

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

Приложение към  
разрешение за употреба № 11-6227/24.10.02

Пр. № 12/15.10.02

ПРОДУКТ *РХ07БМ-В*1. **НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Rapilysin 10 U powder and solvent for solution for injection  
Рапилизин 10 U прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. **КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

1 флакон съдържа 0.56 g прах за инжекционен разтвор с 10 U reteplase (INN).

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 10 ml вода за инжекции.

Мощността на reteplase се изразява в единици (U), като се използва стандартно вещество, което е специфично за reteplase, и не може да се сравнява с единиците, използвани за други тромболитични средства.

За помощните вещества виж б.1.

3. **ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

4. **КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1. **Терапевтични показания**

Rapilysin е показан за тромболитична терапия на подозиран остър миокарден инфаркт (ОМИ) с персистиращо ST повишение или пресен ляв бедрен блок до 12 часа след появата на симптоми на ОМИ.

4.2. **Дозировка и метод на приложение**

Лечението с reteplase трябва да започне колкото е възможно по-рано след появата на симптомите на ОМИ.

Reteplase представлява лиофилизирано вещество във флакони. Лиофилизатът се разтваря в съдържанието на приложената спринцовка (виж раздел 6.6. Инструкции за употреба и работа с продукта).

Приготвеният инжекционен разтвор трябва да се използва веднага. След разтварянето е необходимо разтворът да се инспектира визуално. Трябва да се инжектират само бистри, безцветни разтвори. Ако разтворът не е бистър и безцветен, той трябва да се изхвърли.



**Хепарин и Rapilysin са несъвместими, когато се комбинират в разтвор.** Може да съществуват и други несъвместимости. Не трябва да се добавя друго лекарство към инжекционния разтвор (виж по-долу и 6.2. Несъвместимости). За предпочитане е Rapilysin да се инжектира през интравенозна система, предназначена единствено за инжектиране на Rapilysin. Други лекарства не трябва да се инжектират през системата, запазена за Rapilysin, както по същото време, така и преди и след инжектирането на Rapilysin. Това се отнася за всички продукти, включително хепарин и ацетилсалицилова киселина, които трябва да се прилагат преди и след приложението на reteplase, за да се намали рискът от повторна тромбоза.

При пациентите, при които се налага да се използва същата система, тя (включително и Y-образна система) трябва да се промие щателно с 0.9% натриев хлорид или 5% разтвор на декстроза преди и след инжектирането на Rapilysin.

### **Дозировка на Rapilysin**

Rapilysin се прилага като 10 U болус доза, последвана от втора 10 U болус доза след 30 минути (двойна болусна инжекция).

Всяка болус доза се инжектира бавно венозно, за около 2 минути. Трябва да се уверите, че инжекцията не се поставя по погрешка паравенозно.

**Хепарин и ацетилсалицилова киселина** трябва да се инжектират преди и след приложението на Rapilysin, за да се намали рискът от повторна тромбоза.

### **Дозировка на хепарин**

Препоръчаната доза хепарин е 5000 I.U., приложена като болусна инжекция преди лечението с reteplase, последвана от инфузия на 1000 I.U. на час след втората болусна инжекция reteplase. Хепарин трябва да се прилага поне 24 часа, за предпочитане 48 - 72 часа, като целта е да се поддържат стойности на aPTT 1.5 до 2 пъти по-високи от нормалните.

### **Дозировка на ацетилсалицилова киселина**

Началната доза ацетилсалицилова киселина преди тромболизата трябва да бъде не по-малка от 250 mg (250-350 mg), последвани от 75-150 mg дневно поне до изписването.

### **4.3. Противопоказания**

Rapilysin е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към лекарственото вещество (reteplase), към полисорбат 80 или някоя друга съставка.

Тъй като при тромболитично лечение се повишава рискът от кървене, reteplase е противопоказана при следните ситуации:



- данни за хеморагична диатеза
- пациенти, провеждащи едновременно лечение с перорални антикоагуланти (напр. warfarin sodium)
- вътречерепна неоплазма, артериовенозна малформация или аневризма
- неоплазма с повишен риск от кървене
- анамнестични данни за мозъчно-съдов инцидент
- скорошен (до 10 дни) продължителен и интензивен външен сърдечен масаж
- тежка неконтролирана хипертония
- активна пептична язва
- портална хипертония (варици на хранопровода)
- тежко чернодробно или бъбречно увреждане
- остър панкреатит, перикардит, бактериален ендокардит
- диабетна хеморагична ретинопатия или друго хеморагично офталмологично състояние
- до 3 месеца след масивен кръвоизлив, тежка травма или голяма операция (напр. байпас на коронарна артерия, вътречерепна или интраспинална хирургия или травма), раждане, органна биопсия, предшестваща пункция на кръвоносни съдове, които не могат да се компресират.

#### 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Reteplase трябва да се прилага само от лекари, които имат опит в провеждане на тромболитично лечение в отделения, които разполагат с възможности за откриване на необходимостта от такова лечение.

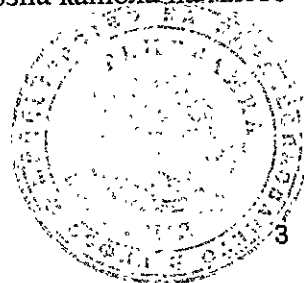
Всеки пациент, при който се обмисля лечение с reteplase, трябва да бъде подложен на внимателна преценка.

За информация относно несъвместимостите на продукта виж раздел 4.2.

#### Кървене

Най-честото усложнение при лечение с reteplase е кървенето. При следните състояния рискът от лечение с reteplase може да се увеличи и поради това трябва да се съпостави с очакваната полза от лечението:

- мозъчно-съдова болест
- систолично артериално налягане в началото над 160 mm Hg
- скорошно кървене от стомашно-чревния или пикочо-половия тракт (в предхождащите 10 дни)
- голяма вероятност от тромбоза на лявата половина на сърцето, напр. митрална стеноза с предсърдно трептене
- септичен тромбофлебит или запушена артериовенозна канюла на място с тежка инфекция
- възраст над 75 години



- всяко друго състояние, при което кръвенето представлява значителна опасност или то би било трудно за овладяване поради локализацията си.

Едновременното лечение с хепаринови антикоагуланти може допълнително да допринесе за кръвенето. Тъй като при лечение с reteplase се лизира фибрина, може да се появи кръвене от скорошни убождания. Поради това тромболитичното лечение изисква голямо внимание към всички възможни места на кръвене (включително местата на поставяне на катетри, местата на артериална и венозна пункция, порязвания и места на пунктиране с игла). По време на лечение с reteplase трябва да се избягва употребата на ригидни катетри, както и интрамускулни инжекции и манипулации, които не са от жизнена необходимост за пациента.

При настъпване на тежък кръвоизлив, особено мозъчен кръвоизлив, едновременното приложение на хепарин трябва незабавно да се спре. Освен това не трябва да се прави втората болус инжекция с reteplase, ако се появи тежко кръвене преди приложението ѝ. Обикновено обаче не се налага заместващо лечение с фактори на кръвосъсирването, тъй като времето на полуелиминиране на reteplase е относително кратко. При повечето от пациентите кръвенето може да се овладее като се прекрати лечението с тромболитични средства или с антикоагуланти и се проведе заместващо лечение с течности и ръчно притискане на засегнатите съдове. Ако до 4 часа от появата на кръвенето е бил прилаган хепарин, може да се обмисли прилагането на протамин. При пациенти, които не отговорят на тези консервативни мерки, може да се приложат внимателно трансфузионни продукти. Трябва да се има предвид прилагането на криопреципитат, фибриноген, прясно замразена плазма и тромбоцити, като след всяко приложение трябва да се прави клинична и лабораторна оценка на състоянието. При инфузия на фибриноген или криопреципитат е желателно да се поддържа ниво на фибриноген от 1 g/l.

Понастоящем няма достатъчно данни за приложение на reteplase при пациенти с диастолично налягане над 100 mm Hg преди началото на тромболитичното лечение.

### **Аритмии**

Коронарната тромболиза може да стане причина за поява на аритмии, свързани с реперфузия. Поради това се препоръчва при прилагане на reteplase да има готовност за прилагане на антиаритмични средства в случай на брадикардия и/или камерни тахиаритмии (напр. вентрикуларна тахикардия или трептене).

### **Повторно прилагане**

Тъй като до момента няма опит с повторно прилагане на reteplase, то не се препоръчва. Не е наблюдавано обаче образуване на антитела срещу молекулата на reteplase.

Ако се развие анафилактична реакция, инжектирането трябва незабавно да се преустанови и да се проведе подходящо лечение.

### **Приложение в детска възраст**



Безвредността и ефективността на reteplase в детска възраст не са установени. Не се препоръчва прилагане на reteplase при деца.

#### 4.5. Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални клинични проучвания върху взаимодействието на reteplase с други често прилагани при пациенти с ОМИ медикаменти. Ретроспективният анализ на клинични изпитвания не разкрива наличие на клинично значими взаимодействия с лекарства, прилагани обикновено едновременно с reteplase при пациенти с остър миокарден инфаркт. Хепарин, антагонисти на витамин К и лекарства, които променят тромбоцитната функция (като ацетилсалицилова киселина и dipyridamole и abciximab) могат да повишат риска от кръвене, ако се прилагат преди, по време или след лечение с reteplase.

Трябва да се обърне внимание на този ефект, особено в периоди на ниско плазмено съдържание на фибриноген (до около 2 дни след фибринолитично лечение при ОМИ).

За информация относно несъвместимостите на продукта виж раздел 4.2.

#### 4.6. Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни от приложението на reteplase при бременни жени. Проучванията върху животни са показали репродуктивна токсичност (виж 5.3.). Потенциалният риск за човека е неизвестен.

Rapilysin 10 U не трябва да се използва по време на бременност освен при категорична необходимост, напр. при живото-застрашаващи ситуации.

Не е известно дали reteplase се екскретира в кърмата. В първите 24 часа след прилагане на тромболитично лечение кърмата трябва да се изхвърля.

#### 4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не е приложимо.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

##### *Споразумение за честотата на MedDRA*

Много чести	> 1/10
Чести	> 1/100, < 1/10
Не чести	> 1/1000, < 1/100
Редки	> 1/10000, < 1/1000
Много редки	> 1/10000 (включително отделни съобщения)

##### **Нарушения на имунната система**

- не чести: реакции на свръхчувствителност (напр. алергични реакции)



- отделни съобщения: сериозни анафилактични/анафилактоидни реакции

Наличните данни за reteplase не показват антитяло-медиран произход на тези реакции на свръхчувствителност.

### **Психиатрични нарушения**

- отделни съобщения: делир, остър мозъчен синдром, ажитация, объркване, депресия и психоза.

Исхемични или хеморагични мозъчно-съдови събития може да допринасят или да определят тези състояния.

### **Нарушения на нервната система**

- не чести: наблюдаван е мозъчен кръвоизлив.

Систолично артериално налягане над 160 mm Hg преди тромболиза с reteplase е било свързано с повишен риск от церебрално кървене. Рискът от интракраниално кървене нараства с увеличаване на възрастта. Рядко се е налагало кръвопреливане. Смърт и трайно инвалидизиране са често съобщавани при пациенти, които са прекарвали инсулт (включително интракраниално кървене) и други сериозни епизоди на кървене.

- отделни съобщения: събития, свързани с нервната система (напр. епилептичен гърч, гърч, афазия, нарушения на говора, делир, остър мозъчен синдром, ажитация, объркване, депресия, психоза).

Исхемични или хеморагични мозъчно-съдови събития може да допринасят или да определят тези състояния.

### **Очни нарушения**

- не чести: наблюдаван е кръвоизлив в окото.

### **Сърдечни нарушения**

Както и при другите тромболитични средства, следните събития се съобщават като последица от миокарден инфаркт и/или приложение на тромболитици.

- много често: рецидивираща исхемия/ стенокардия и сърдечна недостатъчност / белодробен оток
- често: аритмии (напр. пълен AV-блок, камерно трептене/мъждене, камерна тахикардия/фибрилация, електромеханична дисоциация (ЕМД), сърдечен арест, кардиогенен шок и повторен инфаркт)
- не често: наблюдавани са митрална регургитация и хемоперикард.



Тези сърдечно-съдови събития могат да бъдат живото-застрашаващи и да доведат до смърт.

### **Съдови нарушения**

Както при другите тромболитични средства, следните събития се съобщават като последица от миокарден инфаркт и/или приложение на тромболитици.

- много често: хипотония
- не често: белодробен емболизъм, други системни емболизми / мозъчен емболизъм и дефект на камерния септум.

Тези сърдечно-съдови събития могат да бъдат живото-застрашаващи и да доведат до смърт.

### **Респираторни, торакални и медиастинални нарушения**

- не често: наблюдавани са епистаксис и хемоптиза

### **Стомашно-чревни нарушения**

Най-честата нежелана реакция свързана с приложението на reteplase е кръвоизлив.

- често: стомашно-чревен (напр. хематемеза, мелена), кървене от венците
- не често: ретроперитонеално кървене

### **Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

- не често: наблюдавани са екхимози.

### **Бъбречни и пикочни нарушения**

- често: наблюдавано е кървене от пикочо-половия тракт.

### **Общи нарушения и състояния на мястото на инжектирането**

Най-честата нежелана реакция, свързана с приложението на reteplase, е кръвоизлив.

- много често: на мястото на инжектиране (напр. хематом).
- много често: локална реакция на мястото на инжектирането, напр. може да се появи чувство за парене.

## **4.9. Предозиране**

При предозиране може да се очаква изчерпване на фибриногена и останалите фактори на кръвосъсирване (напр. коагулационен фактор V) с последващ риск от кървене.

За допълнителна информация виж 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки, раздел "Кървене".



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамични свойства

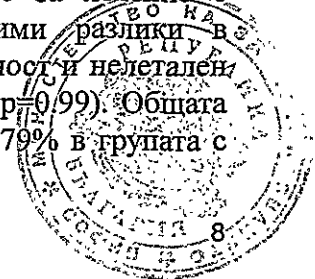
Фармакотерапевтична група: Антитромботично средство, АТС код: B01AD.

Retepase е рекомбинантен плазминогенен активатор, който катализира разцепването на ендогенния плазминоген с последващо продуциране на плазмин. Тази плазминогенолиза възниква преимуществено при наличие на фибрин. Плазминът от своя страна разгражда фибрина, който е основен компонент на матрицата на тромба и така осъществява тромболитичното си действие.

Retepase (10+10 U) дозо-зависимо намалява нивото на плазмения фибриноген с около 60-80%. Нивото на фибриногена се нормализира до 2 дни. Както и при останалите плазминогенни активатори, тогава се наблюдава rebound феномен, при който нивата на фибриноген достигат максимална стойност за 9 дни и остават повишени до 18 дни.

Понижените плазмени нива на плазминогена и  $\alpha 2$ -антиплазмина се нормализират за 1 до 3 дни. Коагулационен фактор V, кръвосъсирващ фактор VIII,  $\alpha 2$ -макроглобулин и C1-естеразен инхибитор спадат незначително и се нормализират за 1 до 2 дни. Активността на инхибиторът на плазминогенния активатор 1 (PAI-1) може да спадне до около 0, но бързо се нормализира за около 2 часа, като показва rebound феномен. Нивата на протромбин активиращ фрагмент 1 и тромбин-антитромбин III-комплексите по време на тромболиза се повишават, което показва продуциране на тромбин, но клиничното значение на този ефект не е известно.

Резултатите от едно голямо проучване върху смъртността (INJECT) при около 6000 пациента показват, че reteplase значимо намалява честотата на сърдечната недостатъчност (вторичен критерий за ефективност) и е не толкова ефективен по отношение намаляване на смъртността (първичен критерий за ефективност) в сравнение със стрептокиназа. Две други клинични проучвания, имащи за цел предимно оценката на проходимостта на коронарните артерии (RAPID I и II), показват, че прилагането на reteplase е съпроводено с по-висока честота на ранна проходимост (първичен критерий за ефективност), а също и с по-ниска честота на сърдечна недостатъчност (вторичен критерий за ефективност) в сравнение с atepase (3 часа и "ускорена" схема на приложение). Клинично проучване върху приблизително 15 000 пациенти, сравняващо reteplase с ускорена схема на приложение (GUSTO III) (2:1 рандомизиране за лечение с reteplase:ateplase) не е показало статистически значими разлики в резултатите за първичната крайна точка 30-дневна смъртност и нелетален инвалидизиращ инсулт (reteplase: 7.89%, atepase: 7.88%,  $p=0.99$ ). Общата честота на инсулт е била 1.64% в групата с reteplase и 1.79% в групата с





ateplase. В групата с atepalase 33.0% от инсултите са имали летален изход и 39.8% са били инвалидизиращи.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

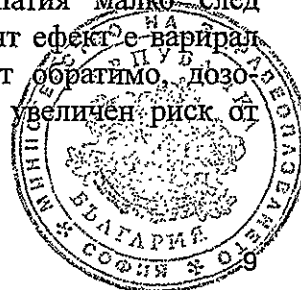
След венозна болусна инжекция на 10+10 U при пациенти с остър миокарден инфаркт reteplase антигенът се разпределя в плазмата с доминантно време на полуелиминиране ( $t_{1/2\alpha}$ )  $18 \pm 5$  минути и се елиминира с терминално време на полуелиминиране ( $t_{1/2\beta}$ )  $5.5 \text{ часа} \pm 12.5$  минути при клирънс  $121 \pm 25 \text{ ml/min}$ . Активността на reteplase се очиства от плазмата със скорост  $283 \pm 101 \text{ ml/min}$ . Това води до доминантно време на полуелиминиране ( $t_{1/2\alpha}$ )  $14.6 \pm 6.7$  минути и терминално време на полуелиминиране ( $t_{1/2\beta}$ )  $1.6 \text{ часа} \pm 39$  минути. Само незначително количество reteplase се открива в урината с имунологични методи. Няма точни данни за главните пътища на елиминиране на reteplase при хора и поради това не е известно какви са последствията от съпровождаща лечението чернодробна или бъбречна недостатъчност. Опитите с плъхове показват, че черният дроб и бъбреците са основните органи на активно поемане и лизозомно разграждане на продукта.

Допълнителните проучвания върху проби от човешка плазма *in vitro* дават основание да се счита, че свързването в комплекси с C1-инактиватор,  $\alpha_2$ -антиплазмин и  $\alpha_2$ -антитрипсин допринася за инактивирането на reteplase в плазмата. Относителното значение на инхибиторите при инактивиране на reteplase намалява по следния начин: C1-инактиватор >  $\alpha_2$ -антиплазмин >  $\alpha_2$ -антитрипсин.

Времето на полуелиминиране на reteplase при пациенти с ОМИ е било удължено в сравнение със здрави доброволци. Не може да се изключи допълнително удължаване на времето на полуелиминиране на reteplase при пациенти с миокарден инфаркт и тежко увредена чернодробна или бъбречна функции, но до момента няма клинични данни за фармакокинетиката на reteplase при подобни пациенти. Проучванията върху животни показват, че при тежко увредена бъбречна функция и изразено увеличение на серумния креатинин и серумната урея, трябва да се очаква удължаване на времето на полуелиминиране на reteplase. Леко увредената бъбречна функция не е повлияла значимо фармакокинетичните свойства на reteplase.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Проучвания върху острата токсичност са извършени при плъхове, зайци и маймуни, а подострата токсичност е проучена при плъхове, кучета и маймуни. Преобладаващият остър симптом след еднократна висока доза reteplase при плъхове и зайци е бил преходна апатия малко след инжектирането. При маймуните супотолгус седативният ефект е вариран от лека апатия до загуба на съзнание, причинена от обратимо, дозозависимо спадане на артериалното налягане. Имало е увеличен риск от кървене на мястото на инжектиране.



Проучванията върху подострата токсичност не са показали неочаквани нежелани събития. При кучета многократното приложение на човешкия пептид teterplase е довел до поява на имунологични-алергични реакции. Генотоксичността на teterplase е изключена посредством провеждане на пълен набор тестове в различни генетични точки in vitro и in vivo.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Tranexamic acid, di-potassium-hydrogen phosphate, phosphoric acid, sucrose, polysorbate 80.

### **6.2. Несъвместимости**

*Хепарин и Rapilysin са несъвместими, когато се комбинират в разтвор.* Може да съществуват и други несъвместимости. Не трябва да се добавя друго лекарство към инжекционния разтвор.

Други лекарства не трябва да се инжектират през системата, запазена за Rapilysin, както по същото време, така и преди и след инжектирането на Rapilysin. Това се отнася за всички продукти, включително хепарин и ацетилсалицилова киселина, които трябва да се прилагат преди и след приложението на teterplase, за да се намали рискът от повторна тромбоза.

При пациентите, при които се налага да се използва същата система, тя (включително и Y-образна система) трябва да се промие щателно с 0.9% натриев хлорид или 5% разтвор на декстроза преди и след инжектирането на Rapilysin (виж 4.2. Дозировка и метод на приложение).

### **6.3. Срок на годност**

Rapilysin 10 U флакони има срок на годност 3 години.

След като се приготви разтворът по указания начин, той трябва да бъде използван незабавно.

### **6.4. Специални предпазни мерки при съхранение**

Да не се съхранява Rapilysin 10 U при температура над 25°C.

Да се съхранява във външната картонена опаковка, за да се пази от светлина.

### **6.5. Вид и съдържание на първичната опаковка**

Всяка опаковка съдържа:

2 флакона с прах за инжекционен разтвор.

2 спринцовки с разтворител.



2 устройства за приготвяне на разтвора и 2 игли 19G1.

**6.6. Инструкции за употреба, работа с продукта и изхвърляне (ако е подходящо)**

През цялото време използвайте асептична техника на работа.

1. Свалете предпазната капачка от флакона с Rapilysin 10 U и почистете гумената запушалка със спирт.
2. Отворете опаковката с устройството за приготвяне на разтвора и свалете предпазните запушалки на флакона и шипа на устройството.
3. Вкарайте шипа през гумената запушалка във флакона на Rapilysin 10 U.
4. Извадете спринцовката от 10 мл от опаковката. Махнете капачката от върха на спринцовката. Съединете спринцовката с шипа на устройството за приготвяне на разтвора и изтеглете 10 мл от разтворителя във флакона на Rapilysin 10 U.
5. Без да отделяте шипа и спринцовката от флакона, леко го завъртете до разтваряне на Rapilysin 10 U прах. **НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ.**
6. Полученият разтвор е бистър и безцветен. Ако разтворът не е бистър и безцветен, той трябва да се изхвърли.
7. Хепарин и Rapilysin са несъвместими, когато се комбинират в разтвор. Може да съществуват и други несъвместимости. Не трябва да се добавят други лекарства към инжекционния разтвор.
8. Изтеглете обратно в спринцовката 10 ml от разтвора с Rapilysin 10 U. Във флакона може да остане малко количество течност поради препълване.
9. Отделете спринцовката от шипа на устройството за приготвяне на разтвора и поставете приложената стерилна игла. Приготвената доза е готова за венозно приложение.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

F.Hoffman –La Roche Ltd., Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН(НИ) НОМЕР(А)**

EU/1/96/018/001

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА  
ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**



29 август 1996 г.

**10. ДАТА НА КОРЕКЦИЯ НА ТЕКСТА**

20.03.2001 г.

