

MiRel Leaflet - Iran

Front

ریتیلز نور تکلیف، فعل کنندہ پلاسمنیوزن باقی – 18 میلی گرم
میرل™
اطلاعات تجویز

راهنمایهای عمومی

این دارو برای درمان بیماری فعلی شما تجویز شده است، لذا از مصرف آن در موارد مشابه و با توصیه آن به فرد دیگر حتی با علامت مشابه خودتان خودداری کنید. همچنین اگر سول یا نکه مبهمی در مورد مصرف این دارو دارید، با پزشک خود مشورت نمایید.

شرح

ریتیلز یک قرص تغییر یافته و غیرگلیکوزید با فعل کنندہ پلاسمنیوزن باقی انسان (Human Tissue Plasminogen Activator) شامل دمن 2 Kringle 1 دمن‌های پروتئازی فعل کنندہ پلاسمنیوزن باقی انسان است که واجد 355 اسید آمینه از 527 اسید آمینه فعل کنندہ پلاسمنیوزن باقی اصلی (آمینو اسیدهای 1-3 و 527-176) میباشد. ریتیلز توسط تکولوژی DNA نور ترکیب در باکتری E.coli ساخته و در ابتدای امر به صورت اجسام اینکازون از سلول E.coli جدا میشود. این پروتئین در محیط In vitro به فرم فعل خود تبدیل و در نهایت با تکنیک کروماتوگرافی تخلیص می‌گردد. وزن مولکولی ریتیلز 39571 دالتون است.

شکل ظاهری

ریتیلز به صورت پودر آبیوفیروز سفید رنگ و استریل موجود است که پس از رقیق شدن با آب سترون تریقی، جهت تزریق بولس (تزریق داخل وریدی مستقیم) مورد استفاده قرار می‌گیرد.

محتوای هر ویال

هر ویال محتوی 18 میلی گرم ریتیلز (فعل کنندہ پلاسمنیوزن باقی نور ترکیب) به همراه افزودنی‌های استاندارد آمید، سد پنتامید هیدروژن فسفات، فسفریک اسید، سوکرز و پلی سوربات 80 است.

فارماکولوژی

مکانیسم اثر
ریتیلز فعل کنندہ پلاسمنیوزن باقی نور ترکیب است. این فاکتور، در پیوند شدن پلاسمنیوزن اتوژن و تشکیل پالاسین را کاتالیز (تسریع) میکند. این فرایند در حضور فبرین انجام می‌شود و در ادامه پالاسین ایجاد شده باعث تخریب فبرین که مهمترین جزء تشکیل دهنده منتریکس لخته است می‌گردد. و از این طریق فعالیت ترومبولیتیک خود را اعمال می‌نماید.
مطالعات بالینی بر روی ریتیلز کارایی این دارو را در کاهش نرخ مرگ و میر بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد با افزایش قلمه (STEMI) نشان داده است. این دارو همچنین نتایج مثبت قلبی مجدد، تارسایی قلبی، آریتمی قلبی و نیز به کاهش گداری را کاهش می‌دهد که این یافته‌ها با نتایج حاصل از مطالعات بالینی اولیه ریتیلز قابل مقایسه است. علاوه بر این، مصرف این دارو با افزایش چشمگیر کسر خروجه‌ای از جبهه (LVF) و نیز کاهش 50 درصدی قلمه ST در بیش از 50 درصد از بیماران در بازه زمانی 90 دقیقه پس از تزریق همراه بوده است.

فارماکوکینتیک

با سنجش فعالیت ترومبولیتیک مشخص شده که کلیترانس ریتیلز از پلاسما معادل 450 – 250 میلی لیتر در دقیقه با نیمه عمر موثر 13-16 دقیقه است. این دارو عمدتاً توسط کبد و کلیه از پلاسما حذف و سپس دفع می‌شود.

موارد مصرف:

ریتیلز به منظور حل کردن لخته خون (ترومبولیتیک) جهت درمان انفارکتوس حاد میوکارد (AMI) ناشی از افزایش پیاپیاز قلمه ST و یا بولک شل‌های منسج جعب (LBBB) تجویز می‌شود. در این بیماران درمان باید در سریعترین زمان ممکن پس از شروع انفارکتوس حاد میوکارد آغاز شود.

موارد منع مصرف

ریتیلز نباید برای افرادی که حساسیت منضابط (Hypersensitivity) به این دارو، پلی سوربات 80 و یا سایر ترکیبات موجود در آن دارند، تجویز شود. علاوه بر این، از آنجایی که درمان با داروهای ترومبولیتیک با افزایش ریسک خونریزی همراه است، این دارو در موارد زیر نیز منع مصرف دارد:

- خونریزی داخلی فعل
- بیماری‌های عروقی مغزی
- عمل جراحی و یا ترومای مربوط به جیمجه یا نخاع که اخیراً رخ داده باشد.
- نئونالسه‌های داخل جمجمه‌ای ناشی از شونی‌ی وریدی یا ترومبوس
- عوامل شناخته نشده که فرد را مستعد خونریزی می‌نمایند.
- فشار خون بالای مزمن و کنترل نشده

عوارض جانبی

هر دارویی به موازات اثرات درمانی ممکن است باعث بروز بعضی عوارض ناخواسته نیز شود. اگرچه لزوماً همه این عوارض به یک‌بار دیده نمی‌شود. در صورت بروز هرگونه عارضه جانبی، با داروساز یا پزشک خود مشورت نمایید.

شایعترین عارضه ناخواسته در اثر مصرف این دارو، خونریزی (علائم در محل تزریق) است. علاوه بر این، مواردی از خونریزی داخل جمجمه‌ای نیز منعقب مصرف این دارو مشاهده شده که بعضاً کشنده بوده است.

در افرادی که پیش از درمان با ریتیلز، فشار خون سیستولی بالای 160 میلی متر جیوه است، ریسک خونریزی مغزی بیشتر خواهد بود. از سوی دیگر، با افزایش سن ریسک خونریزی داخل جمجمه‌ای و خونریزی داخل جمجمه‌ای کشنده نیز افزایش می‌یابد.

بیمارانی که به دلیل انفارکتوس میوکارد تحت درمان با ریتیلز هستند علائمی را نشان داده‌اند که جزو عوارض متداول این بیماری است و امکان دارد به مصرف این دارو مرتبط باشد یا نباشد. این علائم شامل شوک کاردیوژنیک، انواع آریتمی‌ها (شامل برادی کاردی سینوسی، ریتم بطنی تسریع شده، دیولایزاسیون زودین، منظم، تاشی کاردی فوق بطنی، تاشی کاردی بطنی، فیبریلاسیون بطنی)، بولک AV، اند ریوری، تارسایی قلبی، ایست قلبی، ایسکمی یا عود مجدد، سکه مجده، پارگی میوکارد، تارسایی درجه‌ی میترال، آب آوردن پروکارد، پروکاردیت، تاشیود قلبی، ترومبوز وریدی، امبولیسم و انفکاک الکتریک و مکانیکال است. در تعداد کمی از بیماران واکنش‌های آلرژیک نیز طی مطالعات بالینی مشاهده شده است.

مطالعات بالینی نشان داده که ریتیلز یک داروی ایمن با روش تزریق آسان است که در شرایط کنترل شده عوارض آن به راحتی قابل تحمل می‌باشد. پروتکل ایمنی این دارو با گزارشات مربوط به مطالعات اولیه آن قابل مقایسه است. موارد خونریزی منضابط درمان با ریتیلز در 7/50 درصد از بیماران رخ داده که این امر را گزارشات مربوط به مطالعات اولیه این دارو قابل مقایسه می‌نماید و از این میزان تنها 2/50 درصد از بیماران نیاز به انتقال خون داشتند. در این مطالعه، گزارش‌هایی بر بروز سکه مغزی اعلام نشد. سایر عوارض قلبی که در طی این مطالعه گزارش شده شامل کاهش فشار خون (12/50 درصد)، افزایش فشار خون (10/00 درصد)، پروکاردیت (2/50 درصد)، برادی کاردی (8/75 درصد) و ترومبوزیس (2/50 درصد) می‌باشد.

هشدارها و موارد احتیاط

شایعترین عارضه جانبی منعقب مصرف ریتیلز، خونریزی می‌باشد. محل‌های خونریزی شامل قسمت‌های داخلی (شامل درون جمجمه، خلف مغزی، مجاری گوارشی، مجاری ادراری و تناسلی، مجاری تنفسی) و همچنین قسمت‌های سطحی (شامل محل زری وریدی، Puncture خردابی و محل مداخلات جراحی اجباری) است. توجه داشته باشید که مصرف این دارو به همراه هپارین و یا سایر ضد انعقاد می‌تواند احتمال بروز این عارضه را افزایش دهد.

به طور کلی، در درمان با ترومبولیتیک‌ها لازم است به محل‌های مستعد خونریزی توجه نمود (شامل محل گذر تریاق، محل puncture خورشی و وریدی، محل برش و محل سوراخ سوزن). در صورتیکه جهت تزریق ریتیلز puncture شریانی ضرورت داشته باشد، ترجیحاً از رگ‌های اندامهای فوقانی که جهت فشار دادن در دسترس هستند، استفاده شود. فشار حداقل باید به مدت 30 دقیقه و با استفاده از پالسامان فشاری اعمال گردد و محل تزریق به طور مرتب از جهت شواهد خونریزی بررسی شود. سایر محل‌های رگ خوری باید تنها در موارد لزوم و با احتیاط بررسی شود. در مواردی که خونریزی شدید است و یا عامل فشار قابل گذشت نامیده‌اید، باید درمان با ضد انعقاد کمکی سریعاً قطع و از تزریق نوز بولس نوم ریتیلز نیز خودداری شود (اگر خونریزی قبل از رخ داده است).

در بیمارانی که کشنده درمان با ریتیلز هستند باید مزایای تجویز این دارو نسبت به عوارض احتمالی آن به دقت مورد بررسی قرار بگیرد. در موارد زیر، بیمار تحت درمان در معرض ریسک بالایی از عوارض ناخواسته ریتیلز قرار دارد:

- عمل جراحی وسیع که اخیراً انجام شده، نظیر بای پی عروق کرونر، زایمان، یوپسی اندامها
- سابقه puncture عروقی که امکان اعمال فشار برای قطع خونریزی در آن‌ها وجود ندارد.
- بیماری‌های عروقی مغزی
- خونریزی در مجاری گوارشی یا مجاری ادراری و تناسلی که اخیراً رخ داده باشد.
- فشار خون بالای فشار سیستولیک بالای 180 میلی‌متر جیوه و یا فشار دیاستولیک بالای 110 میلی‌متر جیوه
- اندوکاردیت باکتریایی تحت حاد
- اختلالات هموستاتیک در اثر بیماری‌های ثانویه یا تشدید کبدی و کلیوی
- نارسایی شدید کلیوی یا کبدی
- خونریزی ناشی از ریتینوپاتی دیابتی و یا سایر بیماری‌های چشمی خونریزی دهنده
- ترومبولیت عروقی یا کاتولای AV در مناطقی که به شدت عرونی شده‌اند.
- سن بالای 75 سال
- بیماری‌هایی که به تازگی از داروهای ضد انعقاد خوراکی مانند وارفارین سدیم استفاده کرده‌اند.
- شرایطی که بیمار را مستعد بروز خونریزی می‌کند، مخصوصاً هنگامی که کنترل خونریزی به علت محل خونریزی نتواند گردد.

درمان ترومبولیتیک عروق کرونر می‌تواند منجر به بروز آریتمی ریبریفرئون شود. لذا توصیه می‌شود در طول درمان با ریتیلز، درمان ضد آریتمی برای کنترل برادی کاردی / یا ترموک پیتیوری بطنی در

دسترس باشد. در موارد نادر آمبولی کسترونی نیز در طول درمان با داروهای ترومبولیتیک گزارش شده است.

مصرف در دوران بارداری و شیردهی

هیچ مطالعه جامع و کنترل شده‌ای در رابطه با مصرف ریتیلز در زنان باردار موجود نیست. براساس طبقه بندی سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA)، ریتیلز در رده C مصرف در دوران بارداری قرار دارد، لذا استفاده از این دارو در دوران بارداری فقط با نظر پزشک متخصص مجاز است. مطالعات نشان داده است که در خرگوش‌ها، تزریق ریتیلز به میزان 3 برابر نوزی که برای انسان تجویز می‌شود، اثر سبط کشندگی دارد. از سوی دیگر، بر اساس مطالعات تولید مثل انجام شده بر روی رت‌ها مشخص شده که تزریق این دارو به میزان 15 برابر نوزی که برای انسان تجویز می‌شود، تاثیر در ایجاد ناهنجاری‌های جنینی ندارد، اگرچه تزریق ریتیلز به خرگوش‌های باردار منجر به خونریزی دستگاه تناسلی شده که منجر در اواسط بارداری و یا به دنبال زائیده است. در حال حاضر مشخص نیست که آیا ریتیلز در شش مادر ترشح می‌شود یا خیر اما با توجه به این موضوع که بسیاری از داروها در شش مادر ترشح می‌شوند، مصرف این دارو در دوران شیردهی باید با احتیاط و نظر پزشک متخصص صورت گیرد.

تداخلات دارویی

مطالعات مبتنی بر تداخلات دارویی ریتیلز با داروهایی که معمولاً در موارد انفارکتوس میوکارد حاد تجویز می‌شود، موجود نیست اما در نظر داشته باشید که این دارو ممکن است با برخی از داروهای مصرفی شما تداخل داشته باشد، لذا در صورت مصرف سایر داروها با پزشک خود یا داروساز مشورت نمایید.

تجویز هپارین، آلتانگولیتیک‌ها و منتریکس K و داروهایی که بر روی عملکرد پلاکت‌ها تاثیر می‌گذارند (مانند آسپیرین، سالیسیلیک اسید، دی پیریدامول و آسپیکسیم) قبل، در طول یا بعد از تزریق ریتیلز ممکن است ریسک خونریزی را افزایش دهد.

مصرف بیش از حد/سمیت

در صورت مصرف دوزهای بیش از حد لازم، احتمال کاهش چشمگیر فیبرینوژن و سایر فاکتورهای انعقاد خون (په عنوان مثال فاکتور V) و متعاقباً خونریزی وجود دارد. در این شرایط سریعاً با پزشک خود تماس بگیرید و یا خود را به یک مرکز درمانی برسانید.

ناسازگاری‌ها

ریتیلز و هپارین هنگامی که به صورت همزمان در یک محلول باشند با یکدیگر ناسازگار هستند، لذا هیچگاه نباید آن دو را همزمان با طریق خط Line مشترک وریدی تزریق کرد. در مواردی که لازم است ریتیلز از Line و هپارین حاوی هپارین تزریق شود، این Line باید قبل و نیز همزمان با تزریق ریتیلز توسط محلول نوزم سالیین محلول دکستروز 5 درصد شسته شود.

مقدار و نحوه مصرف دارو

تئیارا مصرف ریتیلز تزریق داخل وریدی است. دوز و نحوه مصرف این دارو باید توسط پزشک معالج تعیین شود اما به طور معمول به صورت زیر مورد استفاده قرار می‌گیرد:

ریتیلز به صورت دو تزریق بولس (هر ریتیلز معادل 18 میلی گرم) تجویز می‌گردد. مدت زمان لازم جهت هر تزریق بولس نباید کمتر از 2 دقیقه باشد و دوز دوم به فاصله 30 دقیقه پس از دوز اول تزریق می‌شود. توجه داشته باشید که هنگام تزریق این دارو، هیچ داروی دیگری نباید از یک یک مشترک وریدی تزریق و یا افزونین شود. حتماً جهت داروی دیگری نباید به محلول تزرفی حاوی ریتیلز اضافه شود. تهریت کالی در مورد کنترل درمان با ریتیلز وجود ندارد.

در مواردی که لازم است ریتیلز از Line وریدی حاوی هپارین تزریق شود، این Line باید قبل و نیز همزمان با تزریق ریتیلز توسط محلول نوزم سالیین یا محلول دکستروز 5 درصد (DSW) شسته شود. اگرچه سمیت‌های تجویز داروهای ضد انعقاد و ضد پلاکت در حین و نیز منعقب درمان با ریتیلز مورد مطالعه قرار نگرفته است، اما در بسیاری از بیماران هپارین و ریتیلز به صورت همزمان تجویز می‌شود. اسپیرین نیز در حین و یا منعقب درمان با هپارین تجویز می‌شود.

بسته بندی

هر کیت ریتیلز محتوی:

- دو عدد ویال یک بار مصرف 18 میلی گرم
- دو عدد ویال یک بار مصرف رقیق کنند (هر ویال حاوی 10 میلی لیتر آب سترون تریقی)
- دو عدد سرنگ استریل 10 میلی لیتری
- چهار عدد سوزن استریل
- یک عدد پروشور

نحوه رقیق سازی ویال ریتیلز

هر ویال ریتیلز پیش از تزریق باید با 10 میلی لیتر آب استریل تریقی، مطابق دستورالعمل زیر رقیق شود:

- 1- درپوش محافظ (flip-cap) را از روی یکی از ویال‌های ریتیلز بردارید.
 - 2- جا استفاده از سرنگ استریل 10 میلی لیتری و سوزن استریل موجود در کیت، 10 میلی لیتر آب سترون تریقی موجود در ظرف را بردارید.
 - 3- درپوش لاستیکی ویال ریتیلز را تمیز و سر سوزن سرنگ آمیاده شده را وارد درپوش نمایید و تمامی 10 میلی لیتر آب سترون تریقی را داخل ویال بریزید. مطمئن حاصل کنید که محتویات سرنگ به طور کامل داخل ویال کشیده شده است.
 - 4- سر سوزن سرنگ را از ویال خارج کنید. سپس ویال را به آرامی تکان دهید تا پودر آبیوفیروز در آب حل شود. از ورکنش کردن یا تکان دادن شدید ویال خودداری نمایید. تکان دادن ویال را تا زمانی که پودر به طور کامل در آب حل شود، ادامه دهید.
 - 5- به منظور از بین رفتن حباب‌های هوا، ویال را به مدت چند ثانیه در جای ثابتی نگه دارید.
 - 6- یک سر سوزن جدید به سرنگ متصل و محتویات ویال را به داخل آن بکشید.
 - 7- اکنون دوز 10 میلی لیتری ریتیلز برای تزریق بولس آمیاده است.
 - 8- پس از 30 دقیقه تمامی مراحل فوق را برای آمیاده سازی دوز دوم جهت تزریق بولس تکرار کنید.
- دوز ریتیلز آمیاده شده مطابق این دستورالعمل باید طی بازه زمانی 4 ساعت در استفاده قرار بگیرد. توجه داشته باشید که پیش از تزریق، محتویات سرنگ باید از نظر وجود ذرات و همچنین تغییر رنگ مورد بازرینی چشمی قرار بگیرد.

شرایط نگهداری

دارو را دور از دسترس کودکان نگه دارید.
این دارو باید در یخچال (دمای 8- 20 درجه سانتیگراد) و به دور از تابش نور مستقیم نگهداری و از یخ زدن محافظت شود.
از مصرف دارو پس از تاریخ انقضای آن خودداری نمایید.

عمر قصه‌ای

جهت اطلاع از عمر قصه‌ای این دارو به تاریخ انقضای درج شده بر روی کارتن یا ویال مراجعه کنید

تولید کنند: Reliance Life Science Pvt. Ltd.,

دارنده پروانه فروش: شرکت داروسازی رویان دارو تهران، خیابان نجات‌اللهی، کوچه مراغه، پلاک 13

تلفن: 021- 57803000

آدرس ایمیل: m.changizi@rooyandaro.com

For the Use of a Registered Medical Practitioner only

Reteplase-Recombinant Tissue Plasminogen Activator - 18 mg

MiRel™

Prescribing Information

DESCRIPTION

MiRel™ (Reteplase) is a non-glycosylated deletion mutein of tissue plasminogen activator, containing the kringle 2 and the protease domains of human tissue plasminogen activator. Reteplase contains 355 of the 527 amino acids of native tissue plasminogen activator (amino acids 1-3 and 176-527). Reteplase is produced by recombinant DNA technology in *E. coli*. The protein is isolated as inclusion bodies from *E. coli*, converted into its active form by an in-vitro folding process and purified by chromatographic separation. The molecular weight of reteplase is 39,571 Daltons.

COMPOSITION

MiRel™ is a sterile, white, lyophilized powder for intravenous bolus injection after reconstitution with sterile water for injection.

Each vial contains

Reteplase (Recombinant tissue Plasminogen Activator) 18mg, Tranexamic Acid, Dipotassium Hydrogen Phosphate, Phosphoric acid, Sucrose, Polysorbate 80.

PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

Reteplase is a recombinant plasminogen activator. It catalyzes the cleavage of endogenous plasminogen to generate plasmin. This plasminogenolysis takes place in the presence of fibrin. Plasmin in turn degrades fibrin, which is the main component of the matrix of thrombi, thereby exerting its thrombolytic action.

Clinical study on **MiRel™** (Reteplase) demonstrated efficacy by reducing mortality in patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). **MiRel™** (Reteplase) also decreased the frequency of re-infarction, cardiac failure, cardiac arrhythmia and need for recanalization procedure which is comparable with earlier reported Reteplase studies. There was also significant increase in LVEF and 50% lowering of ST segment in >50% of patients at 90th minute post dosing.

Pharmacokinetics:

Based on the measurement of thrombolytic activity, Reteplase is cleared from plasma at a rate of 250-450 ml/min, with an effective half-life of 13-16 minutes. Reteplase is primarily cleared by the liver and kidney.

INDICATIONS

Reteplase is indicated for the thrombolytic treatment in patients with persistent ST segment elevation acute myocardial infarction and / or recent left Bundle Branch Block. Treatment should be initiated as soon as possible after the onset of acute myocardial infarction (AMI).

CONTRAINDICATIONS

Reteplase should not be used in patients having hypersensitivity to reteplase, polysorbate 80 or any of the other ingredients. Because thrombolytic therapy increases the risk of bleeding, **MiRel™** is contraindicated in the following situations:

- Active internal bleeding
- History of cerebrovascular accident
- Recent intracranial or intraspinal surgery or trauma
- Intracranial neoplasm, intravenous malformation, or aneurysm
- Known bleeding diathesis
- Severe uncontrolled hypertension

ADVERSE EFFECTS

The most commonly reported adverse drug reaction associated with reteplase treatment is hemorrhage, predominantly at the injection site. Intracranial bleeding has been seen with reteplase therapy, which may be fatal in some cases. Systolic blood pressure over 160 mm Hg before thrombolysis with reteplase was associated with greater risk for cerebral bleeding. As age increases the risk of intracranial bleeding and fatal intracranial bleeding increases.

Patients administered Reteplase as treatment for myocardial infarction have experienced many events which are frequent sequelae of myocardial infarction and may or may not be attributable to Reteplase therapy. These events include cardiogenic shock, arrhythmias (e.g., sinus bradycardia, accelerated idioventricular rhythm, ventricular premature depolarizations, supraventricular tachycardia, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation), AV block, pulmonary edema, heart failure, cardiac arrest, recurrent ischemia, reinfarction, myocardial rupture, mitral regurgitation, pericardial effusion, pericarditis, cardiac tamponade, venous thrombosis and embolism, and electromechanical dissociation. Allergic reactions were noted in clinical studies in a small number of patients.

Clinical study with **MiRel™** (Reteplase) demonstrated it to be safe, well tolerated and easy to administer. The safety profile was comparable with earlier reported Reteplase studies. Bleeding events with **MiRel™** (Reteplase) therapy were in 7.50%, which is comparable to earlier reported studies and only 2.50% patients required blood transfusion. No stroke event was reported in this study. Other cardiac complications reported in the study were hypotension (12.50%), hypertension (10.00%), pericarditis (2.50%), bradycardia (8.75%) and thrombosis (2.50%).

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Bleeding is the most common complication encountered during Reteplase therapy. The sites of bleeding include both internal bleeding sites (intracranial, retroperitoneal, gastrointestinal, genitourinary, or respiratory) and superficial bleeding sites (venous cut downs, arterial punctures, sites of recent surgical intervention). The concomitant use of heparin and other anticoagulation may contribute to bleeding.

Thrombolytic therapy requires careful attention to all potential bleeding sites (including catheter insertion sites, arterial and venous puncture sites, cutdown sites, and needle puncture sites).

Should an arterial puncture be necessary during the administration of Reteplase, it is preferable to use an upper extremity vessel that is accessible to manual compression. Pressure should be applied for at least 30 minutes, a pressure dressing applied, and the puncture site checked frequently for evidence of bleeding.

Other venipunctures should be performed carefully and only as required.

In case of serious bleeding which is not controllable by local pressure, concomitant anticoagulant therapy should be terminated immediately. In addition, the second bolus of Reteplase should not be given if serious bleeding occurs before it is administered.

Each patient considered for therapy with Reteplase should be carefully evaluated and anticipated benefits weighed against the potential risks associated with therapy. In the following conditions, the potential risks of Reteplase therapy may be increased and should be weighed against the anticipated benefits:

- Recent major surgery, e.g., coronary artery bypass graft, obstetrical delivery, organ biopsy
- Previous puncture of noncompressible vessels
- Cerebrovascular disease
- Recent gastrointestinal or genitourinary bleeding
- Hypertension: systolic BP $\geq$ 180 mm Hg and/or diastolic BP $\geq$ 110 mm Hg
- Subacute bacterial endocarditis
- Hemostatic defects including those secondary to severe hepatic or renal disease
- Severe hepatic or renal dysfunction
- Diabetic hemorrhagic retinopathy or other hemorrhagic ophthalmic conditions
- Septic thrombophlebitis or occluded AV cannula at a seriously infected site
- Age over 75 years
- Patients currently receiving oral anticoagulants, e.g., warfarin sodium
- Any other condition in which bleeding constitutes a significant hazard or would be particularly difficult to manage because of its location

Coronary thrombolysis may result in arrhythmias associated with reperfusion. It is recommended that antiarrhythmic therapy for bradycardia and/or ventricular irritability be available when Reteplase is administered. Cholesterol embolism has been reported rarely in patients treated with thrombolytic agents; the true incidence is unknown.

PREGNANCY AND LACTATION

Pregnancy Category C: Reteplase has been shown to have an abortifacient effect in rabbits when given in doses 3 times the human dose. Reproduction studies performed in rats at doses up to 15 times the human dose revealed no evidence of fetal anomalies; however, Reteplase administered to pregnant rabbits resulted in hemorrhage in the genital tract, leading to abortions in mid-gestation. There are no adequate and well controlled studies in pregnant women. Reteplase should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

It is not known whether Reteplase is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when Reteplase is administered to a nursing woman.

DRUG INTERACTIONS

Interaction study reports with reteplase and medicinal product commonly administered in patients with acute myocardial infarction are not available. Heparin, vitamin K antagonists and medicinal product that alter platelet function (such as acetylsalicylic acid, dipyridamole and abciximab) may increase the risk of bleeding if administered prior to, during or after reteplase therapy.

OVERDOSAGE

In the event of over dosage, one might expect depletion of fibrinogen and other blood coagulation components (e.g. coagulation factor V) with a consequent risk of bleeding.

INCOMPATIBILITIES

Heparin and Reteplase are incompatible when combined in solution. Do not administer heparin and Reteplase simultaneously in the same intravenous line.

If Reteplase is to be injected through an intravenous line containing heparin, a normal saline or 5% dextrose (D5W) solution should be flushed through the line prior to and following the Reteplase injection.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Reteplase is for intravenous administration only. Reteplase is administered as two bolus injections of 10 units each. Each bolus is administered over 2 minutes. The second bolus is given 30 minutes after the first bolus injection. No other medication should be injected or infused in the same intravenous line. No other medication should be added to the injection solution containing Reteplase. There is no experience with patients receiving repeat courses of therapy with Reteplase.

If Reteplase is to be injected through an intravenous line containing heparin, a normal saline or 5% dextrose (D5W) solution should be flushed through the line prior to and following the Reteplase injection.

Although the value of anticoagulants and antiplatelet drugs during and following administration of Reteplase has not been studied, heparin has been administered concomitantly in most of the patients. Aspirin has been given either during and/or following heparin treatment.

HOW SUPPLIED

Each **MiRel™** kit contains, 2 single-use reteplase vials of 18 mg (10 units), 2 single-use diluent vials for reconstitution (10 ml sterile water for injection), 2 sterile 10 ml syringes, 4 sterile needles and a package insert.

Reconstitution - Reteplase Kit:

Each vial should be reconstituted with 10 ml of sterile water for injection (WFI) in the following manner

Step 1: Remove the protective flip-cap from one vial of **MiRel™**

Step 2: Withdraw 10 ml of sterile water for injection from the supplied container into a sterile 10 ml syringe with sterile needle provided in the kit.

Step 3: Clean the rubber cap of **MiRel™** vial and pierce the rubber cap with the syringe needle containing WFI and allow the WFI to transfer into the vial. Ensure all the WFI is transferred into the vial.

Step 4: Remove the needle and syringe from the vial. Gently swirl the contents of the vial for dissolution. Do not shake or vortex. Repeat gentle swirling till all the contents are dissolved.

Step 5: Allow the vial to stand for few seconds for dissipation of air bubbles.

Step 6: Attach a fresh sterile needle to the syringe and withdraw the reconstituted solution into the syringe.

Step 7: The 10 ml bolus is now ready for administration.

Step 8: After 30 minutes the same steps to be followed for the second bolus injection.

When reconstituted as directed, **MiRel™** should be used within 4 hours. Prior to administration, the product should be visually inspected for particulate matter and discoloration.

STORAGE

Store **MiRel™** at 2-8°C (36-46°F). Prevent exposure to light. Do not use beyond the expiration date.

Shelf life

For details of product's shelf life, please refer Expiry Date mentioned on the carton.


Reliance
LIFE SCIENCES
Reliance Life Sciences Pvt. Ltd.
TM: Trade Mark of Reliance Life Sciences Pvt. Ltd.

120022942 V00