

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ReoPro 2 mg/ml, soluție injectabilă/perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

ReoPro 2 mg/ml conține abciximab 10 mg în 5 ml apă pentru preparate injectabile. Abciximab este fragmentul Fab al anticorpului monoclonal chimeric IgG1 produs dintr-o linie celulară recombinată genetic cultivată prin perfuzie continuă.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă
ReoPro este un lichid, limpede, incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ReoPro este indicat la adult ca adjuvant al heparinei și acidului acetilsalicilic pentru:

- Intervenție coronariană percutanată

Prevenirea complicațiilor ischemice cardiace la pacienții supuși intervențiilor coronariene percutanate (angioplastie cu balon, aterectomie și implantare de stent) (vezi pct. 5.1)

- Angină pectorală instabilă

Micșorarea pe termen scurt (o lună) a riscului de infarct miocardic, la pacienții cu angină instabilă, care nu răspund la tratamentul uzual complet și care au fost planificați pentru intervenție coronariană percutanată.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza recomandată de ReoPro este de 0,25 mg/kg în bolus intravenos, urmată imediat de administrarea în perfuzie intravenoasă continuă a unei doze de 0,125 μg/kg și minut (până la cel mult 10 μg/minut).

Pentru stabilizarea pacienților cu angină pectorală instabilă, doza administrată în bolus, urmată de perfuzie, trebuie începută cu până la 24 de ore înaintea posibilei intervenții chirurgicale și trebuie oprită la 12 ore după aceasta.

Pentru prevenirea complicațiilor ischemice cardiace la pacienții la care se practică o intervenție coronariană percutanată și care sunt sub tratament cu ReoPro în perfuzie, bolusul trebuie administrat cu 10 până la 60 de minute înaintea intervenției, urmat de perfuzie timp de 12 ore.

Copii și adolescenți:

Siguranța și eficacitatea ReoPro la copii sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

ReoPro se administrează intravenos (i.v.), la pacienții adulți.

Administrarea ReoPro trebuie să fie însoțită de asistență medicală de specialitate și îngrijire extinsă. Suplimentar trebuie să fie accesibile testele hematologice, precum și facilitățile pentru administrarea produselor de sânge.

Pentru instrucțiuni referitoare la diluarea medicamentului înaintea administrării, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la anticorpii monoclonali murinici sau la papaină. În urma procesului de fabricație pot exista urme de papaină.

Deoarece inhibarea agregării plachetelor crește riscul hemoragiilor, ReoPro este contraindicat în următoarele situații clinice: hemoragie internă activă; antecedente de accident vascular cerebral în ultimii doi ani; intervenție chirurgicală sau traumatism la nivelul creierului sau măduvei spinării, recente (în ultimele două luni); intervenție chirurgicală majoră recentă (în ultimele două luni); neoplasm intracranian, malformație arteriovenoasă sau anevrism; diateză hemoragică cunoscută sau hipertensiune arterială severă necontrolată; trombocitopenie preexistentă; vasculită; retinopatie hipertensivă; insuficiență hepatică severă.

Deoarece există puține date disponibile, utilizarea ReoPro la pacienții cu insuficiență renală severă ce necesită hemodializă este contraindicată (vezi pct. 4.4, paragraful referitor la afecțiunile renale).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Înainte de instituirea tratamentului cu ReoPro, trebuie efectuată evaluarea individuală atentă a raportului risc/beneficiu. Nu s-a stabilit un raport risc/beneficiu favorabil pentru pacienții cu risc mic, cu vârstă peste 65 de ani.

Tratamentul concomitent cu acid acetilsalicilic și heparină

ReoPro trebuie folosit ca adjuvant al tratamentului cu acid acetilsalicilic și heparină.

Tratamentul concomitent cu acid acetilsalicilic

Acidul acetilsalicilic trebuie administrat oral, în doză zilnică de aproximativ 300 mg, dar nu mai mică decât aceasta.

Tratamentul concomitent cu heparină pentru intervenția coronariană percutanată (PTCA)

Heparină în bolus Pre-PTCA

Dacă timpul de coagulare activat (ACT) al pacientului este sub 200 de secunde înaintea începerii PTCA, după realizarea abordului arterial trebuie administrată inițial heparină în bolus, după cum urmează:

ACT < 150 secunde-se administrează 70 UI/kg
ACT între 150–199 secunde-se administrează 50 UI/kg

Doza inițială de heparină administrată în bolus nu trebuie să depășească 7000 UI.
ACT trebuie controlat la cel puțin 2 minute după bolusul de heparină. Dacă ACT este < 200 de secunde, se pot administra bolusuri suplimentare de heparină a câte 20 UI/kg. Dacă ACT se menține < 200 de secunde, se administrează bolusuri suplimentare a câte 20 UI/kg, până se atinge ACT \geq 200 secunde.

În situațiile în care se consideră clinic că sunt necesare doze de heparină mai mari, deși există posibilitatea unui risc hemoragic mai mare, se recomandă ca dozele de heparină să fie stabilite treptat cu atenție, în funcție de greutatea bolnavului și având grijă ca ACT țintă să nu depășească 300 de secunde.

Heparină în bolus în timpul PTCA

În timpul PTCA, controlul ACT trebuie să se efectueze la fiecare 30 de minute. Dacă ACT este < 200 de secunde, se pot administra suplimentar bolusuri de heparină de câte 20 UI/kg. Dacă ACT se menține < 200 de secunde, se pot administra bolusuri suplimentare de câte 20 UI/kg până la atingerea unui ACT \geq 200 secunde. ACT trebuie controlat înainte și la cel puțin 2 minute după administrarea fiecărui bolus de heparină.

Ca alternativă la administrarea de bolusuri suplimentare descrisă mai sus, după bolusul de heparină inițial se poate institui o perfuzie continuă cu heparină cu viteza de 7 UI/kg și oră până realizarea ACT țintă \geq 200 de secunde, apoi în continuare pe toată durata intervenției.

Heparină în perfuzie după PTCA

Se recomandă insistent întreruperea perfuziei cu heparină imediat după terminarea procedurii, cu îndepărtarea cateterului arterial în decurs de 6 ore. La anumiți bolnavi, dacă se folosește tratamentul prelungit cu heparină după PTCA sau se îndepărtează cateterul mai târziu, se recomandă o viteză inițială de perfuzare a heparinei de 7 UI/kg și oră, (vezi Precauții antihemoragice, Accesul prin artera femurală). În toate circumstanțele, heparina trebuie întreruptă cu cel puțin 2 ore înaintea înlăturării cateterului arterial.

Tratament concomitent cu heparină pentru stabilizarea anginei pectorale instabile

Tratamentul anticoagulant trebuie inițiat cu heparină, urmărindu-se obținerea unui APTT țintă de 60-85 secunde. Perfuzia cu heparină trebuie menținută în cursul perfuziei cu ReoPro. După angioplastie, tratamentul cu heparină este cel expus anterior, în paragraful "Tratamentul concomitent cu heparină pentru intervenția coronariană percutanată".

Precauții antihemoragice:

Administrarea ReoPro ar putea fi asociată cu creșterea frecvenței evenimentelor adverse, incluzând rareori evenimente fatale.

Locuri posibile de hemoragie

Trebuie să li se acorde atenție deosebită locurilor în care se pot produce hemoragiile, inclusiv locurile puncțiilor arterială sau venoasă, locurile de introducere a cateterelor, locurile de incizie și injectare.

Accesul prin artera femurală

ReoPro se asociază cu o creștere a frecvenței sângerării, în special la locul de acces al cateterului în artera femurală.

Recomandările următoare sunt specifice pentru tehnica de acces:

- Inserția cateterului în artera femurală
 - Atunci când este cazul, amplasați numai un cateter arterial pentru accesul vascular (evitați amplasarea unui cateter venos).
 - Pentru abordul vascular, puncționați numai peretele anterior al arterei sau venei.
 - Folosirea altor tehnici de acces vascular este strict contraindicată.

- Atunci când cateterul arterial este introdus

- Verificați locul de inserție al cateterului și pulsul distal al membrului inferior respectiv, la fiecare 15 minute timp de o oră, apoi la fiecare oră timp de 6 ore.
 - Mențineți bolnavul în repaus total la pat, cu capul patului ridicat la $\leq 30^\circ$.
 - Mențineți piciorul respectiv drept cu ajutorul unui rulou sau fixator din pânză.
 - Prescrieți dacă este necesar medicația adecvată pentru durerile lombare/inghinale.
 - Instruiți verbal pacientul privitor la perioada de îngrijire post-PTCA.
- Scoaterea cateterului din artera femurală
 - Se întrerupe heparina cu cel puțin 2 ore înainte îndepărtării cateterului din arteră.
 - Se controlează APTT sau ACT înainte îndepărtării cateterului; cateterul se scoate numai dacă $APTT \leq 50$ secunde sau $ACT \leq 175$ secunde.
 - După îndepărtarea cateterului, se comprimă locul de acces timp cel puțin 30 minute, fie manual, fie cu un dispozitiv mecanic.
 - După ce s-a realizat hemostaza se aplică un pansament compresiv.
 - După îndepărtarea cateterului din artera femurală
 - Se controlează regiunea inghinală pentru sângerare/hematom și pulsul distal la fiecare 15 minute în cursul primei ore sau până la stabilizare, apoi la fiecare oră timp de 6 ore.
 - Se continuă repausul total la pat, cu capul patului ridicat la $\leq 30^\circ$ și cu membrul inferior respectiv în poziție dreaptă, timp de 6-8 ore după scoaterea cateterului arterial, 6-8 ore după întreruperea ReoPro sau 4 ore după întreruperea heparinei (timpul este valabil pentru ultima acțiune).
 - Se îndepărtează pansamentul compresiv înainte mobilizării bolnavului.
 - Se continuă medicația adresată stării de disconfort.
 - Măsurile în caz de hematom/sângerare la locul de acces în artera femurală
 - În caz de hemoragie inghinală, cu sau fără formarea de hematom, se recomandă următoarele măsuri:
 - Se coboară capul patului la 0° .
 - Se face compresie manuală sau mecanică până la obținerea hemostazei.
 - Orice hematom apărut trebuie măsurat și monitorizat în privința creșterii dimensiunii.
 - Pansamentul compresiv se schimbă la nevoie.
 - Dacă se administrează heparină, se măsoară APTT și se ajustează doza de heparină după nevoie.
 - Se menține accesul intravenos dacă a fost îndepărtat cateterul arterial.

Dacă în timpul perfuziei cu ReoPro, în pofida măsurilor de mai sus, hemoragia inghinală continuă sau hematoamele se măresc, perfuzia cu ReoPro trebuie întreruptă imediat, iar cateterul arterial trebuie îndepărtat, în conformitate cu recomandările anterioare. După îndepărtarea cateterului, accesul intravenos trebuie menținut până la controlarea hemoragiei (vezi paragraful referitor la transfuzie pentru restaurarea funcției plachetare).

Hemoragii retroperitoneale

Administrarea de ReoPro se asociază cu creșterea riscului hemoragiei retroperitoneale în cazul puncționării vasculare femurale. Folosirea cateterelor venoase trebuie redusă la minim, iar pentru stabilirea accesului vascular trebuie puncționat numai peretele anterior al arterei sau venei (vezi pct. *Precauții antihemoragice, Accesul prin artera femurală*).

Hemoragie pulmonară (mai des alveolară)

ReoPro a fost asociat rar cu hemoragie pulmonară (mai des alveolară). Aceasta poate apărea la asocierea ReoPro cu una sau cu toate situațiile următoare: hipoxemie, infiltrate alveolare evidențiate radiologic, hemoptizie sau scăderea inexplicabilă a hemoglobinei. Dacă hemoragia este confirmată, ReoPro și toate celelalte tratamente anticoagulante trebuie imediat întrerupte.

Profilaxia hemoragiilor gastrointestinale

Pentru a preveni hemoragiile gastrointestinale spontane se recomandă ca pacienții să fie tratați anterior cu antagoniști ai receptorilor histaminergici H₂ sau cu antiacide lichide. Pentru a preveni vărsăturile trebuie administrate antiemetice după nevoie.

Îngrijirea generală a pacientului

Trebuie evitate puncțiile arteriale și venoase, injectările intramusculare, utilizarea de rutină a cateterelor urinare, intubația nazo-traheală, sondele nazo-gastrice și manșetele pentru măsurarea automată a tensiunii arteriale, dacă nu sunt necesare.

Pentru obținerea abordului intravenos trebuie evitate zonele necompresibile (de exemplu venele subclaviculară sau jugulară). Când se recoltează sânge trebuie luată în considerare folosirea unor dispozitive de blocare a serului fiziologic sau a heparinei. Locurile punționării vaselor de sânge trebuie consemnate în foaia de observație și trebuie monitorizate. Îndepărtarea pansamentelor trebuie efectuată cu blândețe.

Supravegherea pacientului

Înainte de administrarea ReoPro trebuie determinate numărul de plachete sanguine, ACT, timpul de protrombină (PT) și APTT, pentru a identifica eventualele tulburări de coagulare preexistente. Determinări suplimentare ale trombocitelor trebuie efectuate cu 2 până la 4 ore după administrarea în bolus, precum și la 24 ore după aceasta. Valorile hemoglobinei și hematocritului trebuie verificate înainte de administrarea ReoPro, la 12 ore după injectarea bolusului de ReoPro și din nou la 24 de ore după aceasta. Trebuie efectuate înregistrări electrocardiografice cu 12 derivații înainte de administrarea bolusului de ReoPro, apoi la întoarcerea pacientului în salonul de spital de la laboratorul de cateterizare și la 24 de ore după administrarea bolusului de ReoPro. Semnele vitale (inclusiv tensiunea arterială și pulsul) se vor controla la fiecare oră în decursul primelor 4 ore după injectarea bolusului de ReoPro, apoi la 6, 12, 18 și 24 ore după aceasta.

Trombocitopenia:

Trombocitopenia, inclusiv trombocitopenia severă, a fost observată la administrarea ReoPro (vezi pct. 4.8). În studiile clinice, cele mai severe cazuri de trombocitopenie au survenit (< 50000 celule/ μ l) în primele 24 de ore de la administrarea ReoPro.

Pentru a evalua posibilitatea apariției trombocitopeniei, plachetele trebuie numărate înainte de tratamentul, la 2-4 ore după bolusul de ReoPro și la 24 ore. Dacă pacientul prezintă o scădere bruscă a numărului plachetelor sanguine, se vor efectua determinări suplimentare ale numărului plachetelor. Probele pentru aceste determinări trebuie recoltate în trei eprubete separate, pe acid etilendiaminetetraacetic (EDTA), citrat, respectiv heparină, pentru a exclude pseudotrombocitopenia datorată interacțiunii anticoagulante *in vitro*. Dacă se confirmă o trombocitopenie adevărată, administrarea de ReoPro trebuie întreruptă imediat, iar trombocitopenia trebuie monitorizată și tratată adecvat. Numărul plachetelor trebuie determinat zilnic, până la revenirea la normal. Dacă numărul plachetelor scade sub 60000 celule/ μ l, administrarea acidului acetilsalicilic și heparina trebuie întreruptă. Dacă numărul scade sub 50000 celule/ μ l, trebuie luată în considerare transfuzia de masă trombocitară, în special la pacientul care sângerează și/sau care este planificat sau este supus unor proceduri invazive. Dacă numărul plachetelor scade sub 20000 celule/ μ l, se va transfuza masă trombocitară. Decizia privind utilizarea transfuziei de masă trombocitară se va lua în urma evaluării clinice individuale. Trombocitopenia a fost observată cu o frecvență mai mare după readministrare (vezi paragraful privind Readministrarea).

Transfuzia pentru refacerea funcției plachetare

Administrarea ReoPro trebuie întreruptă în cazul hemoragiilor severe necontrolate sau în cazul necesității intervențiilor chirurgicale de urgență.

La majoritatea pacienților timpul de sângerare revine la normal în decurs de 12 ore. Dacă timpul de sângerare rămâne prelungit și/sau există o inhibare marcată a funcției plachetare și/sau este necesară o hemostază rapidă și/sau în cazurile în care hemostaza nu este refăcută adecvat, se va avea în vedere consultarea unui medic hematolog cu experiență în diagnosticul și abordarea terapeutică a afecțiunilor hemoragice. S-a demonstrat prin studii la animal că transfuzia de masă trombocitară de la un donator

reface funcția plachetară după administrarea ReoPro; pentru refacerea funcției plachetare la om, s-au administrat empiric transfuzii de masă trombocitară de la donatori aleatori.

Atunci când se are în vedere necesitatea transfuzării, este necesară evaluarea volumului intravascular al pacientului. Dacă pacientul prezintă hipovolemie, volumul intravascular trebuie refăcut adecvat cu ajutorul substanțelor cristaloides. La pacienții asimptomatici, anemia normovolemică (hemoglobina 7-10 g/dl) poate fi bine tolerată; transfuzia este indicată doar dacă se observă o deteriorare a semnelor vitale sau dacă pacientul dezvoltă semne și simptome.

La pacienții simptomatici (de exemplu sincopă, dispnee, hipotensiune arterială posturală, tahicardie) pentru a reface volumul intravascular trebuie utilizate soluții cristaloides.

Dacă simptomele persistă, pacientului i se vor administra transfuzii cu masă eritrocitară sau sânge integral, unitate cu unitate pentru a ameliora simptomatologia; o singură unitate poate fi suficientă.

Dacă este necesară o hemostază rapidă, se pot administra doze terapeutice de plachete sanguine (cel puțin $5,5 \times 10^{11}$ plachete sanguine). Poate apare redistribuirea ReoPro de pe receptorii endogeni plachetari pe plachetele care au fost transfuzate. O singură transfuzie de plachete sanguine poate fi suficientă pentru a reduce blocarea receptorilor la 60%-70%, nivel la care funcția plachetară este restabilă. Pot fi necesare transfuzii repetate de plachete pentru menținerea hemostazei.

Instrucțiunile specifice pentru accesul la nivelul locului sângerării sunt descrise anterior la paragraful *Precauții antihemoragice, Accesul prin artera femurală*

Utilizarea tromboliticelor, anticoagulantelor și a altor medicamente antiplachetare

Deoarece ReoPro inhibă agregarea plachetelor sanguine este necesară prudență când se asociază cu alte medicamente care afectează hemostaza, cum sunt heparina sau dextranii cu greutate moleculară mică, anticoagulantele orale cum ar fi warfarina, tromboliticele și antiagregante plachetare, altele decât acidul acetilsalicilic, precum inhibitorii P2Y₁₂ (de exemplu ticlopidina, clopidogrel, pradugrel și ticagrelor) și dipiridamolul (vezi pct. 4.5).

Date de la pacienți la care se administrează trombolitice în doze suficiente pentru a produce o stare fibrinolitice sistemică sugerează creșterea riscului hemoragic la administrarea ReoPro. Ca urmare, utilizarea ReoPro în angioplastia de urgență la acei pacienți care au primit tratament sistemic cu trombolitice se va face după o atenă evaluare a riscurilor și beneficiilor pentru fiecare pacient. Riscul de sângerare și hemoragie intracraniană pare să fie mai mare dacă ReoPro se administrează mai aproape de momentul administrării medicației trombolitice (vezi pct. 4.8, paragraful referitor la alte afecțiuni vasculare).

Dacă este necesară o intervenție de urgență pentru simptome refractare la un pacient tratat cu ReoPro (sau căruia i s-a administrat acest medicament pe parcursul celor 48 de ore anterioare), se recomandă încercarea de primă intenție a PTCA pentru salvarea situației. Înainte de intervențiile chirurgicale ulterioare, trebuie măsurat timpul de sângerare și menținut la 12 minute sau mai puțin. Dacă PTCA sau orice alte proceduri adecvate nu au succes, iar aspectul angiografic sugerează că etiologia se datorează trombozei, poate fi luată în considerare administrarea pe cale intracoronariană a tratamentului trombolitic adjuvant. Trebuie evitată, pe cât posibil, inducerea unei stări fibrinolitice sistemice.

Hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate trebuie anticipate ori de câte ori sunt administrate soluții proteice cum este ReoPro. Adrenalina, dopamina, teofilina, antihistaminicele și corticoizii trebuie să fie disponibile pentru utilizare imediată. Dacă apar simptomele unei reacții alergice sau anafilactice, perfuzia trebuie oprită imediat. Sunt esențiale administrarea subcutanată a 0,3-0,5 ml soluție apoasă de adrenalină (diluție 1:1000) și utilizarea corticosteroizilor, asistarea respiratorie și alte măsuri de resuscitare.

Hipersensibilitatea sau reacțiile alergice au fost observate rar după tratamentul cu ReoPro. Reacțiile anafilactice (uneori letale) au fost raportate foarte rar și pot apare în orice moment al administrării.

Readministrarea ReoPro

Administrarea ReoPro poate determina formarea de anticorpi umani antichimerici (HACA) care teoretic pot determina reacții alergice și de hipersensibilitate (inclusiv anafilactice), trombocitopenie sau scăderea beneficiului terapeutic la readministrare (vezi pct. 4.8, paragraful referitor la readministrare).

Dovezile disponibile sugerează că anticorpii umani față de alți anticorpi monoclonali nu reacționează încrucișat cu ReoPro.

Trombocitopenia a fost observată cu o frecvență mai mare în studiul de readministrare față de cea din studiile de fază III-studii de primă administrare (vezi pct. 4.8), aceasta sugerând că readministrarea poate fi asociată cu o creștere a incidenței și severității trombocitopeniei (vezi pct. 4.8, paragraful referitor la readministrare).

Boli renale:

Beneficiile pot fi reduse la pacienții cu boli renale. Utilizarea ReoPro la pacienți cu insuficiență renală severă va fi luată în considerare după o atentă evaluare a riscurilor și beneficiilor. Deoarece riscul potențial de sângerare este crescut la pacienții cu insuficiență renală severă, aceștia vor trebui monitorizați mai frecvent pentru sângerare. În cazul apariției unei sângerări grave va fi luată în considerare transfuzia de masă trombocitară (vezi Precauții antihemoragice-transfuzii pentru refacerea funcției plachetare). În plus, trebuie luate în considerare precauțiile privind sângerarea, descrise mai sus.

Utilizarea ReoPro la pacienții care sunt dializați este contraindicată (vezi pct. 4.3).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

ReoPro a fost studiat specific ca adjuvant al tratamentului cu heparină și acid acetilsalicilic. Administrarea concomitentă de ReoPro și de heparină este asociată cu o creștere a frecvenței hemoragiilor. Experiența limitată a utilizării ReoPro la pacienții care au fost tratați cu trombolitice sugerează o creștere a riscului hemoragic. Deși nu s-au efectuat studii specifice privind asocierea ReoPro cu alte medicamente pentru afecțiuni cardiovasculare folosite frecvent, în studiile clinice efectuate nu s-au produs reacții adverse în cazul administrării concomitente a altor medicamente utilizate în tratamentul anginei pectorale, infarctului miocardic sau hipertensiunii arteriale sau asocierii cu soluțiile obișnuite de perfuzie intravenoasă. Aceste tratamente au inclus warfarina (înainte și după, dar nu și în timpul PTCA), blocante ale receptorilor beta-adrenergici, antagoniști ai canalelor de calciu, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) și nitrați intravenos sau oral.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu se știe dacă abciximab poate dăuna fătului atunci când se administrează la femei. ReoPro nu trebuie administrat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar.

Alăptarea

În timpul tratamentului, alăptarea trebuie întreruptă, deoarece nu s-a studiat excreția de abciximab în laptele uman.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii cu ReoPro privind funcția de reproducere la animal. Nu se știe dacă abciximab poate afecta capacitatea reproducătoare.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse sunt sângerări, dorsialgii, hipotensiune arterială, greață, dureri de piept, vărsături, cefalee, bradicardie, febră (pirexie), durere la locul administrării și trombocitopenie. Rar au fost raportate tamponadă cardiacă, hemoragie pulmonară (preponderent la nivel alveolar) și sindromul de detresă respiratorie acută a adultului.

Reacțiile adverse prezentate în tabelul 1 au fost raportate în cadrul studiilor clinice și în urma administrării la nivel global a abciximab după autorizare. În cadrul claselor de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de frecvență utilizând următoarele convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10,000$); frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabel 1
Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente: Trombocitopenie Rare: Sângerare fatală
Tulburări cardiace	Frecvente: Bradicardie Rare: Tamponadă cardiacă
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente: Greață, vărsături Frecvente: Hemoragie gastrointestinală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente: Durere în piept, pirexie, durere la nivelul locului de administrare, durere abdominală
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare: Reacții de hipersensibilitate/alergice, reacție anafilactică*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente: Dorsialgii
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente: Cefalee
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rare: Sindromul de detresă respiratorie a adultului, hemoragie pulmonară
Tulburări vasculare	Frecvente: Sângerări; hipotensiune arterială, edem periferic Mai puțin frecvente: Hemoragie intracraniană

*Vezi pct. 4.4

Hemoragii

În studiul EPIC, în care s-a folosit un regim de dozaj standard al heparinei, neajustat în funcție de greutatea corporală, cele mai frecvente complicații în cursul tratamentului cu ReoPro au fost hemoragiile în primele 36 de ore. Frecvența hemoragiilor majore, a hemoragiilor minore și a

transfuziilor de elemente sanguine a fost aproximativ dublă. Dintre pacienții care au prezentat hemoragii majore, 67% au avut hemoragii la locul de abord arterial inghinal.

Hemoragiile majore și minore sunt definite după cum urmează:

Hemoragie majoră: scăderea hemoglobinei > 5 g/dl

Hemoragie minoră: hematurie sau hematemeză spontane evidente, scăderea hemoglobinei > 3 g/dl cu pierdere de sânge vizibilă sau scăderea hemoglobinei \geq 4 g/dl cu hemoragie ocultă.

Într-un studiu clinic ulterior, EPILOG, care a utilizat recomandările privind regimul de dozaj al heparinei, îndepărtarea cateterului și abordul femural prezentate la punctul 4.4 paragraful referitor la Precauții antihemoragice, la bolnavii tratați cu ReoPro, incidența hemoragiilor majore neasociate cu intervențiile chirurgicale de by-pass aortocoronarian (CABG) (1,1%) nu a diferit semnificativ față de cei tratați cu placebo (1,1%); nu a existat o creștere semnificativă a incidenței hemoragiilor intracraniene. Reducerea hemoragiilor majore observate în studiul EPILOG s-a realizat fără pierderea eficacității. Similar, în studiul EPISTENT, incidența hemoragiilor majore neasociate cu intervențiile chirurgicale de by-pass aortocoronarian (CABG) la pacienții tratați cu ReoPro și la care s-a efectuat angioplastie cu balon (0,6%) sau ReoPro cu implantare de stent (0,8%), nu a diferit semnificativ față de cei tratați cu placebo și implantare de stent (1,0%). În studiul CAPTURE, care nu a folosit un regim de heparină în doze mici, incidența hemoragiilor majore neasociate cu intervențiile chirurgicale de by-pass aortocoronarian (CABG) a fost mai mare la bolnavii tratați cu ReoPro (3,8%), în comparație cu cei cărora li s-a administrat placebo (1,9%).

Deși datele sunt limitate, tratamentul cu ReoPro nu a fost asociat cu un număr mare de hemoragii majore la pacienții care au suferit intervenții chirurgicale CABG. Unii pacienți cu timp de sângerare prelungit au primit transfuzii de masă trombocitară pentru corectarea timpului de sângerare înainte de intervenție (vezi pct. 4.4, paragraful referitor la transfuzii pentru restaurarea funcției plachetare).

Alte tulburări vasculare

Studiile clinice sugerează că păstrarea regimurilor actuale recomandate de heparină, ajustate în funcție de greutate, se asociază cu un risc mai mic de hemoragii intracraniene decât protocoalele de heparină anterioare (doze mai mari, neajustate în funcție de greutate). Incidența totală a accidentelor vasculare cerebrale hemoragice și nehemoragice intracraniene în toate cele patru studii pivot a fost asemănătoare: 9/3023 (0,30%) pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo și 15/4680 (0,32%) pentru cei tratați cu ReoPro. Incidența hemoragiilor intracraniene a fost de 0,10% la pacienții cărora li s-a administrat placebo și de 0,15% la cei tratați cu ReoPro.

Studiul GUSTO V la 16588 de pacienți cu infarct miocardic acut s-a administrat randomizat fie tratament asociat cu ReoPro și doze reduse (la jumătate) de reteplază fie tratament doar cu reteplază. Incidența sângerărilor non-intracraniene moderate sau severe a fost mai mare în rândul pacienților cărora li s-au administrat ReoPro și doze reduse la jumătate de reteplază față de cărora li s-au administrat doar reteplază (4,6% față de 2,3%).

Trombocitopenia

Pacienții tratați cu ReoPro pot prezenta mai frecvent trombocitopenie (număr al plachetelor mai mic de 10000 celule/ μ l) decât cărora li s-au administrat placebo. Incidența trombocitopeniei în studiile EPILOG și EPISTENT, ce au utilizat ReoPro împreună cu regimurile recomandate de heparină, în doze mici ajustate în funcție de greutate, a fost 2,8% și 1,1% pentru pacienții cărora li s-a administrat cu placebo. Trombocitopenia a apărut cu frecvență mai mare după readministrare (vezi paragraful următor referitor la readministrare).

Readministrare

În studiile clinice de fază III, formarea anticorpilor umani antichimerici (HACA) a apărut, în general în titru mic) la aproximativ 5-6% dintre pacienți la 2-4 săptămâni după prima expunere la ReoPro.

Readministrarea ReoPro la pacienți supuși PCTA a fost evaluată într-un studiu de evidență prin analiza datelor din 1342 tratamente administrate la 1286 pacienți. Majoritatea pacienților au fost expuși a doua oară la ReoPro, iar 15% a treia oară sau mai mult. Rata generală de pozitivare pentru HACA înainte de readministrare a fost 6% și a crescut la 27% post-readministrare.

Într-un studiu de evidență a readministrării la pacienți tratați cu ReoPro a doua oară sau mai mult, incidența oricărui tip de trombocitopenie a fost de 5%, cu o incidență a trombocitopeniei severe de 2% (<20000 celule/ μ l). Factorii asociați cu un risc crescut de trombocitopenie au fost: un istoric de trombocitopenie la administrarea de ReoPro, readministrare la mai puțin de 30 de zile și o pozitivare a probei HACA înaintea readministrării.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Nu există experiență în privința reacțiilor adverse asociate cu supradozajul.

Totuși, în cazul unor reacții alergice acute, trombocitopeniei sau hemoragiilor necontrolate, administrarea de ReoPro trebuie oprită imediat (vezi pct.4.4, paragrafele referitoare la hipersensibilitate și trombocitopenie). În cazul trombocitopeniei sau hemoragiei necontrolate, se recomandă transfuzie de plachete sanguine (vezi pct. 4.4, paragraful referitor la transfuzii pentru refacerea funcției plachetare).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antitrombotici, antiagregante plachetare exclusiv heparină, codul ATC: B01AC13.

Mecanism de acțiune

ReoPro este fragmentul Fab al anticorpului monoclonal chimeric 7E3. El este direcționat către receptorul glicoproteic (GP) IIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$) localizat pe suprafața plachetelor umane. ReoPro inhibă agregarea plachetară, prin împiedicarea legării fibrinogenului, a factorului von Willebrand și a altor molecule adezive de situsurile receptorului GPIIb/IIIa de pe plachetele activate. ReoPro se leagă, de asemenea, de receptorul pentru vitronectină ($\alpha_v\beta_3$) care se găsește pe plachete și pe celulele endoteliale.

Receptorul vitronectinic mediază proprietățile pro-coagulante ale plachetelor și proprietățile proliferative ale celulelor endoteliale și musculare netede din peretele vaselor. Datorită dublei sale specificități, ReoPro blochează mai eficace cascada de generare a trombinei consecutiv activării plachetelor în comparație cu medicamentele care nu inhibă decât GPIIb/IIIa.

Eficacitate clinică

Într-un studiu de fază I, administrarea intravenoasă la om a unei doze unice în bolus de 0,15-0,30 mg/kg ReoPro a produs inhibarea rapidă, dependentă de doză, a funcției plachetare, măsurată prin agregarea plachetară *ex vivo* ca răspuns la adenosin difosfat (ADP) sau prin prelungirea timpului de sângerare. În cazul celor mai mari două doze (0,25 și 0,30 mg/kg), la 2 ore după injecție peste 80% din receptorii GPIIb/IIIa au fost blocați, iar agregarea plachetară survenită ca răspuns la 20 μ M ADP a fost aproape abolită. Date din literatură au arătat că această valoare a inhibării plachetare s-a atins la 10 minute de la administrare. În studiul de fază I, timpul median de sângerare s-a prelungit până la peste

30 de minute la ambele doze, în comparație cu valoarea inițială de aproximativ 5 minute. O blocare a receptorilor în proporție de 80% a fost ales ca țintă pentru eficacitate farmacologică, deoarece modelele animale de stenoză coronariană severă au arătat că inhibarea plachetară asociată cu acest grad de blocare previne tromboza plachetară.

Administrarea intravenoasă la om a unei doze unice în bolus de 0,25 mg/kg, urmată de o perfuzie continuă cu 10 µg/minut pentru perioade de 12-96 de ore, a produs, la majoritatea bolnavilor, pe întreaga durată a perfuziei, blocarea susținută și intensă a receptorilor GPIIb/IIIa ($\geq 80\%$) și inhibarea funcției plachetare (agregare plachetară *ex vivo* ca răspuns la 20 µM ADP mai mică decât 20% din valoarea inițială, timp de sângerare mai mare de 30 de minute). Rezultate echivalente s-au obținut atunci când s-a administrat o perfuzie cu doze în funcție de greutatea corporală (0,125 µg/kg și minut până la cel mult 10 µg/min) la pacienți în greutate de până la 80 kg. La pacienții la care s-a administrat un bolus de 0,25 µg/kg urmat de perfuzie cu 5 µg/minut timp de 24 de ore, s-a evidențiat o blocare inițială similară a receptorilor și inhibiția agregării plachetare, dar răspunsul nu s-a menținut pe tot parcursul perioadei de perfuzie. Deși o blocare redusă a receptorilor GPIIb/IIIa este prezentă timp de peste 10 zile după întreruperea perfuziei, în general, funcția plachetară revine la normal într-o perioadă de 24-48 de ore.

În studiile clinice, ReoPro a demonstrat efecte marcate în reducerea complicațiilor trombotice ale intervențiilor pe coronare cum sunt angioplastia cu balon, aterectomia și implantarea stent-ului. În studiile EPIC, EPILOG, EPISTENT și CAPTURE aceste efecte au fost observate pe perioade de ordinul orelor după intervenție și au persistat 30 de zile. În studiul EPIC, care a inclus pacienți cu angioplastie cu risc mare de complicații și în cele 2 studii intervenționale, care au inclus preponderent pacienți cu risc mare pentru angioplastie -studiile EPILOG (36% risc scăzut, 64% risc crescut) și EPISTENT (27% risc mic, 73% risc mare), perfuzia a continuat 12 ore după intervenție; s-a realizat criteriul final compus de evaluare, constând în reducerea frecvenței deceselor, infarctelor miocardice sau repetarea intervenției, a persistat pe întreaga perioadă de urmărire, adică timp de 3 ani (EPIC), 1 an (EPILOG) și respectiv 1 an (EPISTENT). În studiul EPIC, menținerea criteriului de evaluare principal s-a datorat, în primul rând, efectului asupra infarctului miocardic și a revascularizărilor, atât a celor de urgență cât și a celor care nu implicau urgență. În studiile EPILOG și EPISTENT, reducerea obiectivului final global s-a datorat în primul rând efectelor asupra infarctului miocardic non Q (identificat prin creșterea enzimelor cardiace) și asupra revascularizărilor de urgență. În studiul CAPTURE, la pacienții cu angină pectorală instabilă care nu au răspuns la tratamentul medical, ReoPro s-a administrat în bolus intravenos urmat de perfuzie, începând cu până la 24 de ore înaintea procedurii și terminând la o oră după terminarea acesteia. Acest regim terapeutic a evidențiat stabilizarea bolnavilor înaintea angioplastiei, demonstrată de exemplu prin reducerea infarctelor miocardice; reducerea complicațiilor trombotice s-a menținut la 30 de zile, dar nu la 6 luni drept criteriu final de evaluare.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție/Eliminare

După administrarea intravenoasă în bolus a ReoPro, concentrațiile plasmatice libere scad foarte repede, cu un timp de înjumătățire plasmatică inițial mai mic de 10 minute și cu o a doua fază a timpului de înjumătățire plasmatică în jur de 30 de minute, datorată probabil legării rapide de receptorii plachetari GPIIb/IIIa. Funcția plachetară se reface, în general, în decurs de 48 de ore, deși ReoPro rămâne în circulație timp de 15 zile sau mai mult, în forma legată de trombocite. Administrarea intravenoasă de ReoPro în bolus 0,25 mg/kg urmată de perfuzia continuă cu 10 µg/minut (sau de perfuzarea unei doze ajustată la greutate, de 0,125 µg/kg și minut până la cel mult 10 µg/minut) determină concentrații plasmatice libere relativ constante pe întreaga durată a perfuziei. La terminarea perfuziei, concentrațiile plasmatice ale formei libere scad repede timp de aproximativ 6 ore, apoi mai lent.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice disponibile nu relevă riscuri speciale pentru oameni.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Apă pentru preparate injectabile
Fosfat disodic dihidrat
Fosfat de sodiu dihidrogenat monohidrat
Clorură de sodiu
Polisorbat 80.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

A fost demonstrată stabilitatea fizico-chimică din cursul perioadei de utilizare pentru 24 ore la temperatura camerei (25°C).

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și timpul de păstrare înaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 ore la 2°C-8°C decât dacă diluția s-a efectuat în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C- 8°C).
A nu se congela. A nu se agita.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentelor diluate, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

ReoPro este disponibil în cutie cu un flacon din sticlă borosilicată tip I cu dop din cauciuc teflonat și capsă din aluminiu protejată de un capac de plastic, cu 5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Flacoanele nu trebuie agitate. ReoPro nu conține conservanți și conținutul flaconului este destinat unei singure administrări. Pentru instrucțiunile de administrare vezi pct. 4.2.

ReoPro este destinat administrării intravenoase la adulți.

Adulți:

Doza recomandată de ReoPro este de 0,25 mg/kg ca bolus intravenos urmat de perfuzie intravenoasă continuă cu 0,125 μg/kg și min (până la un maxim de 10 μg/min).

Instrucțiuni privind diluarea medicamentului:

1. Înaintea administrării, medicamentele parenterale trebuie controlate vizual. Nu se utilizează medicamentul dacă prezintă particule vizibile.
2. Similar tuturor medicamentelor parenterale, la administrarea ReoPro se vor utiliza proceduri aseptice.

3. Pregătirea pentru administrarea în bolus: cantitatea de ReoPro necesară pentru administrarea în bolus se aspiră într-o seringă. Soluția se trece printr-un filtru de seringă de 0,2/0,22 μm sau 0,5 μm, steril, apirogen, cu capacitate mică de legare a proteinelor. Bolusul trebuie administrat în decurs de un (1) minut.
4. Pregătirea pentru administrarea perfuziei intravenoase: cantitatea de ReoPro necesară pentru administrarea în perfuzie se aspiră într-o seringă. Se introduce într-o pungă cu soluție NaCl 0,9% sau glucoză 5% și se administrează cu ajutorul unei pompe de perfuzie continuă, cu viteză calculată. Soluția pentru perfuzie continuă trebuie filtrată, fie în momentul preparării amestecului de perfuzie, fie în timpul administrării, folosind un filtru de 0,2/0,22 μm sau 5,0 μm, steril, apirogen, cu capacitate mică de legare a proteinelor. Cantitatea de lichid rămasă neutilizată la sfârșitul perfuziei se aruncă.
5. Nu au fost demonstrate incompatibilități cu soluțiile de perfuzie intravenoasă sau cu medicația cardiovasculară uzuală. Totuși, se recomandă ca ReoPro să se administreze, ori de câte ori este posibil, pe linie venoasă separată și să nu fie amestecat cu alte medicamente.
6. Nu s-au observat incompatibilități cu flacoanele din sticlă, cu pungile din policlorură de vinil sau cu seturile de administrare.
7. Orice cantități neutilizate de medicament sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101, 2333 CB Leiden,
Olanda

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6943/2014/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Septembrie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2016