

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20080163Разрешение № 27548 / 18-12-2013

Одобрение №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТReoPro 2 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор.
ReoPro 2 mg/ml solution for injection/ infusion.**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 при възрастни като допълнително лечение при приложение на хепарин и ацетилсалицилова киселина при:

- Перкутанна коронарна интервенция

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

- 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 приложениеДозировка

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 12 часа след интервенцията.

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



Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на РеоПро при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

РеоПро е за интравенозно приложение при възрастни.

РеоПро 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.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или 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 *преценка* 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 7 000 U.

АСТ трябва да се провери минимум 2 минути след болусното приложение на хепарин. Ако АСТ е < 200 секунди, може да се приложи допълнителен болус от 20 U/kg хепарин. Ако АСТ 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 аРТГ 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

Прилагането на Рео Про може да бъде свързано с увеличаване на събитията на кървене, рядко включвайки тези със смъртен изход.

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 пулсации на засегнатия(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 леглото $\leq 30^\circ$.
 - 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 изправете 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, хемоптиза, 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 тромбoplastиново 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

При прилагане на РеоПро е наблюдавана тромбоцитопения, включително тежка тромбоцитопения (вижте точка 4.8). В клинични проучвания повечето случаи на тежка тромбоцитопения (< 50 000 клетки/ μ l) са наблюдавани през първите 24 часа от прилагането на РеоПро.

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 (виж. 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 потискане 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 вътресъдовия обем на пациента. Ако е хиповолемичен, то вътресъдовия 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 вътресъдовия 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 или нискомолекулни декстрини, перорални антикоагулантни лекарствени средства, като варфарин, тромболитични и антитромбоцитни лекарствени средства, различни от ацетилсалицилова киселина, като инхибитори на P2Y₁₂ (например, тиклопидин, клопидогрел, прасугрел и тикагретол) и дипиридамол (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 приложено след апликацията на тромболитичното лекарствено средство (вж. точка 4.8, абзац 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 избегнато, 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. Анафилактични реакции (понякога със смъртен изход) са съобщавани много рядко и може потенциално да настъпят 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 анафилактични), 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).

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 (преди и след, но не и по време на РТСА), блокери на бета-адренергичните рецептори, антагонисти на калциевите канали, инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори) и интравенозни и перорални нитрати.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не е известно също, дали абциксимаб може да увреди плода, когато се приложи на бременна жена. РеоПро не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако е несъмнено нужен.

Кърмене

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

Фертилитет

Не са провеждани проучвания върху репродукцията при животни с РеоПро. Не е известно също, дали абциксимаб може да повлияе репродуктивния капацитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е приложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции 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.

Списък на нежеланите лекарствени реакции, представен в таблица

Нежелани лекарствени реакции, изброени в таблица 1, са на базата на опита от клинични проучвания и постмаркетингова употреба на абциксимаб в световен мащаб. В рамките на системно-органните класове нежелани лекарствени реакции са изброени под заглавия за честотата, използвайки следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1
Списък на НЛР, представен в таблица*

Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести: Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	Редки: Анафилактична реакция, реакции на свръхчувствителност/алергични реакции
Нарушения на нервната система	Чести: Главоболие
Сърдечни нарушения	Чести: Брадикардия Редки: Сърдечна тампонада



Съдови нарушения	Чести: Кървене, хипотензия, периферен оток
	Нечести: Интракраниална хеморагия
	Редки: Кървене със смъртен изход
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Редки: Респираторен дистрес синдром при възрастни, белодробен кръвоизлив
Стомашно-чревни нарушения	Чести: Стомашно-чревен кръвоизлив, гадене, повръщане
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести: Болка в гърба
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести: Болка в гърдите, треска, болка на мястото на пункция, болка в корема

* Вижте точка 4.4

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

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 $> 5 \text{ g/dl}$

Малко кървене: Спонтанна макроскопска хематурия или хематемеза, или наблюдавана кръвозагуба с намаляване на хемоглобина с $> 3 \text{ g/dl}$, или намаляване на хемоглобина с $\geq 4 \text{ g/dl}$ без да се наблюдава кръвозагуба.

В последващо клинично проучване EPiLOG, 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 EPiLOG, 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 EPISTENT, 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 (PTCA), 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.

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.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена

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

Механизъм на действие

Фармакотерапевтична група: антитромботични лекарствени средства, инхибитори на 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 ($\alpha_{IIb}\beta_3$) 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 ($\alpha_v\beta_3$) 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 тласъка 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, последвано 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 повече от 10 дни след прекратяване на инфузията, тромбоцитната функция типично 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, EPLOG, 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 - EPLOG (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 (EPLOG) 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 EPLOG 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

Разпределение/Елиминиране

След интравенозно болусно приложение на РеоПро, свободните плазмени концентрации намаляват много бързо с начален период на полуживот по-малък от 10 минути и втора фаза на полуживот от около 30 минути, вероятно дължащ се на бързото свързване към GРІІb/ІІа 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

Достъпните неклиничните данни не показват особен риск за хора.

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 освен ако не са 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 прилагащия препарата 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 разреждения 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 приложение при възрастни.

Възрастни:

Препоръчаната 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 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. Всякакъв неизползван лекарствен продукт или отпадъчен материал трябва да се изхвърлят съгласно местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20080163

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

Дата на първото разрешаване: 13 август 2008.
Дата на последното подновяване: 17 октомври 2011.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември 2013

