedavisi sırasında karşılaşılan en yaygın komplikasyon kanamadır. Aşağıdaki durumlarda RAPILYSIN tedavisiyle ilişkili riskler artabilir ve beklenen faydalarla karşılaştırma yapılması gerekebilir:

- Serebrovasküler hastalık
- Başlangıçtaki sistolik kan basıncının 160 mm Hg'den daha yüksek olması
- Son zamanlardaki gastrointestinal veya genitoüriner kanama (10 gün içinde)
- Sol kalpte trombus olasılığı artışı (atriyal fibrilasyonla beraber mitral stenoz)
- Ciddi enfeksiyon olan bölgelerde septik tromboflebit veya oklüzyonlu arteriyovenöz kanül
- 75 yaş üzerindeki hastalar
- Kanamanın belirgin bir tehlike oluşturabileceği veya yerleşiminden ötürü özellikle güçlük çıkarabilecek herhangi bir durum.

Aynı anda heparin antikoagülasyon tedavisinin uygulanması kanamaya katkıda bulunabilir. RAPILYSIN tedavisi sırasında fibrin parçalandığından damara girilen en son yerde kanama olabilir. O nedenle trombolitik tedavi, kanama olasılığı olan tüm bölgelere büyük dikkat gösterilmesini gerektirir (kateter sokulan yerler, artere ve vene girilen yerler, kesim yerleri ve iğnenin girdiği yerler).

RAPILYSIN tedavisi sırasında hastaya rijit kateter sokulması, intramüsküler (kas içi) enjeksiyon yapılması ve hastaya gereksiz işlem yapılması önlenmelidir.

Hemostazı etkileyen heparin yanısıra, düşük molekül ağırlıklı heparinler, heparinoidler, oral antikoagülanlar ve dipridamol, tiklopidin, klopidogrel veya glikoprotein IIb/IIIa antagonistleri gibi aspirin dışındaki antiplatelet ajanlar ile birlikte kullanımına da dikkat edilmesi gerekir.

Özellikle serebral hemoraji gibi ciddi bir kanama olduğunda, aynı anda uygulanan heparin tedavisine hemen son verilmelidir. Ayrıca, uygulamadan önce şiddetli kanama olması halinde ikinci RAPILYSIN bolusu verilmemelidir. Ancak genelde reteplazın yarı-ömrünün kısa olması nedeniyle koagülasyon faktörlerinin eklenmesi gerekmez. Kanamalı hastaların çoğuna trombolitik ve antikoagülan tedavi kesilerek, volüm replasmanı yapılır ve damara elle basınç uygulayarak müdahale edilebilir. Kanama başladıktan sonraki 4 saat içinde heparin uygulanmışsa, protamin düşünülmelidir. Bu konservatif önlemlere yanıt vermeyen hastalarda transfüzyon ürünlerinin tedbirli biçimde kullanılması endikedir. Kriyopresipitat, fibrinojen, taze dondurulmuş plazma ve trombositler her uygulamadan sonra tekrar klinik ve laboratuvar incelemesi yapılarak verilmelidir. Kriyopresipitat veya fibrinojen infüzyonunda arzu edilen hedef fibrinojen düzeyi 1g/L'dir.

Şu anda, trombolitik tedaviden önce diyastolik kan basıncı 100 mm Hg'den yüksek olan hastalarda RAPILYSIN ile ilgili yeterli veri yoktur.

Aritmiler

Koroner tromboliz, reperfüzyon ile ilişkili aritmilere yol açabilir. RAPILYSIN uygulaması sırasında bradikardi ve/veya ventriküler taşiaritmiler (ventriküler taşikardi veya fibrilasyon) için antiaritmik tedavi uygulanması gerekir.

Kolesterol embolizasyonu

Trombolitik ajanlarla tedavi edilen hastalarda, kolesterol embolizasyonu nadiren rapor edilmiştir ve gerçek oran bilinmemektedir. Öldürücü olabilen bu ciddi durum, ayrıca invaziv vasküler prosedürler (örn. Kalp kateterizasyonu, anjiyografi, vasküler cerrahi müdahale) ve/veya antikoagülan tedavi ile ilişkilendirilmektedir. Kolesterol embolizasyonunu klinik olarak belirleyen özellikler şunlardır; ciltte benekler, "mor ayak" sendromu, akut böbrek yetmezliği, kangrenli parmaklar, hipertansiyon, pankreatit, miyokard infarktüsü, serebral infarktüs, omurilik infarktüsü, retinal arter tıkanıklığı, barsak infarktüsü ve rabdomiyoliz.

Yeniden uygulama

Şu anda RAPILYSIN'in tekrarlayıcı uygulanmasıyla ilgili veri olmadığından, yeniden uygulama önerilmez. Ancak reteplaz molekülüne özgü monoklonal antikör olduğu gözlenmemiştir.

Anaflaktoid reaksiyon gelişirse enjeksiyona hemen son verilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

Her bir flakon 1 mmol 131 mg dipotasyum hidrojen fosfat ihtiva eder. Bu durum, böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalar ya da kontrollü potasyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Her bir flakon sukroz içermektedir. Ancak kullanım yolu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

RAPILYSIN ile AMİ hastalarında, sıklıkla uygulanan ilaçlar arasında hiçbir formal etkileşim çalışması yapılmamıştır. Klinik çalışmaların geriye dönük analizleri, akut miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda RAPILYSIN ile beraber verilen ilaçlarla ilgili herhangi bir etkileşim olduğunu göstermemiştir. Heparin, K vitamini antagonistleri ve trombosit işlevini etkileyen ilaçlar (asetilsalisilik asit, dipiridamol ve absiksimab), RAPILYSIN tedavisi sırasında veya daha sonra uygulanırsa kanama riskini artırabilir (*Bkz. Dozaj ve Uygulama Yöntemi*).

Özellikle plazma fibrinojen düzeyinin düşük olduğu dönemlerde (AMİ'ye yönelik fibrinolitik tedavisinden sonra yaklaşık 2 gün kadar) bu etkiye dikkat edilmelidir.

İlaç geçimsizlikleri için bakınız Bölüm 4.2

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Hiç bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

18 yaşın altında kullanımına ilişkin veri yoktur ve ek etkileşim verileri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebe kadınlarda RAPILYSIN ile ilgili hiçbir deneyim yoktur.

Gebelik dönemi

RAPILYSIN'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik veya embriyonal/fetal gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Hayat kurtaran durumlar dışında gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

RAPILYSIN'in anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Anne, trombolitik tedaviden sonraki ilk 24 saat içinde bebeğe süt vermemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Retep plaz ile insanlarda pre- ve postnatal toksisite çalışmaları yapılmamıştır. (Preklinik çalışmalar için bakınız 5.3)

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bu ilaç hastane ortamında kullanıldığı için araç ve makine kullanımına etkisi söz konusu değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler (sıklık ve şiddet)

RAPILYSIN ile en sık bildirilen advers etki kanamadır.

Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); Yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); Seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); Çok seyrek ($< 1/10,000$); Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Enjeksiyon bölgesinde hemoraji (örn: hematom)

Yaygın: Gastrointestinal hemoraji (hematemez, melena), gingival veya genitoüriner kanama

Yaygın olmayan: Hemoperikardiyum, retroperitonel kanama, serebral hemoraji, epitaksis, hemoptizi, gözde hemoraji ve ekimoz

(RAPILYSIN ile sağlanan trombolizden önce sistolik kan basıncının 160 mm Hg'nin üzerinde olması serebral kanama riskinde artışla ilişkilidir.)

Intrakraniyal kanama ve ölümcül intrakraniyal kanama riski, ilerleyen yaşla birlikte artar.

Kan transfüzyonları nadiren gerekli olur. İnme (intrakraniyal kanama dahil) ve diğer ciddi kanama ataklarından birini geçirmiş hastalarda ölüm ya da kalıcı sakatlık yaygın olarak görülen bir durumdur.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (örn alerjik reaksiyonlar)

Çok seyrek: Ciddi anaflaksi/anaflaktoid reaksiyon

(Eldeki kanıtlar bu aşırı duyarlılık reaksiyonlarının antikor kaynaklı bir kökene bağlı olduğunu göstermemektedir.)

Psikiyatrik hastalıkları

Çok seyrek: Depresyon, psikoz.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Serebral hemoraji

Çok seyrek: Epilepsi nöbeti, konvülsiyon, afazi, konuşma bozukluğu, deliryum, akut beyin sendromu, ajitasyon, konfüzyon, (İskemik ya da hemorajik serebrovasküler olaylar yardımcı ya da alta yatan durumlar olabilirler),

Kardiyak hastalıklar

Çok yaygın: Tekrarlayan iskemi/angina, hipotansiyon ve kalp yetmezliği/pulmoner ödem.

Yaygın: Aritmiler (örn. AV blok, atrial fibrilasyon/flutter, ventriküler taşikardi/fibrilasyon, elektromekanik dissosiasyon (EMD), kardiyak arest, kardiyojenik şok, infarktüsün tekrarı.

Yaygın olmayan: Mitral regürjitasyon, pulmoner embolizm, diğer sistolik embolizmler/serebral embolizm ve ventriküler septal defekt.

Bu kardiyovasküler olaylar yaşamı tehdit eden nitelikte olabilir ve ölüme yol açabilir.

Bu olaylar diğer trombolitik ajanlarla olduğu gibi, miyokard infarktüsü ve/veya trombolitik uygulamanın sekeli olarak bildirilmiştir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Çok yaygın: Enjeksiyon bölgesinde kanama, yanma hissi gibi lokal reaksiyonlar,

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Bildirilmemiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı doz durumunda fibrinojenin ve diğer kan pıhtılaşma elemanlarının (pıhtılaşma faktörü V) azalacağı ve sonradan kanama riski olabileceği beklenmelidir

Doz aşımı tedavisi için Bkz: Bölüm 4.4, (Özel kullanım uyarıları ve önlemleri; kanama olursa alınacak tedbirler kısmı).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antitrombotik ajan

ATC kodu: B01AD07

Reteplaz endojen plazminojenin plazmine dönüşümünü katalizleyen bir rekombinant plazminojen aktivatörüdür. Bu plazminojenoliz öncelikle fibrin varlığında oluşur. Bunun sonucunda plazmin, fibrinojen ve trombus matriksinin bir bileşeni olan fibrini parçalayarak trombolitik etkisini göstermiş olur.

RAPILYSIN (10 + 10 U) doza bağlı olarak plazma fibrinojen düzeylerini yaklaşık % 60-80 oranında düşürür. Fibrinojen düzeyi 2 gün içinde normale döner. Daha sonra diğer plazminojen aktivatörlerinde olduğu gibi fibrinojen düzeylerinin 9 gün içinde maksimuma ulaştığı ve 18 güne kadar yüksek kaldığı rebound fenomeni oluşur.

Plazminojenin ve α 2-antiplazminin plazma düzeylerinde gerçekleştirdikleri azalma 1-3 gün içinde normale döner. Pıhtılaşma faktörü V, pıhtılaşma faktörü VIII, α 2-makroglobulin ve C1-esteraz inhibitörü sadece çok hafif azalır ve 1-2 gün içinde normal düzeye döner. Plazminojen aktivatör inhibitörü 1'in (PAI-1) aktivitesi sıfıra kadar inebilir ancak rebound fenomeni göstererek iki saat içinde hızla normale döner. Protrombin aktivasyon fragmanı 1 düzeyleri ve trombin-antitrombin III kompleksleri tromboliz sırasında artar ve bu, klinik durumla ilişkisi bilinmeyen bir trombin üretimi olduğunu gösterir.

Geniş bir mukayeseli mortalite çalışmasında (INJECT) incelenen yaklaşık 6000 hastada, reteplazın kalp yetmezliği insidansını anlamlı şekilde azalttığı (sekonder etkinlik kriteri) ve mortaliteyi azaltmak açısından (primer etkinlik kriteri) streptokinaz ile karşılaştırıldığında en az streptokinaz kadar etkili olduğu gösterilmiştir.

Primer olarak koroner arter patentliğini araştıran iki klinik çalışmada (RAPID I ve II), reteplaz alteplaz ile kıyaslandığında (3 saatlik ve hızlandırılmış doz rejimi) daha yüksek erken patentlik oranlarına (primer etkinlik kriteri) ve daha düşük kalp yetmezliği oranlarına (sekonder etkinlik kriteri) sahip oldukları gösterilmiştir.

Yaklaşık 15 000 hastanın araştırıldığı reteplaz ve hızlandırılmış doz rejimi ile alteplaz arasında kıyaslanmanın yapıldığı GUSTO III çalışmasında (2:1 randomizasyon reteplaz:alteplaz) 30-günlük mortalite şeklindeki primer sonlanım noktasında (reteplaz %7.47, alteplaz %7.23, $p=0.61$ veya kombine birleşik sonlanım noktası olan 30-günlük mortalite ve ölümcül olmayan, sakat bırakıcı inme açısından da (reteplaz: %7.89 ve alteplaz %7.88, $p=0.99$) anlamlı bir fark söz konusu değildir. Genel inme oranları, reteplaz için %1.64 ve alteplaz için %1.79'dur. Reteplaz grubunda bu inmelerin %49.4'ü fatal ve %2.1'i sakat bırakıcıdır. Alteplaz grubunda % 33.0'ü fatal ve %39.8'i sakat bırakıcıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Parenteral uygulamada emilim tamdır.

Dağılım:

Akut miyokard infarktüsü geçirmiş hastalara 10 +10 U bolus enjeksiyonu yapıldıktan sonra reteplaz antijeninin plazmadaki yarı-ömrü ($t_{1/2} \alpha$) 18 ± 5 dakika, terminal eliminasyon yarı-ömrü ($t_{1/2} \beta$) 5.5 saat \pm 12.5 dakika ve klerens hızı dakikada 121 ± 25 ml'dir. Reteplaz aktivitesinin plazmadan temizlenme hızı 283 ± 101 ml/dakika; dominant yarı-ömrü ($t_{1/2} \alpha$) 14.6 ± 6.7 dakika ve terminal eliminasyon yarı-ömrü ($t_{1/2} \beta$) 1.6 saat \pm 39 dakikadır.

İnsan plazma örneklerinde yapılan *invitro* çalışmalarda, C1-inaktivatör, α 2-antiplazmin ve α 2-antitripsin'in plazmada reteplaz inaktivasyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Reteplazın

inaktivasyonunda inhibitörlerin relatif katkısı şöyledir: C1-inaktivatör > α2-antiplazmin > α2-antitripsin.

Biyotransformasyon

Sıçanlarda yapılan çalışmalar, böbrek ve karaciğerin uptake ve lizozomal degradasyonun ana organları olduğunu göstermiştir.

Eliminasyon:

İdrarda ancak immunolojik yöntemle saptanabilecek miktarda reteplaz kalmıştır. İnsanlarda reteplazın başlıca eliminasyon yollarıyla ilgili kesin veri yoktur.

Sıçanlardaki deneyler, karaciğer ve böbreğin, aktif uptake'in ve lizozom degradasyonunun gerçekleştirildiği ana organlar olduğuna işaret etmektedir.

Sağlıklı gönüllülere göre akut myokard infarktüsü geçiren hastalarda reteplaz yarılanma ömrü artmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Miyokard infarktüsü ile beraber ciddi karaciğer ve renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda yarılanma ömrünün daha da uzadığı göz ardı edilemez, ancak bu tip hastalarda reteplazın farmakokinetiğini gösteren klinik bilgi mevcut değildir. Böbrek fonksiyonlardaki hafif bozukluklar reteplazın farmakokinetik özelliklerini etkilemez.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçan, tavşan ve maymunlarda akut toksisite çalışmaları ve sıçan, köpek ve maymunlarda subakut toksisite çalışmaları yapılmıştır. Sıçan ve tavşanlara uygulanan tek ve yüksek dozda reteplazdan sonraki en baskın akut belirti, enjeksiyondan hemen sonra yaşanan geçici apatidir. Sinomolgus maymunlarda sedatif etki hafif apati ile bilinçsizlik haline kadar değişmektedir; bu değişiklikler kan basıncında doza bağlı, geri dönüşlü düşüşten kaynaklanmaktadır. Enjeksiyon bölgesinde lokal hemoraji artmıştır.

Subakut toksisite çalışmalarında beklenmeyen hiçbir advers etki görülmemiştir. Köpeklerde insan peptid reteplazının tekrar dozları bağışksal-allerjik reaksiyonlara yol açmıştır. Reteplazın genotoksisitesi *in vitro* ve *in vivo* olarak farklı genetik son noktaların kullanıldığı bir dizi testle dışlanmıştır.

Sıçanlarda (doğurganlık ve doğurma fazı dahil embriyo-fötotoksisite çalışmaları) ve tavşanlarda (embriyo-fötotoksisite, sadece doz-aralığı bulguları) üreme toksisite çalışmaları yapılmıştır. Sıçanlarda, reteplaz'ın farmakolojik etkilerine karşı duyarsız türlerde, doğurganlık, embriyo-föetal gelişim ve döl üzerinde istenmeyen etkiler gösterilmemiştir. Tavşanlarda, muhtemelen uzamış hemostaza bağlı vajinal kanama ve abortus bildirilmiş, ancak föetal anomali görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Flakon:

Traneksamik asit

Dipotasyum hidrojen fosfat

Fosforik asit
Sukroz
Polisorbat 80
Çözücü:
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, heparin ve/veya asetilsalisilik asit ile karıştırılmamalıdır. Diğer tıbbi ürünler ile geçimlilik çalışmaları gerçekleştirilmediği için RAPILYSIN diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

RAPILYSIN 10 U İ.V. Enjeksiyon İçin Steril Liyofilize Toz İçeren Flakon'un raf ömrü 3 yıldır.

Belirtilen şekilde hazırlanan çözelti hemen kullanılmalıdır.

Hazırlandıktan sonraki raf ömrü:

Kimyasal ve fiziksel açıdan RAPILYSIN'in kullanım esnasındaki stabilitesi enjeksiyonluk su ile sulandırıldıktan sonra 2°C -30°C'de 8 saat boyunca gösterilmiştir. Mikrobiyolojik açıdan ürünün derhal kullanılması gereklidir. Hemen kullanılmadığı durumlarda, kullanım esnasındaki saklama süresi ve koşulları ile ilgili sorumluluk kullanıcıya aittir.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C' nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Liyofilize tozu ışıktan korumak için flakonları ambalajında saklayınız.

Kuru ortamda saklanmalıdır.

Belirtilen şekilde hazırlanan çözelti hemen kullanılmalıdır.

Uygulamadan önce renk değişikliği ve partikül oluşumu açısından gözlenmelidir.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Her RAPILYSIN 10 U İ.V. Enjeksiyon İçin Steril Liyofilize Toz İçeren Flakon ambalajında; liyofilize toz içeren plastik kapaklı iki adet şeffaf flakon, 10 mL çözücü içeren tek kullanımlık iki adet şırınga, iki adet kullanıma hazırlama aleti ve iki iğne (19 G) bulunur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

RAPILYSIN'in hazırlanması ve uygulanması, eğitilmiş personel tarafından yapılmalıdır.

İşlem boyunca aseptik teknik kullanılmalıdır.

1. RAPILYSIN flakonundaki koruyucu kapağı çıkarınız ve kauçuk tıpayı alkolle temizleyiniz.
2. Sulandırma adaptörünün bulunduğu ambalajı açıp, sulandırma adaptöründeki her iki (alt ve üstteki) koruyucu kapağı çıkarınız.
3. Koruyucu kapağı çıkardıktan sonra sulandırma adaptörünün sivri ucunu RAPILYSIN flakonunun kauçuk tıpasından içeri sokunuz.
4. 10 mL'lik enjektörü ambalajından çıkarınız. Enjektörün ucundaki kapağı çıkararak enjektörü sulandırma adaptörüne takınız ve 10 mL'lik çözücü RAPILYSIN flakonuna aktarınız.
5. Sulandırma adaptörü ve enjektör flakona takılı iken flakonu hafifçe çevirerek RAPILYSIN tozu çözünüz. ÇALKALAMAYINIZ. Sulandırılmış ilaç, berrak ve renksiz bir çözelti halini alacaktır. Çözelti berrak veya renksiz değilse atılmalıdır.

6. Enjektöre tekrar 10 mL RAPILYSIN çözeltisini çekiniz. Fazla dolum nedeniyle flakonda küçük miktarda çözelti kalabilir.
7. Enjektörü sulandırma adaptöründen çıkartınız ve kullanım şekline göre eğer gerekli ise ambalajda bulunan steril iğneyi enjektöre takınız. Doz intravenöz uygulama için artık hazırdır.
8. Heparin ve RAPILYSIN çözelti içerisinde karıştırıldıklarında geçimsizdirler. Diğer geçimsizlikler de mevcut olabilir. Enjeksiyon çözeltisine başka bir ilaç eklenmemelidir.
9. RAPILYSIN uygulaması için ayrılan damar yolundan RAPILYSIN uygulamasından önce veya sonra veya aynı anda başka bir ilaç kesinlikle uygulanmamalıdır. Bu uyarı re-tromboz riskini azaltmak için reteplaz uygulamasından önce veya sonra uygulanan heparin ve asetil salisilik asit dahil tüm ilaçlar için geçerlidir.
10. Aynı damar yolunun kullanılması gereken hastalarda, bu damar yolu (Y-bağlantı dahil olmak üzere) RAPILYSIN enjeksiyonundan önce ve sonra %0.9 sodyum klorür çözeltisi veya %5 dekstroz çözeltisi ile iyice yıkanmalıdır.

Tekrarlayan kullanımı

Henüz tekrarlayan RAPILYSIN kullanımına (yeniden uygulanması) ilişkin deneyim mevcut değildir. Bu nedenle tekrarlı kullanımı önerilmemektedir. Reteplaz molekülüne karşı antikor oluşumu görülmemiştir.

RAPILYSIN de dahil olmak üzere bazı önceden doldurulmuş enjektörlerin bazı iğnesiz bağlantılar ile uyumsuzluğu bildirilmiştir. Bu nedenle, cam enjektör ve intravenöz girişin uyumluluğu, kullanımdan önce garanti edilmelidir. Uyumsuzluk varsa, bir adaptör kullanılabilir ve uygulamadan hemen sonra cam şırınga ile birlikte çıkarılır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ACTAVIS İLAÇLARI A.Ş.
Gültepe Mah. Harman Cad. Ali Kaya Sok.
Polat İş Merkezi No:2 B Blok Kat:1-7-8
Levent-İSTANBUL
Tel: 0212 316 67 00
Faks:0212 264 42 68

8. RUHSAT NUMARASI 126/30

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ İlk ruhsat tarihi : 05.12.2008 Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ