ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rapilysin 10 U polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 flaconcino contiene 10 U* di reteplase** in 0,56 g di polvere.
1 siringa preriempita contiene 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

La soluzione ricostituita contiene 1 U di reteplase per ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

* La potenza di reteplase è espressa in unità (U) usando uno standard di riferimento che è specifico per reteplase e non è comparabile con unità usate per altri agenti trombolitici.

** Attivatore ricombinante del plasminogeno prodotto in *Escherichia coli* utilizzando la tecnica del DNA ricombinante.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere bianca e liquido limpido ed incolore (acqua per preparazioni iniettabili).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rapilysin è indicato per la terapia trombolitica dell'infarto miocardico sospetto con persistente sopraslivellamento del tratto ST o recente blocco di branca sinistra entro 12 ore dalla comparsa dei sintomi di infarto miocardico acuto (IMA).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con reteplase deve essere iniziato il più presto possibile dopo la comparsa dei sintomi di IMA.

Rapilysin deve essere prescritto da medici esperti nell'utilizzo della terapia trombolitica e con le attrezzature necessarie per monitorare il suo uso.

<u>Posologia</u>

Dosaggio di Rapilysin

Rapilysin viene somministrato come bolo alla dose di 10 U, seguito, dopo 30 minuti, da una seconda dose in bolo di 10 U (doppio bolo).
Ciascun bolo deve essere somministrato come iniezione endovenosa lenta in non più di 2 minuti.
Assicurarsi che l'iniezione non avvenga, per errore, fuori vena.
Al fine di ridurre il rischio di riocclusioni, somministrare ***eparina ed acido acetilsalicilico*** prima e successivamente alla somministrazione di Rapilysin.

Dosaggio di Eparina

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La dose raccomandata di eparina è di 5000 UI somministrata in bolo prima di iniziare la terapia con reteplase, seguita da un'infusione di 1000 UI/ora, da iniziarsi dopo il secondo bolo di reteplase. L'eparina va somministrata per almeno 24 ore, preferibilmente per 48 – 72 ore, allo scopo di mantenere valori di aPTT compresi tra 1,5 e 2 volte quelli normali.

Dosaggio di Acido Acetilsalicilico

La dose iniziale di acido acetilsalicilico prima del trattamento trombolitico deve essere di almeno 250 mg (250-350 mg) seguiti da 75-150 mg/die almeno fino alla dimissione del paziente.

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Reteplase è fornito sotto forma di liofilizzato in flaconcini. Il liofilizzato viene ricostituito con il contenuto della siringa acclusa. Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Iniettare Rapilysin preferibilmente attraverso un accesso venoso che dovrà essere utilizzato solo per l'iniezione di Rapilysin. Non iniettare nessun altro medicinale attraverso l'accesso venoso riservato a Rapilysin, né contemporaneamente, né prima o dopo l'iniezione di Rapilysin. Ciò si estende a tutti i medicinali, inclusi eparina e acido acetilsalicilico, che devono essere somministrati prima e dopo l'iniezione di reteplase per ridurre il rischio di riocclusioni.

Nei pazienti in cui deve essere utilizzato lo stesso accesso, quest'ultimo (incluso il deflussore a Y) deve essere completamente lavato con soluzione di cloruro di sodio allo 0,9 % o di glucosio al 5 %, sia prima che dopo l'iniezione di Rapilysin.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Poiché la terapia trombolitica aumenta il rischio di sanguinamento, reteplase è controindicato nelle situazioni seguenti:

- diatesi emorragica nota
- pazienti in terapia con anticoagulanti orali (ad es. warfarin sodico)
- neoplasia intracranica, malformazione arterovenosa o aneurisma
- neoplasia con aumentato rischio emorragico
- anamnesi positiva per ictus cerebrovascolare
- recente (< 10 giorni) massaggio cardiaco esterno prolungato e vigoroso
- ipertensione grave non controllata
- ulcera peptica in fase attiva
- ipertensione portale (varici esofagee)
- grave disfunzione epatica o renale

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- pancreatite acuta, pericardite, endocardite batterica

- entro 3 mesi da episodi di sanguinamento clinicamente rilevante, gravi traumi o interventi chirurgici importanti (ad es. impianto di bypass coronarico, traumi o interventi chirurgici intracranici o intraspinali), parto cesareo, biopsia d'organo, precedente puntura di vasi non comprimibili.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ogni paziente candidato alla terapia con reteplase deve essere valutato accuratamente.
Per informazioni sulle incompatibilità del prodotto vedere paragrafo 6.2.

Sanguinamento

La complicanza più comune incontrata durante la terapia con reteplase è il sanguinamento. I rischi della terapia con reteplase possono essere aumentati nelle seguenti condizioni e devono pertanto essere attentamente valutati rispetto ai benefici attesi:

- patologia cerebrovascolare

- pressione sistolica > 160 mmHg prima del trattamento

- recente sanguinamento gastrointestinale o urogenitale (entro i 10 giorni precedenti)

- elevata probabilità di trombi a livello delle cavità sinistre del cuore, ad esempio in presenza di stenosi mitralica con fibrillazione atriale

- tromboflebite settica o cannule arterovenose occluse in siti gravemente infetti

- età superiore a 75 anni

- qualsiasi altra condizione nella quale l'insorgenza di fenomeni emorragici costituisca un serio pericolo o possa essere difficilmente controllabile per la sua particolare sede

L'utilizzo concomitante di un trattamento anticoagulante con eparina può contribuire al sanguinamento. Poiché durante la terapia con reteplase la fibrina è sottoposta a lisi, possono verificarsi sanguinamenti nelle sedi di iniezione recenti. Per questo motivo la terapia trombolitica richiede un'attenta osservazione di tutti i potenziali siti di emorragia (comprese le sedi d'inserimento di cateteri, le sedi d'iniezione arteriosa e venosa, le sedi di preparazione di vasi da incannulare e le sedi di puntura con ago). Durante il trattamento con reteplase si devono evitare l'impiego di cateteri rigidi, le iniezioni intramuscolari e manovre del paziente non strettamente necessarie.

Reteplase deve essere impiegato con cautela in pazienti trattati con altri medicinali che influenzano l'emostasi, quali eparina, eparine a basso peso molecolare, eparinoidi, anticoagulanti orali e antiaggreganti piastrinici oltre all'acido acetilsalicilico, quali dipiridamolo, ticlopidina, clopidogrel o antagonisti del recettore della glicoproteina IIb/IIIa.

Nel caso si verificasse un sanguinamento grave, in particolare emorragia cerebrale, qualsiasi terapia concomitante con eparina deve essere immediatamente interrotta. Inoltre il secondo bolo di reteplase non deve essere iniettato se il sanguinamento grave si verifica prima della sua somministrazione. In generale, data la relativamente breve emivita di reteplase, non è necessario reintegrare i fattori della coagulazione. La maggior parte dei pazienti che presentano emorragia può essere trattata mediante interruzione della terapia trombolitica ed anticoagulante, reintegrazione della volemia e compressione manuale del vaso. Si deve considerare l'utilizzo di protamina se l'eparina è stata somministrata entro 4 ore dall'inizio dell'emorragia. Nei pazienti che non rispondono a queste misure conservative può essere indicato un prudente uso di emoderivati. Si devono prendere in considerazione trasfusioni di crioprecipitato, fibrinogeno, plasma fresco congelato e piastrine con valutazione clinica e di

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

laboratorio dopo ogni somministrazione. Dopo infusione di crioprecipitato o fibrinogeno è auspicabile raggiungere un livello plasmatico di fibrinogeno di 1 g/l.

Attualmente sono disponibili dati insufficienti sulla somministrazione di reteplase in pazienti con pressione diastolica > 100 mmHg prima del trattamento trombolitico.

Aritmie

La trombolisi coronarica può determinare l'insorgenza di aritmie da riperfusione. Durante la somministrazione di reteplase si raccomanda vivamente di avere sempre a disposizione farmaci antiaritmici per trattare una eventuale bradicardia e/o aritmie ventricolari (ad es. tachicardia o fibrillazione ventricolare).

Ri-somministrazione

Poiché al momento non sono disponibili dati clinici sulla ri-somministrazione di reteplase, quest'ultima non è raccomandata. Tuttavia non è stata osservata formazione di anticorpi verso la molecola reteplase.
Qualora si sviluppasse una reazione anafilattoide, sospendere immediatamente la somministrazione e adottare le opportune terapie.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi. Analisi retrospettive effettuate in studi clinici non hanno evidenziato alcuna interazione clinicamente rilevante con i medicinali usati in concomitanza con reteplase in pazienti con infarto miocardico acuto. L'eparina, gli antagonisti della vitamina K e i medicinali che modificano la funzione piastrinica (ad es. acido acetilsalicilico, dipiridamolo e abciximab) possono incrementare il rischio di emorragie se somministrati prima, durante o dopo la terapia con reteplase.

Si deve prestare attenzione a questo effetto specialmente durante i periodi in cui siano presenti bassi livelli plasmatici di fibrinogeno (fino a 2 giorni circa dopo la terapia fibrinolitica dell'IMA).

Per informazioni sulle incompatibilità del prodotto vedere paragrafo 4.2.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non vi sono dati adeguati sull'uso di reteplase in donne in gravidanza. Gli unici dati rilevanti disponibili sugli animali si riferiscono a studi condotti nei conigli, che hanno evidenziato sanguinamenti vaginali associati ad aborti (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.
Fatta eccezione per le situazioni che comportano pericolo per la vita, Rapilysin non deve essere utilizzato nelle donne in gravidanza.

Allattamento
Non è noto se reteplase sia escreto nel latte materno. Il latte materno non deve essere utilizzato per almeno le prime 24 ore dopo la terapia trombolitica.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La reazione avversa al farmaco più frequentemente riportata associata al trattamento con reteplase è rappresentata da fenomeni emorragici, soprattutto al sito d'iniezione. Si possono verificare anche reazioni locali al sito d'iniezione.

Come con altri agenti trombolitici, ischemia/angina ricorrente, ipotensione e insufficienza cardiaca/edema polmonare sono stati frequentemente riportati come postumi di infarto miocardico e/o somministrazione di trombolitici.

Emorragia

La reazione avversa al farmaco più frequente associata al trattamento con reteplase è rappresentata da fenomeni emorragici.

Casi di emorragia intracranica, molti dei quali fatali, sono di particolare rilievo clinico.

Una pressione sistolica superiore a 160 mmHg prima della terapia trombolitica con reteplase è stata associata ad un più elevato rischio di emorragia cerebrale. Il rischio di emorragia cerebrale e di emorragia cerebrale fatale aumenta con l'aumentare dell'età. Raramente si sono rese necessarie trasfusioni di sangue. Morte e invalidità permanente si osservano frequentemente in pazienti che hanno subito uno stroke (incluso sanguinamento intracranico) e altri episodi di grave sanguinamento.

Tabella delle reazioni avverse

La frequenza delle rezioni avverse riportate è elencata nella tabella di seguito. Le frequenze sono definite come: molto comuni (≥ 1/10), comuni (da ≥ 1/100 a < 1/10), non comuni (da ≥ 1/1.000 a < 1/100), rari (da ≥ 1/10.000 a < 1/1.000), molto rari (< 1/10.000) e non noti (non è possibile stabilire la frequenza sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e Organi	**Frequenza**	**Reazioni Avverse al Reteplase**
Disturbi del sistema immunitario	Non comuni	Reazioni di ipersensibilità (ad es. reazioni allergiche)[1]
	Molto rari	gravi reazioni anafilattiche/anafilattoidi[1]
Patologie del sistema nervoso	Non comuni	emorragia cerebrale[2]
	Molto rari	eventi a carico del sistema nervoso (ad es. crisi epilettica, convulsioni, afasia, disturbi del linguaggio, vaneggiamento (delirium), sindromi cerebrali acute, agitazione, confusione, depressione, psicosi)
Patologie cardiache [3]	Molto comuni	Ischemia/angina ricorrente, ipotensione e insufficienza cardiaca/edema polmonare
	Comuni	Aritmie (ad es. blocco atrioventricolare, fibrillazione/flutter atriale, tachicardia/fibrillazione ventricolare, dissociazione elettromeccanica (DEM)), arresto cardiaco, shock cardiogeno e reinfarto

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	Non comuni	Rigurgito mitralico, embolia polmonare, altra embolia sistemica/embolia cerebrale e difetto del setto interventricolare
Patologie vascolari	Comune Non comune	Emorragia a livello gastrointestinale (ematemesi, melena), sanguinamento gengivale o urogenitale Emopericardio, sanguinamento retroperitoneale, emorragia cerebrale, epistassi, emottisi, emorragia oculare ed ecchimosi.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Emorragia in sede d'iniezione (ad es. ematoma), una reazione locale nella sede d'iniezione, ad esempio una sensazione di bruciore
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non nota	Embolia adiposa, che può portare a conseguenze corrispondenti negli organi interessati[4]

[1] I dati disponibili su reteplase non indicano un'origine anticorpo-mediata per queste reazioni di ipersensibilità.
[2] Episodi cerebrovascolari ischemici o emorragici possono costituire situazioni predisponenti o facilitanti.
[3] Come con altri agenti trombolitici, questi eventi cardiovascolari sono stati riportati come conseguenza di infarto miocardico e/o somministrazione trombo litica. Questi eventi possono comportare pericolo per la vita e possono causare morte.
[4] Questo evento è stato riportato per la classe terapeutica degli agenti trombolitici.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio ci si può aspettare una deplezione di fibrinogeno e di altri fattori della coagulazione (ad es. il fattore V) con conseguente rischio di sanguinamento.

Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 4.4 Sanguinamento.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agente antitrombotico, codice ATC: B01AD07

Meccanismo d'azione
Reteplase è un attivatore ricombinante del plasminogeno che catalizza la scissione del plasminogeno endogeno per generare plasmina. Tale plasminogenolisi si attua di preferenza in presenza di fibrina. La plasmina degrada a sua volta la fibrina, che è il principale componente della matrice del trombo, esercitando così la sua azione trombolitica.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Reteplase (10 + 10 U) riduce in misura dose-dipendente i livelli plasmatici di fibrinogeno di circa il 60-80 %. I livelli di fibrinogeno si normalizzano entro 2 giorni. Come per altri attivatori del plasminogeno può verificarsi un fenomeno di rebound del fibrinogeno durante il quale i valori raggiungono un massimo entro 9 giorni e rimangono elevati fino a 18 giorni.

Le riduzioni dei livelli plasmatici di plasminogeno e α_2-antiplasmina si normalizzano entro 1-3 giorni. Il fattore V ed il fattore VIII della coagulazione, l'α_2-macroglobulina e l'inibitore della C_1-esterasi vengono ridotti solo lievemente e si normalizzano entro 1-2 giorni. L'attività dell'inibitore 1 dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) può essere ridotta a circa zero, ma si normalizza rapidamente entro due ore mostrando un fenomeno rebound. I livelli del frammento 1 di attivazione della protrombina e i complessi trombina-antitrombina III aumentano durante la terapia trombolitica indicando una produzione di trombina il cui significato clinico non è noto.

Efficacia e sicurezza clinica
Un esteso studio comparativo sulla mortalità (INJECT) condotto su circa 6000 pazienti ha mostrato che reteplase ha ridotto l'incidenza di scompenso cardiaco (criterio di efficacia secondario) in modo significativo ed è risultato efficace almeno quanto la streptochinasi in termini di riduzione della mortalità (criterio di efficacia primario). In due studi clinici, che avevano come obiettivo principale la rivascolarizzazione dell'arteria coronarica (RAPID I e II), reteplase è stato associato ad una rivascolarizzazione precoce di grado più elevato (criterio di efficacia primario) e ad una minore incidenza di scompenso cardiaco (criterio di efficacia secondario) rispetto ad alteplase (utilizzato per 3 ore e mediante somministrazione "accelerata", come schema terapeutico). Uno studio clinico condotto su circa 15000 pazienti che ha confrontato reteplase con alteplase somministrato mediante regime accelerato (GUSTO III) (randomizzazione 2:1 reteplase:alteplase) non ha evidenziato risultati statisticamente diversi per la mortalità a 30 giorni, obiettivo primario dello studio (reteplase: 7,47 %, alteplase: 7,23 %, p = 0,61) o per l'obiettivo combinato mortalità a 30 giorni ed ictus disabilitante non-fatale (reteplase: 7,89 %, alteplase: 7,88 %, p = 0,99). L'incidenza complessiva di ictus osservata è stata di 1,64 % nel gruppo trattato con reteplase e di 1,79 % in quello trattato con alteplase. Nel gruppo trattato con reteplase il 49,4 % di questi ictus sono risultati fatali ed il 27,1 % disabilitanti. Nel gruppo trattato con alteplase il 33,0 % degli ictus sono risultati fatali ed il 39,8 % disabilitanti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Eliminazione
Dopo iniezione di bolo endovenoso di 10 + 10 U nei pazienti con infarto miocardico acuto, l'antigene reteplase è distribuito nel plasma con un'emivita iniziale ($t1/2\alpha$) di 18 ± 5 minuti ed eliminato con un'emivita terminale ($t1/2\beta$) di 5,5 ore ± 12,5 minuti ed una clearance di 121 ± 25 ml/min. Per reteplase funzionalmente attivo la clearance plasmatica è pari a 283 ± 101 ml/min, con una emivita iniziale ($t1/2\alpha$) di 14,6 ± 6,7 minuti ed una emivita terminale ($t1/2\beta$) di 1,6 ore ± 39 minuti. Solo quantità ridotte di reteplase sono state rilevate per via immunologica nelle urine. Non sono disponibili dati precisi sulle principali vie di eliminazione di reteplase nell'uomo e non sono note le conseguenze derivanti dalla presenza di insufficienza renale o epatica. Gli esperimenti sui ratti indicano che il fegato e i reni sono gli organi principali di uptake attivo e di degradazione lisosomiale.
Ulteriori studi su campioni di plasma umano *in vitro* suggeriscono che la complessazione con l'inattivatore C1, la α_2-antiplasmina e l'α_2-antitripsina contribuisce all'inattivazione di reteplase nel plasma. Il contributo relativo degli inibitori all'inattivazione di reteplase diminuisce come segue: inattivatore C1 > α_2-antiplasmina > α_2-antitripsina.

L'emivita di reteplase è aumentata nei pazienti con IMA rispetto ai volontari sani. Nei pazienti con infarto miocardico e grave alterazione della funzionalità epatica e renale non si può escludere un ulteriore prolungamento dell'emivita, tuttavia non sono disponibili in questi pazienti dati sulla farmacocinetica di reteplase. I risultati negli animali indicano che in caso di grave alterazione della funzionalità renale con marcato aumento di creatinina ed urea sieriche ci si deve attendere un prolungamento dell'emivita di reteplase. Una lieve alterazione della funzionalità renale non ha significativamente modificato le proprietà farmacocinetiche di reteplase.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità acuta sono stati condotti nel ratto, nel coniglio e nella scimmia. Studi di tossicità subacuta sono stati condotti nel ratto, nel cane e nella scimmia. Dopo singole dosi elevate di reteplase nel ratto e nel coniglio il principale sintomo acuto osservato è consistito in apatia transitoria che compare poco dopo l'iniezione. Nella scimmia cynomolgus, l'effetto sedativo osservato variava da una lieve apatia ad incoscienza, provocata da una caduta reversibile dose-correlata della pressione del sangue. E' stato osservato un incremento dell'emorragia locale nel sito d'iniezione.

Gli studi di tossicità subacuta non hanno evidenziato alcun evento avverso inatteso. Somministrazioni ripetute del peptide umano reteplase hanno provocato nel cane reazioni di tipo immunologico-allergico. La genotossicità di reteplase è stata esclusa da una serie completa di test in vitro e in vivo con differenti end point genetici.

Studi di tossicità sulla funzione riproduttiva sono stati condotti nel ratto (uno studio di fertilità e tossicità embrio-fetale che include una fase di svezzamento) e nel coniglio (uno studio di tossicità embrio-fetale, solo individuazione dell'intervallo posologico). Nel ratto, una specie insensibile agli effetti farmacologici di reteplase, non sono stati evidenziati effetti avversi sulla fertilità, sullo sviluppo embrio-fetale e sulla prole. Nel coniglio sono stati notati sanguinamenti vaginali e aborti, probabilmente associati al prolungamento dell'emostasi, senza alterazioni fetali. Non è stato condotto con reteplase uno studio sulla tossicità pre e post-natale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:
Acido tranexamico
potassio fosfato dibasico
acido fosforico
saccarosio
Polisorbato 80

Solvente:
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Il medicinale non deve essere miscelato con eparina e/o acido acetilsalicilico.
In assenza di studi di incompatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

Eparina e Rapilysin sono incompatibili quando combinati in soluzione. Si possono verificare anche altre incompatibilità. Nessun altro farmaco deve essere aggiunto alla soluzione da iniettare.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità della confezione integra:
3 anni.

Prodotto ricostituito:
La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata per 8 ore a temperatura compresa tra 2°C e 30°C dopo dissoluzione con acqua per preparazioni iniettabili.
Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, il periodo e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la resposabilità dell'utilizzatore.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.
Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni confezione contiene:

2 flaconcini incolori di vetro (tipo I) con una chiusura in gomma (butilica) ed una cappuccio a strappo in alluminio, contenente 0,56 mg di polvere.
2 siringhe preriempite di vetro (borisilcato, tipo I) per singola dose con una guarnizione bromobutilica del pistone e un cappuccio della siringa in gomma bromobutilica, contenente 10 ml di solvente.
2 dispositivi di ricostituzione
2 aghi 19 G1

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

E' stata riportata incompatibilità tra alcune siringhe preriempite in vetro (incluso Rapilysin) e certi connettori senza ago. Pertanto, occorre assicurare la compatibilità della siringa in vetro e dell'accesso endovenoso prima dell'uso. In caso di incompatibilità, un adattore può essere utilizzato e rimosso insieme alla siringa in vetro immediatamente dopo la somministrazione.

Procedere sempre in condizioni asettiche.

1. Rimuovere il cappuccio protettivo a strappo dal flaconcino di Rapilysin 10 U e pulire la chiusura in gomma con un batuffolo imbevuto di alcool.

2. Aprire la confezione contenente lo spinotto di ricostituzione, rimuovere entrambi i cappucci protettivi dallo spinotto di ricostituzione.

3. Inserire lo spinotto nel flaconcino di Rapilysin 10 U attraverso la chiusura in gomma.

4. Prendere la siringa da 10 ml dalla confezione. Rimuovere il cappuccio protettivo dalla siringa. Collegare la siringa allo spinotto di ricostituzione e trasferire i 10 ml di solvente nel flaconcino di Rapilysin 10 U.

5. Con lo spinotto di ricostituzione e la siringa ancora collegati al flaconcino, capovolgere delicatamente il flaconcino per dissolvere la polvere di Rapilysin 10 U. NON AGITARE.

6. La preparazione ricostituita si presenta come soluzione limpida e incolore. Se la soluzione non fosse limpida e incolore non deve essere utilizzata.

7. Aspirare 10 ml della soluzione di Rapilysin 10 U nella siringa. Una piccola quantità di soluzione può rimanere nel flaconcino grazie al sovradosaggio.

8. Staccare la siringa dal dispositivo di ricostituzione. La dose è ora pronta per la somministrazione endovenosa.

9. La soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente. Dopo la ricostituzione è necessario controllare visivamente la soluzione. Si devono iniettare solo soluzioni limpide e incolori. Se la soluzione non fosse limpida e incolore non deve essere utilizzata.

10. Non iniettare nessun altro farmaco attraverso l'accesso venoso riservato a Rapilysin, né contemporaneamente, né prima o dopo l'iniezione di Rapilysin. Ciò si estende a tutti i farmaci,

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

inclusi eparina e acido acetilsalicilico, che devono essere somministrati prima e dopo la somministrazione di reteplase per ridurre il rischio di riocclusioni.

11. Nei pazienti in cui deve essere utilizzato lo stesso accesso, quest'ultimo (incluso il deflussore a Y) deve essere completamente lavato con soluzione di cloruro di sodio allo 0,9 % o di destrosio al 5 %, sia prima che dopo l'iniezione di Rapilysin (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Actavis Group PTC ehf
Reykjavikurvegi 76-78
220 Hafnarfjordur
Islanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/018/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 agosto 1996
Data dell'ultimo rinnovo: 29 agosto 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea per i Medicinali http://www.ema.europa.eu

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

A. PRODUTTORE(I) DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

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

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (Milano)
Italia

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti Periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza**

I requisiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA LUSO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Non Pertinente

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).