

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ReoPro 2 mg/ml, инжекционен/инфузионен разтвор.
ReoPro 2 mg/mL solution for injection or infusion

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ 11-2498, 15.08.08.
Одобрено: 08.08.2008

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ReoPro 2 mg/ml съдържа 10 mg абциксимаб (*abciximab*) в 5 ml вода за инжекции. Абциксимаб е Fab фрагмент на химерно IgG1 моноклонално антитяло, произведено от рекомбинантна клетъчна линия, култивирана посредством постоянна перфузия.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/инфузионен разтвор.

ReoPro е безцветна и прозрачна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ReoPro е показан като допълнително лечение при приложение на хепарин и ацетилсалицилова киселина при:

1. Перкутанна коронарна интервенция

Предотвратяването на исхемични кардиологични усложнения при пациенти, подложени на перкутанна коронарна интервенция (балонна ангиопластика, атеректомия и стент) (вж. точка 5.1)

2. Нестабилна стенокардия

Кратковременно (едномесечно) намаляване на риска от инфаркт на миокарда при пациенти с нестабилна стенокардия, неповлияващи се от пълно конвенционално лечение, които са планирани за перкутанна коронарна интервенция.

4.2 Дозировка и начин на приложение

ReoPro е за интравенозно (i.v.) приложение при възрастни.

ReoPro трябва да се прилага само заедно с обширни грижи от лекар-специалист и медицинска сестра. В допълнение трябва да има възможност за лабораторни изследвания на хематологичната функция и възможности за приложение на кръвни продукти.

Възрастни пациенти:

Препоръчаната доза на ReoPro е 0,25 mg/kg интравенозно болус, последвани незабавно от 0,125 µg/kg/минута (максимално до 10 µg/минута) продължителна интравенозна инфузия.

За стабилизирането на пациенти с нестабилна стенокардия болус дозата, последвана от инфузията, трябва да започне до 24 часа преди възможната интервенция и да завърши 2 часа след интервенцията.



За профилактиката на исхемични кардиологични усложнения при пациенти, подложени на перкутанна коронарна интервенция и които понастоящем не са получавали инфузия с РеоПро, трябва да се приложи болус 10 до 60 минути преди интервенцията, последвани от 12-часова инфузия.

Деца:

РеоПро не е показан за употреба при деца и юноши под 18 години, поради липса на данни за безопасност и ефективност.

За подробности относно подготовката за приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

РеоПро не трябва да се прилага при пациенти с известна свръхчувствителност към абциксимаб, към някоя от съставките на продукта, към миши моноклонални антитела или към папаин. Незначително количество папаин може да присъства в резултат процеса на производство.

Тъй като инхибиране агрегацията на тромбоцитите увеличава риска от кървене, РеоПро е противопоказан при следните клинични ситуации: активно вътрешно кървене; анамнеза за мозъчно-съдов инцидент през последните 2 години; скорошна (в рамките на 2 месеца) интракраниална или интраспинална операция или травма; скорошна (в рамките на 2 месеца) голяма хирургична интервенция; интракраниален тумор, артерио-венозна малформация или аневризма; известна хеморагична диатеза или тежка, нелекувана хипертония; съществуваща преди това тромбоцитопения; васкулит; хипертензивна ретинопатия; тежка чернодробна недостатъчност.

Тъй като на разположение са само ограничени данни, то употребата на РеоПро при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, при които е необходима хемодиализа, е противопоказана (вж. точка 4.4, абзац за Бъбречно заболяване).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Трябва да се направи внимателна преценка на съотношението риск/полза за всеки пациент преди започване на лечение с РеоПро. Няма установено благоприятно съотношение риск/полза при пациенти с нисък риск на възраст над 65 години.

Съпътстващо лечение с ацетилсалицилова киселина и хепарин

РеоПро трябва да се използва като допълнение към лечението с ацетилсалицилова киселина и хепарин.

Съпътстващо лечение с ацетилсалицилова киселина

Ацетилсалициловата киселина трябва да се прилага перорално в дневна доза приблизително, но не по-ниска от 300 mg.

Съпътстващо лечение с хепарин за перкутанна коронарна интервенция

Хепарин-болус преди РТСА (Перкутанна Транслуминална Коронарна Ангиопластика)

Ако активираното време на съсирване (ACT) на пациента е по-малко от 200 секунди преди началото на РТСА-процедурата, то първоначалната доза хепарин трябва да се направи преди осигуряване на артериален достъп, съгласно следния алгоритъм:

- ACT < 150 секунди: приложете 70 U/kg
- ACT 150-199 секунди: приложете 50 U/kg

Първоначалната болус доза хепарин не трябва да надвишава 7000 U. ACT трябва да се провери минимум 2 минути след болусното приложение на хепарин. Ако ACT е < 200 секунди, може да се приложи допълнителен болус от 20 U/kg хепарин. Ако ACT



остава < 200 сек, се прилагат допълнителни болуси от 20 U/kg хепарин до достигане на АСТ \geq 200 секунди.

Възникне ли ситуация, където се обсъждат по-високи клинично необходими дози хепарин, въпреки възможността от по-голям риск от кървене, то се препоръчва хепарин внимателно да се титрира като се прилагат болуси, регулирани в съответствие телесното тегло, и прицелното АСТ да не превишава 300 секунди.

Хепарин болус по време на РТСА (Перкутанна Транслуминална Коронарна Ангиопластика)
По време на РТСА-процедурата, АСТ трябва да се проверява на всеки 30 минути. Ако АСТ е < 200 секунди, могат да се приложат допълнително болуси от 20 U/kg хепарин. Ако АСТ остава < 200 секунди, могат да се прилагат допълнително болуси от 20 U/kg хепарин до достигане на АСТ \geq 200 секунди. АСТ трябва да се проверява преди и минимум 2 минути след всяко болус приложение на хепарин.

Като алтернатива на допълнителното болус-приложение на хепарин, както е описано по-горе, може да се започне постоянна инфузия с хепарин след първоначалните болус-доза хепарин, постигайки прицелна стойност на АСТ \geq 200 секунди при скорост от 7 U/kg/час и продължена за времетраенето на процедурата.

Инфузия с хепарин след РТСА (Перкутанна Транслуминална Коронарна Ангиопластика)
Решително се препоръчва прекратяване на хепарин в рамките на 6 часа, незабавно след завършване на процедурата с изваждане на артериалния шиит. При отделни пациенти, ако се използват продължително лечение с хепарин след РТСА или по-късно отстраняване на шиита, то тогава се препоръчва начална инфузионна скорост от 7 U/kg/час (вж. абзаца за Предпазни мерки при кървене – *Място за достъп до бедрената артерия*). При всички обстоятелства хепарин трябва да се преустанови поне 2 часа преди отстраняването на артериалния шиит.

Съпътстващо лечение с хепарин за стабилизиране на нестабилна стенокардия

Трябва да се започне антикоагулация с хепарин до достигане на прицелно аРТТ от 60-85 секунди. Инфузията с хепарин трябва да се поддържа по време на инфузията с РеоПро. След ангиопластика прилагането на хепарин е схематично изложено както е описано в абзаца за Съпътстващо лечение с хепарин за перкутанна коронарна интервенция.

Предупреждения при кървене

Потенциални места на кървене

Трябва старателно да се обръща внимание на всички места с потенциална опасност от кървене, включително артериалните и венозни пункционни места, местата на въвеждане на катетрите, местата на венесекция и пункционните места на иглите.

Място на достъп през бедрена артерия

РеоПро се свързва с увеличена честотата на кървене, особено в областта на достъпа до бедрената артерия за поставяне на шиита. Следните са специфични препоръки за грижа за мястото на достъп:

- Поставяне на шиит в бедрената артерия
 - Когато е уместно използвайте само един артериален шиит за съдов достъп (избягвайте поставянето на шиит във вена).
 - Пунктирайте само предната стена на артерията или вената, когато установявате съдов достъп.
 - Използването на “през и през” техника за идентифициране на съдовата структура *решително не се одобрява*.
- Когато шиитът е поставен в бедрената артерия
 - Проверете мястото за въвеждане на шиита и дисталните пункционни места (те) *крак(а) всеки 15 минути за първия час и след това на всеки час за следващите 6 часа.*
 - Поддържайте пълен постелен режим като главата е повдигната в ъгъла $\leq 30^\circ$.



- Поддържайте засегнатия(те) крак(а) изправен(и) посредством метода с навит чаршаф или мек ограничител.
 - Прилагайте лекарствени средства за лечение на болката в гърба/слабините, ако е необходимо.
 - Обучете пациента за грижите след РТСА посредством вербални инструкции.
- Отстраняване на шиита от бедрената артерия
 - Хепарин трябва да се спре поне 2 часа преди отстраняване на артериалния шиит.
 - Проверете аРТТ или АСТ преди отстраняване на артериалния шиит: не отстранявайте шиита, освен когато аРТТ е ≤ 50 секунди или АСТ е ≤ 175 секунди.
 - Приложи натиск върху мястото на достъп за поне 30 минути след отстраняване на шиита, използвайки или мануална компресия, или механично приспособление.
 - Приложи компресивна превръзка след постигане на хемостаза.
 - След отстраняване на шиита от бедрената артерия
 - Проверете слабините за кървене/хематом и дисталните пулсации на всеки 15 минути през първия час или до стабилизиране, след това на всеки час за следващите 6 часа след отстраняване на шиита.
 - Продължи пълен постелен режим като глава е повдигната в леглото $\leq 30^\circ$ и засегнатия(те) крак(а) е(са) изправен(и) за 6-8 часа след отстраняване на шиита от бедрената артерия, 6-8 часа след преустановяване на РеоПро или 4 часа след преустановяване на хепарин, в зависимост от това кое е направено последно.
 - Отстрани компресивната превръзка преди да изправите пациента.
 - Продължете медикацията за дискомфорт.
 - Обработка на мястото на бедрен достъп при кървене/образуване на хематом:
 - В случай на кървене в слабината със или без образуване на хематом се препоръчват следните процедури:
 - Спуснете глава в леглото до 0° .
 - Приложи мануален натиск/компресивно приспособление до постигане на хемостаза.
 - Всеки хематом трябва да се оценява и наблюдава за нарастване.
 - Сменете компресивната превръзка, ако е необходимо.
 - Ако е прилаган хепарин, получите аРТТ и регулирайте хепарин според нуждите.
 - Поддържайте интравенозен достъп, ако шиитът е отстранен.

Ако кървенето в слабините продължава или хематомът се увеличава по време на инфузията на РеоПро, независимо от горните мерки, инфузията на РеоПро трябва да се прекрати незабавно и артериалният шиит да се отстрани съгласно описаните по-горе указания. След отстраняване на шиита интравенозният достъп трябва да се запази до овладяване на кървенето (вж. абзац за Трансфузия за възстановяване функцията на тромбоцитите).

Ретроперитонеално кървене

РеоПро се свързва с повишен риск от ретроперитонеално кървене във връзка с пункция на бедрен съд. Употребата на венозни шиитове трябва да се сведе до минимум и трябва да се пунктира само предната стена на артерията или вената, когато се установява съдов достъп (вж. абзац за Предпазни мерки - Място на достъп до бедрената артерия).

Белодробен (главно алвеоларен) кръвоизлив

РеоПро се свързва рядко с белодробен (главно алвеоларен) кръвоизлив. Това може да се прояви с който и да е или всичките от следни симптоми, които са в тясна връзка с приложението на РеоПро: хипоксемия, алвеоларни инфилтрати на рентгенография на гръдния кош, хемоптое или необясним спад в нивото на хемоглобина. Ако връзката е потвърдена, приложението на РеоПро и всички антикоагулантни и други антиагрегантни лекарствени продукти трябва незабавно да бъде преустановено.



Профилактика на кървене от стомашно-чревния тракт

За да се избегне спонтанното кървене от стомашно-чревния тракт, се препоръчва пациентите да бъдат предварително третирани с антагонисти на H_2 -хистаминовите рецептори или с течни антиацидни лекарствени средства. Ако е необходимо за предотвратяване на повръщане, трябва да се прилагат антиеметици.

Общи сестрински грижи за пациента

Трябва да се избягват ненужни артериални и венозни пункции, интрамускулни инжекции, рутинна употреба на уретрални катетри, назотрахеална интубация, назогастрални сонди и маншети за автоматично измерване на артериалното налягане. Когато се осигурява интравенозен достъп, да се избягват места, които не могат да се притиснат (напр., подключични или югуларни вени). За изтегляне на кръв да се вземат предвид запушалки с физиологичен разтвор или с хепарин. Местата на пункция на съда трябва да се документират и наблюдават. Трябва да се осигури внимателна грижа, когато се отстраняват превръзките.

Мониторинг на пациента

Преди да се приложи РеоПро трябва да се оценят броят на тромбоцитите, активираното време на съсирване (ACT), протромбиновото време (PT) и актуалното парциално тромбопластиново време (aPTT), за да се открият съществуващи преди това нарушения в кръвосъсирването. Допълнително определяне броя на тромбоцитите трябва да се извършва 2-4 часа след инжектиране на болус-дозата и на 24. час. Измервания на хемоглобина и хематокрита трябва да се получат преди приложението на РеоПро, на 12. час след болус-инжектирането на РеоПро и отново на 24. час след болус-инжектирането. Трябва да се направи 12-канална електрокардиограма (ЕКГ) преди болус-инжектирането на РеоПро и да се повтори след като пациентът се върне в болничната стая от лабораторията за катетеризации и на 24. час след болус-инжектирането на РеоПро. Виталните белези (включително артериално налягане и пулс) трябва да се проследят на всеки час през първите 4 часа след болус-инжектирането на РеоПро, а след това на 6., 12., 18. и 24. час след болус-инжектирането на РеоПро.

Тромбоцитопения

За да се оцени възможността от възникване на тромбоцитопения, броят на тромбоцитите трябва да се проследи преди лечението, 2 до 4 часа след болус-дозата на РеоПро и на 24. час. Ако при пациент се наблюдава остро намаление на тромбоцитите, трябва да се определи допълнителното техният брой. Кръвта за тези преброявания трябва да се взема в три отделни епруветки, съдържащи етилендиаминтетраоцетна киселина (EDTA), цитрат и хепарин, съответно, за да се изключи псевдотромбоцитопения, дължаща се на *in vitro* антикоагулантно взаимодействие. Ако се докаже истинска тромбоцитопения, РеоПро трябва веднага да се спре и състоянието да се мониторира и лекува по подходящ начин. Броят на тромбоцитите се проследява ежедневно, докато се възстанови до нормалния. Ако броят на тромбоцитите на пациента спадне до 60 000 клетки/ μ l, хепарин и ацетилсалицилова киселина трябва да бъдат спрени. Ако броят на тромбоцитите на пациента спадне под 50 000 клетки/ μ l, трябва да се обсъди трансфузия на тромбоцитна маса, особено, ако пациентът кърви и/или при който са планирани или протичат инвазивни процедури. Ако броят на тромбоцитите на пациента спадне под 20 000 клетки/ μ l, трябва да се трансфузират тромбоцити. Решението за трансфузиране на тромбоцити трябва да се базира на клинична преценка на индивидуална основа. Тромбоцитопения се наблюдава с по-високи честоти след повторно приложение (вж. абзац за Повторно приложение).

Трансфузия за възстановяване функцията на тромбоцитите

В случай на сериозно, неконтролируемо кървене или при необходимост от спешна операция РеоПро трябва да се спре.

При повечето от пациентите времето на кървене се връща до нормата в рамките на 12 часа. Ако времето на кървене остава удължено и/или се наблюдава значително потъпване на функцията на тромбоцитите и/или, ако се налага бърза хемостаза и/или в случай(и) на неадекватно проведена



хемостаза, трябва да се потърси консултация с хематолог с опит в диагностиката и лечението на хеморагични нарушения. Трансфузия на тромбоцити от донор възстановява функцията на тромбоцитите след приложение на РеоПро в проучвания върху животни и трансфузии на пресни тромбоцити от случаен донор са давани емпирично за възстановяване функцията на тромбоцитите при хора.

Когато се обсъжда необходимостта от трансфузиране на пациентите, трябва да се оцени втресъдовия обем на пациента. Ако е хиповолемичен, то втресъдовия обем трябва адекватно да се възстанови с кристалоиди. При безсимптомни пациенти нормоволемична анемия (хемоглобин 7-10 g/dL) може добре да се толерира; трансфузия не е показана, освен ако се наблюдава влошаване на виталните белези или, освен ако пациентът развие белези и симптоми. При симптоматични пациенти (напр., синкоп, диспнея, постурална хипотензия, тахикардия) за възстановяване на втресъдовия обем трябва да се използват кристалоиди.

Ако симптомите се задържат, пациентът трябва да получи трансфузии с еритроцитен концентрат или пълноценна кръв въз основата на единица-за-единица за облекчаване на симптомите; една единица може да е достатъчна.

Ако се налага бърза хемостаза, могат да се приложат терапевтични дози тромбоцити (поне $5,5 \times 10^{11}$ тромбоцити). Може да се наблюдава редистрибуция на РеоПро от ендогенните тромбоцитни рецептори към тези на трансфузираните тромбоцити. Еднократна трансфузия може да е достатъчна, за да се намали рецепторната блокада с 60% до 70%, при което ниво функцията на тромбоцитите се възстановява. Повторни трансфузии на тромбоцити могат да са необходими, за да се поддържа хемостазата.

Специфични насоки за кървене от мястото на достъп са дадени по-горе под абзаца за Предупреждения при кървене - Място на достъп през бедрена артерия

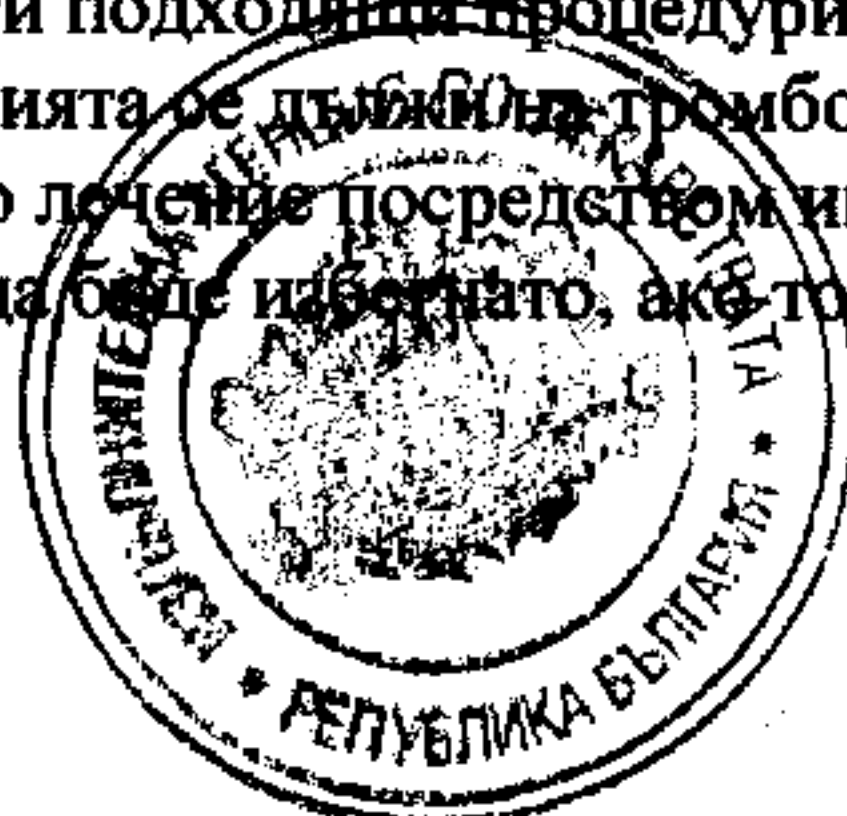
Приложение на тромболитични, антикоагулантни и други антитромбоцитни лекарствени средства

Тъй като РеоПро инхибира агрегацията на тромбоцитите, трябва предпазливост при употребата му с други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата като хепарин, перорални антикоагулантни лекарствени средства като варфарин, тромболитични и антитромбоцитни лекарствени средства други освен ацетилсалицилова киселина, като дипиридамомл, тиклопидин или декстриани с ниско молекулно тегло (вж. точка 4.5).

Данните при пациенти, получавали тромболитични лекарствени средства, предполагат увеличение на риска от кървене, когато РеоПро се приложи на пациенти, лекувани с тромболитични лекарствени средства в дози, достатъчни да предизвикат състояние на системна фибринолиза. Затова, използването на лечението с РеоПро за животоспасяваща ангиопластика при тези пациенти, които са получавали системна тромболитична терапия, трябва да се обсъжда само след внимателно разглеждане на рисковете и ползите за всеки пациент. Рискът от кървене и интракраниална хеморагия изглежда по-висок колкото по-скоро РеоПро е приложен след апликацията на тромболитичното лекарствено средство (вж. точка 4.8, абзац за Други съдови нарушения).

Ако е необходима интервенция по спешност, поради рефрактерни симптоми, при пациент, получаващ РеоПро (или който е получил лекарственият продукт в предшестващите 48 часа), за спасяване на ситуацията се препоръчва първо да се опита РТСА. Преди по-нататъшни хирургични интервенции времето на кървене трябва да се определи и трябва да бъде 12 минути или по-малко. Ако РТСА и които и да са други подходящи процедури, са неуспешни и, ако ангиографският образ предполага, че етиологията се дължи на тромбоза, то може да се обмисли прилагането на допълнително тромболитично лечение посредством интракоронарен път. Състояние на системна фибринолиза трябва да бъде изяснено, ако това въобще е възможно.

Свръхчувствителност



Реакции на свръхчувствителност трябва да се очакват всеки път, когато се прилагат белтъчни разтвори като РеоПро. Адреналин, допамин, теофилин, антихистаминни лекарствени средства и кортикостероиди трябва да са на разположение за незабавна употреба. Ако се появят симптоми на алергична реакция или анафилаксия, инфузията незабавно трябва да се спре. Подкожно приложение на 0,3 до 0,5 mL воден адреналин (разреждане 1:1 000) и използване на кортикостероиди, респираторно подпомагане и други реанимационни мерки са от първа необходимост.

Реакции на свръхчувствителност и алергични реакции са наблюдавани рядко след лечение с РеоПро. Въпреки това анафилаксия може потенциално да настъпи по всяко време в продължение на приложението.

Повторно приложение

Приложението на РеоПро може да доведе до образуването на човешки анти-химерни антитела (НАСА), които могат потенциално да предизвикват алергични реакции или реакции на свръхчувствителност (включително анафилаксия), тромбоцитопения или да намалят ползата от повторно приложение (вж. точка 4.8, абзац за Повторно приложение).

Наличните данни навеждат на мисълта, че човешките антитела срещу други моноклонални антитела не реагират кръстосано с РеоПро.

Тромбоцитопения е наблюдавана с по-високи честоти при проучване за повторно приложение, отколкото в проучвания от фаза III за първоначално приложение, което подсказва, че повторното приложение може да е свързано с увеличение на разпространението и тежестта на тромбоцитопения (вж. точка 4.8, абзац за Повторно приложение).

Бъбречно заболяване

Ползите могат да бъдат намалени при пациенти с бъбречно заболяване. Употребата на РеоПро при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност може да се обсъжда само след внимателна преценка на рисковете и ползите. Поради увеличаване на потенциалния риск от кървене при пациенти с тежко бъбречно заболяване, те трябва да бъдат мониторираны по-често за кървене. В случай, че се развие сериозно кървене, трябва да се обсъди трансфузия на тромбоцити (вж. абзац за Предупреждения при кървене – Трансфузия за възстановяване функцията на тромбоцитите). Като допълнение трябва да се имат предвид предпазните мерки за кървене, както е описана по-горе.

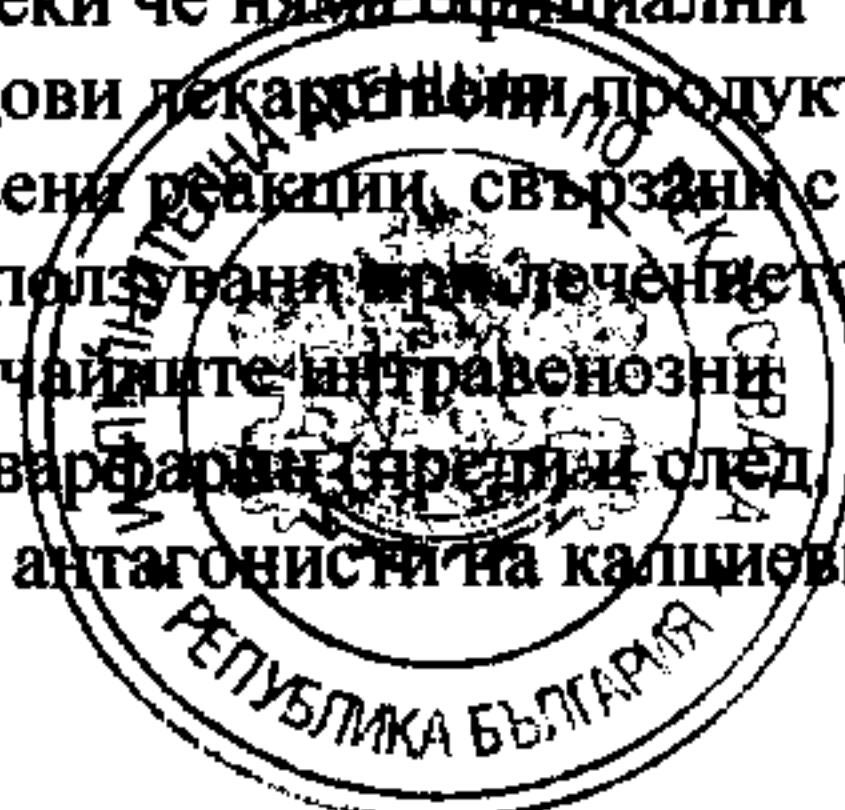
Противопоказано е приложението на РеоПро при пациенти на диализа (вж. точка 4.3.).

Деца или възрастни над 80 години

Деца или пациенти над 80 години не са били проучвани.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Формално РеоПро е проучен като добавка към лечение с хепарин и ацетилсалицилова киселина. В присъствието на РеоПро хепарин се асоциира с повишена честота на кървене. Ограниченият опит с РеоПро при пациенти, получили тромболитични лекарствени средства, навежда на мисълта за увеличение на риска от кървене. Въпреки че няма официални изследвания на РеоПро с други често прилагани сърдечносъдови лекарствени продукти, при клинични изследвания не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции, свързани с едновременната употреба на други лекарствени продукти, използвани при лечението на стенокардия, миокарден инфаркт или хипертония, нито с обичайните интравенозни инфузионни течности. Тези лекарствени продукти включват варфарин (средствено време на РТСА), блокери на бета-адренергичните рецептори, антагонисти на калциевите



каналы, инхибитори на ангиотензин конвертирация ензим (АСЕ-инхибитори) и интравенозни и перорални нитрати.

4.6 Бременност и кърмене

Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни с РеоПро. Не е известно също, дали абциксимаб може да увреди плода, когато се приложи на бременна жена или, дали може да повлияе репродуктивния капацитет. РеоПро не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако е несъмнено нужен.

Кърменето на деца трябва да се преустанови при кърмещи майки, тъй като не е изследвана секрецията на абциксимаб в кърмата на животни и човек.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е приложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани лекарствени събития са кървене, болки в гърба, хипотония, гадене, болка в гърдите, повръщане, главоболие, брадикардия, температура (треска), болка в областта на пункционното място и тромбоцитопения. Рядко се съобщава за сърдечна тампонада, белодробен (главно алвеоларен) кръвоизлив и респираторен дистрес синдром при възрастните.

Нежелани лекарствени събития, изброени в таблица 1, са на базата на опита от клинични проучвания. В рамките на системо-органните класове нежелани лекарствени събития са изброени под заглавия за честотата, използвайки следните категории: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$).

Таблица 1
Нежелани лекарствени ефекти в клинични проучвания

Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести: Тромбоцитопения
Сърдечни нарушения	Чести: Брадикардия Редки: Сърдечна тампонада
Стомашно-чревни нарушения	Чести: Гадене, повръщане
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести: Болка в гърдите, треска, болка на мястото на пункция
Нарушения на имунната система	Редки: Реакции на свръхчувствителност/алергични реакции
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести: Болка в гърба
Нарушения на нервната система	Чести: Главоболие
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Редки: Респираторен дистрес синдром при възрастни
Съдови нарушения	Чести: Кървене, хипотензия



Нечести: Интракраниална хеморагия
Редки: Пулмонална хеморагия

Кървене

В проучването EPIC, при което се използва хепарин в стандартен дозов режим, нерегулиран според телесното тегло, най-честото усложнение по време на лечение с РеоПро е кървенето през първите 36 часа. Честотата на голямо кървене, малко кървене и трансфузия на кръвни продукти почти се удвоява. При пациенти с голямо кървене в 67% кървенето е свързано с мястото на артериалния достъп в слабините.

Голямо и малко кървене са определени както следва:

Голямо кървене: намаление на хемоглобина с > 5 g/dL

Малко кървене: Спонтанна макроскопска хематурия или хематемеза, или наблюдавана кръвозагуба с намаляване на хемоглобина с >3 g/dL, или намаляване на хемоглобина с ≥ 4 g/dL без да се наблюдава кръвозагуба.

В последващо клинично проучване EPLOG, в което се прилага схема на хепарин, отстраняване на шиита и указания за грижи за бедрения достъп, описани в точка 4.4, абзац Предупреждения при кървене, честотата на голямо кървене, несвързано с операция по повод коронарен байпас (CABG) при пациенти, лекувани с РеоПро (1,1%), не се различава от тази при пациенти, получили плацебо (1,1%) и няма сигнификантно увеличение на честотата на интракраниална хеморагия. Намалението при голямото кървене, наблюдавано в изследването EPLOG, е постигнато без загуба на ефективност. По същия начин в изследването EPISTENT честотата на голямо кървене, несвързано с операция по повод коронарен байпас (CABG) при пациенти, получили РеоПро плюс балонна ангиопластика (0,6%) или РеоПро с поставяне на стент (0,8%), не се различава сигнификантно от тази при пациенти, получили плацебо с поставяне на стент (1,0%). В изследването CAPTURE, при което не се прилага схема с ниска доза хепарин, честотата на голямо кървене, несвързано с операция по повод коронарен байпас (CABG), е по-висока при пациенти, получили РеоПро (3,8%), отколкото при пациенти, получили плацебо (1,9%).

Въпреки че данните са ограничени, лечението с РеоПро не се свързва с прекалено голямо кървене при пациенти, които се подлагат на операция по повод коронарен байпас (CABG). Някои пациенти с удължени времена на кървене се получават трансфузия на тромбоцити, за да се коригира времето на кървене преди операцията (вж. точка 4.4, абзац Трансфузия за възстановяване функцията на тромбоцитите).

Други съдови нарушения

Клинични проучвания подсказват, че придържането към препоръчвания понастоящем режим за определяне на дозата на хепарин според телесното тегло се свързва с по-малък риск от интракраниално кървене, отколкото при предишните протоколи (по-висока доза, некоригирана според телесното тегло). Общата честота на интракраниална хеморагия и на нехеморагични инсулти във всички четирите основни проучвания е сходна; 9/3 023 (0,30%) при пациентите с плацебо и 15/4 680 (0,32%) за лекуваните с РеоПро пациенти. Честотата на интракраниална хеморагия е 0,10% при пациентите с плацебо и 0,15% при пациентите с РеоПро.

Проучването GUSTO V рандомизира 16 588 пациенти с остър миокарден инфаркт за лечение с комбиниран РеоПро и половин доза ретеплаза или с пълна доза ретеплаза самостоятелно. Честотата на умерено или тежко неинтракраниално кървене е повишена при тези пациенти, получавали РеоПро и половин доза ретеплаза, спрямо тези, получавали ретеплаза самостоятелно (4,6% срещу 2,3%, съответно).

Тромбоцитопения



Пациентите, лекувани с РеоПро по-вероятно претърпяват тромбоцитопения (брой на тромбоцитите по-нисък от 100 000 клетки/ μ L), отколкото пациентите с плацебо. Честота в проучванията EPLOG и EPSTENT, при които се прилага РеоПро с препоръчания режим на ниска доза хепарин, съобразена с телесното тегло, е 2,8% и 1,1% при пациенти, третирани с плацебо. Тромбоцитопения се наблюдава с по-високи честоти след повторно приложение (вж. абзац за Повторно приложение).

Повторно приложение

Образуването на човешки анти-химерни антитела (НАСА) се появява, в повечето случаи като нисък титър, в приблизително 5% до 6% от пациентите 2 до 4 седмици след получаване на първа експозиция на РеоПро в клинични проучвания от фаза III.

Повторно приложение на РеоПро на пациенти, подложени на перкутанна транслуменна коронарна ангиопластика (РТСА), е оценявано в една регистрация, която включва 1 342 лечения при 1 286 пациенти. Повечето пациенти получават тяхната втора експозиция с РеоПро; 15% получават трета или последваща експозиция. Общата честота на позитивност за човешки анти-химерни антитела (НАСА) преди повторното приложение е 6% и нараства до 27% след повторното приложение. Няма съобщения за сериозни алергични реакции или анафилаксия.

В проучването - запис за повторно приложение при пациенти, получавали втора или последваща експозиция на РеоПро, разпространението на някаква степен на тромбоцитопения е 5% с честота на абсолютна тромбоцитопения от 2 % (< 20 000 клетки / μ L). Факторите, свързани с повишен риск от тромбоцитопения, са анамнеза за тромбоцитопения при предишна експозиция с РеоПро, повторно приложение в рамките на 30 дни и позитивна проба за НАСА преди повторното приложение.

4.9 Предозиране

Няма опит с нежелани лекарствени събития, свързани с предозиране.

Все пак, в случай на остри алергични реакции, тромбоцитопения или неконтролируемо кървене, приложението на РеоПро трябва да бъде прекратено веднага (вж. точка 4.4, абзац за Свръхчувствителност и Тромбоцитопения). В случай на тромбоцитопения или неконтролируемо кървене се препоръчва трансфузиране на тромбоцити (вж. точка 4.4, абзац за Трансфузия за възстановяване функцията на тромбоцитите).

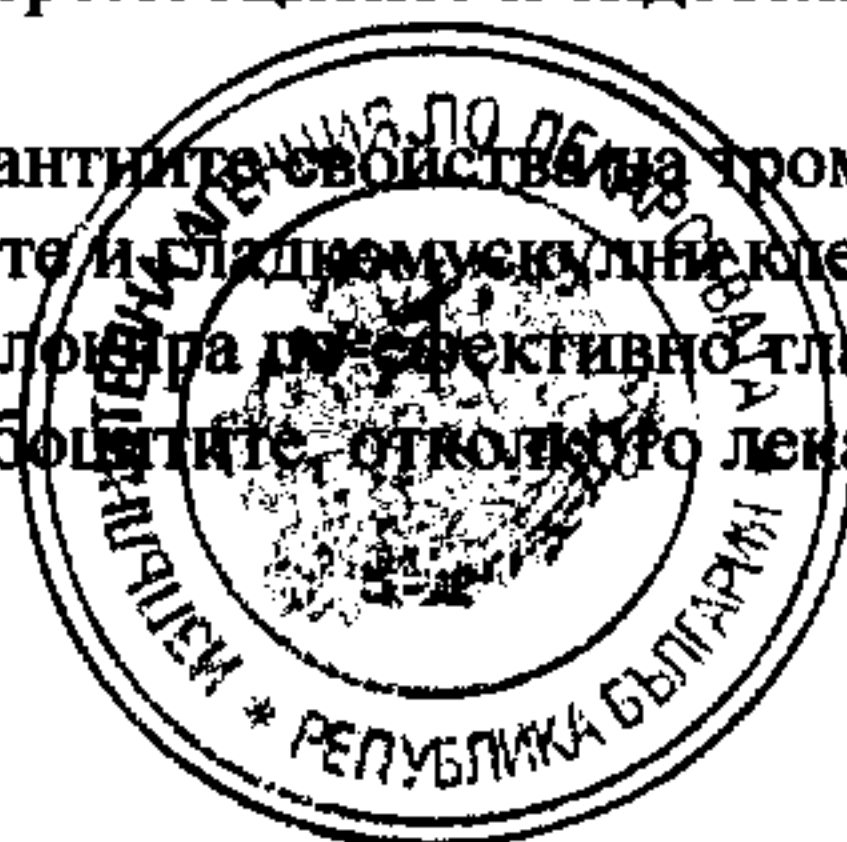
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтична група: Инхибитори агрегацията на тромбоцитите с изключение на хепарин, АТС код: B01A C13.

РеоПро е Fab фрагмент от химерно моноклонално антитяло 7E3. То е насочено срещу гликопротеиновия (GP) IIb/IIIa (α IIb β 3) рецептор, намиращ се на повърхността на човешките тромбоцити. РеоПро инхибира агрегацията на тромбоцитите посредством предотвратяване свързването на фибриногена, на фактора на von Willebrand и на други адхезивни молекули към GPIIb/IIIa рецепторни места върху активираните тромбоцити. РеоПро се свързва също така към витронектин (α v β 3) рецептора, открит върху тромбоцитите и ендотелиалните клетки.

Витронектин-рецепторът медира прокоагулантните свойства на тромбоцитите и пролиферативните свойства на ендотелиалните и гладкомускулни клетки на съдовата стена. Поради двойната си специфичност, РеоПро блокира по-ефективно гласъка на генериране на тромбин, който следва активирането на тромбоцитите, отколкото лекарствени средства, които инхибират само GPIIb/IIIa.



Клинична ефективност

Във фаза I клинично проучване, интравенозното приложение при хора на еднократни болус-дозы РеоПро от 0,15 mg/kg до 0,30 mg/kg причинява бързо, доза-зависимо инхибиране на тромбоцитната функция, която се измерва чрез *ex vivo* агрегация на тромбоцити в отговор от аденозин дифосфат (ADP) или чрез удължаването на времето на кървене. При двете най-високи дози (0,25 и 0,30 mg/kg) два часа след инжектирането над 80% от GPIIb/IIIa-рецепторите са блокирани и тромбоцитната агрегация в отговор на 20 μ M ADP е почти анулирана. Публикуваните данни показват, че това ниво на тромбоцитна инхибиция се установява в рамките на 10 минути от приложението. В клинично проучване от фаза I средното време на кървене се удължава до над 30 минути при двете дози в сравнение с изходната стойност от приблизително 5 минути. 80%-ното ниво на рецепторна блокада е избрана за цел на фармакологична ефективност, тъй като животински модели на тежка коронарна стеноза сочат, че инхибиране на тромбоцитите, свързано с тази степен на блокада, предотвратява тромбоцитната тромбоза.

Интравенозното приложение при хора на еднократна болус-доза от 0,25 mg/kg, последвано от постоянна инфузия на 10 μ g/минута за периоди от 12 до 96 часа, причинява продължителна високостепенна GPIIb/IIIa рецепторна блокада ($\geq 80\%$) и инхибиране на тромбоцитната функция (*ex vivo* агрегация на тромбоцити в отговор на 20 μ M ADP под 20% от изходната стойност и време на кървене по-голямо от 30 минути) за времетраенето на инфузията при повечето пациенти. Еквивалентни резултати са получени, когато доза на инфузия, съобразена с телесното тегло (0,125 μ g/kg/минута до максимум 10 μ g/минута), е приложена при пациенти с телесно тегло до 80 kg. Резултатите при пациенти, които получават 0,25 μ g/kg болус, последван от инфузия от 5 μ g/минута за 24 часа, показват подобна начална блокада на рецепторите и потискане на тромбоцитната агрегация, но този отговор не се поддържа през времето на инфузионния период. Въпреки че се откриват ниски нива на GPIIb/IIIa рецепторна блокада за повече от 10 дни след прекратяване на инфузията, тромбоцитната функция типично се възстановява към нормалната за период от 24 до 48 часа.

В клиничните проучвания РеоПро показва изразени ефекти в намаляване на тромботичните усложнения на коронарните интервенции като балонна ангиопластика, атеректомия и поставяне на стент. Тези ефекти се наблюдават в рамките на часовете на интервенцията и се поддържат за 30 дни в проучванията EPIC, EPICLOG, EPISTENT и CAPTURE. В изследването EPIC, в което са включени високо рискови пациенти с ангиопластика и в двете интервенционални изследвания, в които са включени главно високо рискови пациенти с ангиопластика - EPICLOG (36% с нисък риск и 64% с висок риск) и EPISTENT (27% с нисък риск и 73% с висок риск) – инфузионната доза продължава за 12 часа след процедурата и намаляването на съставна крайна цел на смърт, миокарден инфаркт или повторна интервенция се задържа за периода на проследяването, 3 години (EPIC), 1 година (EPICLOG) и 1 година (EPISTENT), съответно. В изследването EPIC намалението в съставната крайна цел произлиза преди всичко от ефекта върху миокардния инфаркт и върху спешните и планови реваскуларизации. В проучванията EPICLOG и EPISTENT намалението в съставната крайна цел произлиза главно от ефекта върху *non-Q* миокардния инфаркт (идентифициран посредством повишенията на сърдечните ензими) и спешните реваскуларизации. В изследването CAPTURE при пациенти с нестабилна стенокардия и неповлияващи се от медикаментозно лечение, РеоПро се прилага като болус плюс инфузия, започваща до 24 часа преди процедурата и продължаваща 1 час след приключването ѝ. Този режим на приложение демонстрира стабилизиране на пациентите преди ангиопластика, което се демонстрира, например посредством намаление на миокардните инфаркти, и намалението на тромботичните усложнения се поддържа до 30-дневната крайна точка, но не и на 6. месец

5.2 Фармакокинетика

След интравенозно болусно приложение на РеоПро, свободните плазмени концентрации намаляват много бързо с начален период на полуживот по-малък от 10 минути. В втора фаза на



полуживот от около 30 минути, вероятно дължащ се на бързото свързване към GPIIb/IIIa тромбоцитните рецептори. В повечето случаи функцията на тромбоцитите се възстановява в течение на 48 часа, въпреки че РеоПро остава в циркулацията за около 15 дни или повече в свързано с тромбоцитите състояние. Интравенозното приложение на 0,25 µg/kg болус-доза РеоПро, последвана от постоянна инфузия на 10 µg/минута (или от съобразена с телесното тегло инфузия на 0,125 µg/kg/минута до максимална доза от 10 µg/минута) дава относително постоянни свободни плазмени концентрации по време на инфузията. При завършване периода на инфузия, свободните плазмени концентрации спадат бързо за около 6 часа и след това намаляват с по-малка скорост.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма забележителни данни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Вода за инжекции
Динатриев фосфат дихидрат
Натриев дихидроген фосфат монохидрат
Натриев хлорид
Полисорбат 80

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

Доказана е химическа и физическа стабилност при употреба на продукта за 24 часа при стайна температура (25 °C).

От микробиологична гледна точка продуктът би трябвало да се приложи веднага. Ако не се приложи веднага, времето за съхраняване при употреба и условията преди употреба са отговорност на прилагания препарат и не би трябвало нормално да е по-дълъг от 24 часа при 2 °C до 8 °C, освен ако разреждането е направено при контролирани и потвърдени асептични условия.

6.4 Специални предпазни мерки при съхраняване

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява. Да не се разтръсква.

За условията на съхранение на разределения лекарствен продукт вижте точка 6.3.



6.5 Данни за опаковката

РеоПро се доставя като разтвор от 5 ml в тип I боросиликатен стъклен флакон с гумена запушалка с тефлоново покритие и алуминиева обкатка, предпазена от пластмасова тапа, в опаковка по един.

6.6 Препоръки при употреба и манипулиране

Да не се разтръскват флаконите. РеоПро не съдържа консервиращи вещества и е само за еднократна употреба. За указания за приложение вижте точка 4.2.

РеоПро е за интравенозно (i.v.) приложение при възрастни.

Възрастни:

Препоръчваната доза РеоПро е 0,25 mg/kg интравенозно болус, последвани веднага от 0,125 µg/kg/минута (до максимум от 10 µg/минута) постоянна интравенозна инфузия.

Указания за разреждане:

1. Парентералните лекарствени продукти преди приложение трябва да се проверят визуално за наличие на частици. Разтворите на РеоПро, съдържащи видими частици, НЕ трябва да се използват.
2. Както с всички парентерални лекарствени продукти, трябва да се спазват процедурите за асептика при приложение на РеоПро.
3. Подготовка на болус инжекция: Изтеглете необходимото количество РеоПро за болус инжекцията в спринцовка. Филтрирайте болус инжекцията като използвате стерилен, апирогенен, ниско протеин-свързващ 0,2/0,22 µm или 5,0 µm филтър за спринцовка. Болусът трябва да се приложи в продължение на една (1) минута.
4. Пригответе на интравенозна инфузия: Изтеглете необходимото количество РеоПро за постоянна инфузия в спринцовка. Инжектирайте в подходяща опаковка със стерилен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или разтвор на 5% глюкоза и инфузирайте с изчислената скорост посредством помпа за постоянна инфузия. Разтворът за постоянна инфузия трябва да бъде филтриран или преди приготвянето му като се използва стерилен, апирогенен, ниско протеин-свързващ 0,2/0,22 µm или 5,0 µm филтър спринцовка, или по време на прилагането като се използва стерилен, апирогенен, ниско протеин-свързващ 0,2 µm или 0,22 µm филтър в интравенозната система. Изхвърлете неизползваната част в края на периода на инфузия.
5. Не са проявени несъвместимости с течностите за интравенозна инфузия или с най-често използваните сърдечносъдови лекарствени продукти. Въпреки това, се препоръчва РеоПро да се прилага в самостоятелна система за интравенозна инфузия всеки път, когато е възможно и да не се смесва с други лекарствени продукти.
6. Не са наблюдавани несъвместимости със стъклени бутилки или саковете от поливинилхлорид или комплектите за инфузия.
7. Неизползван продукт или отпадъчен материал трябва да се изхвърлят съгласно местните изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Centocor B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Холандия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване: 13-06-2002.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни 2008



ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

1 КАРТОНЕНА КУТИЯ С ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ReoPro 2 mg/ml
ReoPro 2 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор
абциксимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

ReoPro 2 mg/ml съдържа 10 mg абциксимаб в 5 ml вода за инжекции.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: вода за инжекции, динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидроген фосфат монохидрат, натриев хлорид, полисорбат 80.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон
10 mg абциксимаб / 5 ml разтвор.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно болус инжектиране, последвано от интравенозна инфузия след разреждане.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Малки количества папаин могат да присъстват.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:



9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Да не се разтръсква.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Само за еднократна употреба.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Притежател на разрешението за употреба: Centocor B.V., Leiden, Холандия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

По лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

[REDACTED]



МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУК И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

РеоПро 2 mg/ml инжекционен / инфузионен разтвор.
абциксимаб

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

За интравенозно болус инжектиране, последвано от интравенозна инфузия след разреждане.

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 mg абциксимаб / 5ml разтвор

6. ДРУГИ

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Да не се разтръсква.

Притежател на разрешението за употреба: Centocor B.V., Leiden, Холандия

