

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт

ReoPro 2 mg/ml solution for injection or infusion

РеоПро 2 мг/мл инжекционен разтвор / инфузионен разтвор

2. Качествен и количествен състав

Abciximab (Абсиксимаб) 2 мг/мл (10 мг/5 мл флакон)

Помощни вещества: виж 6.1

3. Лекарствена форма

инжекционен разтвор / инфузионен разтвор

4. Клинични данни

4.1 Показания

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

1. Перкутанна коронарна интервенция

Предотвратяване на исхемични кардиологични усложнения при болни, подложени на перкутанна коронарна интервенция (балонна ангиопластика, атеректомия и стент) (вж Фармакодинамични свойства, Раздел 5.1.)

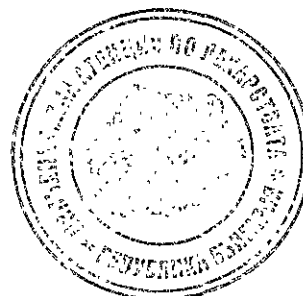
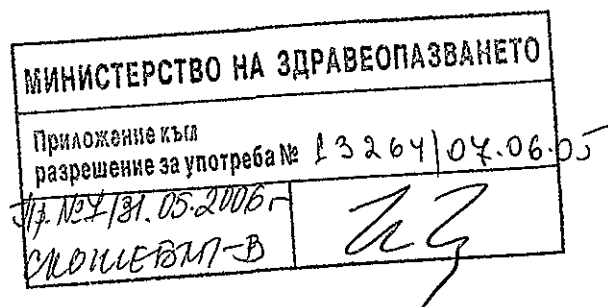
2. Нестабилна стенокардия

Кратковременно (1 месец) 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 употреба

ReoPro е за интравенозно (iv) приложение при възрастни.

Възрастни пациенти:



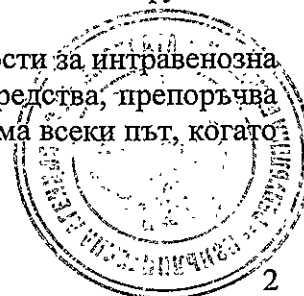
Препоръчаната доза на ReoPro е 0.25 мг/кг интравенозно, болус, последвани веднага от 0,125 микрограма /кг/мин (макс. 10 микрограма /мин) продължителна интравенозна инфузия.

За стабилизиране 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 такива, които текущо не са получавали инфузия с ReoPro, трябва да се приложи болус 10 до 60 минути преди интервенцията, последвани от 12 часова инфузия.

Указания за приложение:

1. Парентералните продукти трябва да се преглеждат визуално за частици преди приложението им. Разтвори на ReoPro, които съдържат видими частици НЕ трябва да се прилагат.
2. Реакции на свръхчувствителност могат да се очакват всеки път, когато се прилага белтъчен разтвор като ReoPro. Адреналин, допамин, теофилин, антихистамини и кортикостероиди трябва да бъдат на разположение за незабавно приложение. При поява на симптоми на алергична или анафилактична реакция, инфузията трябва да се прекъсне незабавно. Подкожното приложение на 0,3 – 0,5 ml воден адреналинов разтвор (разреждане 1:1000) и приложение на кортикостероиди, апарат на изкуствено дишане и други реанимационни действия са необходими.
3. Както при всички парентерални медикаменти, процедурите за асептика трябва да бъдат спазвани и при приложение на ReoPro.
4. Изтеглете необходимото количество от ReoPro за болус инжекция в спринцовката. Филтрирайте болус инжекцията като използвате стерилен непирогенен, ниско-свързващ се с протеини 0,2/0.22 или 5.0 микрометра филтър за спринцовки. Болус инжекцията трябва да се приложи за 1 минута.
5. Изтеглете необходимото количество от ReoPro за продължителната инфузия в спринцовката. Инжектирайте в подходящ контейнер стерилен 0,9% физиологичен разтвор или 5% глюкоза и вливайте с изчислената скорост чрез помпа за трайна инфузия. Разтворът за трайна интравенозна инфузия трябва да бъде филтриран срещу примеси, като се използва стерилен непирогенен, ниско-свързващ се с протеини 0,2/0.22 или 5.0 микрометра филтър за спринцовки или при прилагането му се използва in-line стерилен непирогенен, ниско-свързващ се с протеини 0,2 или 0,22 микрометра филтър. Изхвърлете неизползаното количество след преустановяване на инфузията.
6. Въпреки, че несъвместимост не е била отчетена при течности за интравенозна инфузия или обичайно използваните сърдечно-съдови средства, препоръчва се ReoPro да се прилага като отделна интравенозна система всеки път, когато е възможно и да не се смесва с други медикаменти.



7. Няма наблюдавана несъвместимост със стъклени бутилки или PVC сакове или комплекти за приложение.

4.3. **Противопоказания**

ReoPro е противопоказан при пациенти с доказана свръхчувствителност към abciximab, някоя от съставките на продукта или към миши моноклонални антитела.

Тъй като инхибирането на агрегацията на тромбоцитите увеличава риска от кървене ReoPro е противопоказан при следните клинични състояния: активно кървене от вътрешни органи; анамнеза за мозъчно-съдов инцидент през последните 2 години; скорошна (до 2 месеца) вътречерепна или интраспинална операция или травма; скорошна (до 2 месеца) голяма хирургична интервенция; интракраниален тумор, артерио-венозна малформация или аневризма; известна хеморагична диатеза или тежка, нелекувана хипертония; съществуваща преди това тромбоцитопения; васкулит; хипертонична ретинопатия; тежка чернодробна недостатъчност.

Поради наличието само на ограничени данни, е противопоказана употребата на ReoPro при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, при които е необходима хемодиализа. /виж т. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

4.4. **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Внимателна преценка на отношението риск/полза за всеки пациент преди започване на лечение с ReoPro. Няма доказано благоприятно съотношение риск/полза при пациенти с нисък риск над 65 г възраст.

Изисквания към медицинските специалисти

ReoPro трябва да се прилага съвместно с екстензивни специализирани медицински и сестрински грижи. Допълнително трябва да има възможност за провеждане на лабораторни изследвания за хематологична функция и възможност за назначаване на кръвни продукти.

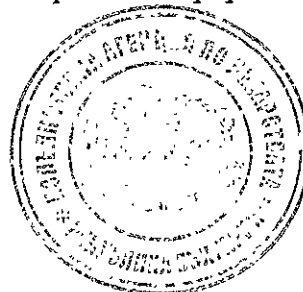
Съпътстващо лечение с ацетилсалицилова киселина и хепарин

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

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВА КИСЕЛИНА

Ацетилсалициловата киселина трябва да се прилага перорално със средна дневна доза не по-ниска от 300 mg.

ХЕПАРИН



1. Перкутанна коронарна интервенция

Хепарин-болус преди РТСА (ПЕРКУТАННА ТРАНСЛУМИНАЛНА КОРОНАРНА АНГИОПЛАСТИКА)

Ако активираното време на съсирване (АСТ) на пациента е по-малко от 200 секунди преди началото на РТСА, първоначалната доза хепарин, приложена болус, трябва да се направи преди осигуряване на артериален източник, като се спазва следния алгоритъм:

АСТ < 150 сек. : вливане на 70 U/kg
АСТ 150-199 сек. : вливане на 50 U/kg

Първоначалната доза хепарин, приложен болус, трябва да е не по-висока от 7 000 U.

АСТ трябва да се провери минимум 2 минути след болус приложението на хепарина. Ако АСТ е < 200 сек., трябва да се направят допълнително 20 U/kg хепарин, приложен болус. Ако АСТ остава < 200 сек, трябва да се направят допълнително по 20 U/kg хепарин, приложен болус, до достигане на АСТ е ≥ 200 сек.

Възможно е да възникне ситуация, където да се обсъждат по-високи дози хепарин, независимо от опасността от възникване на кървене. В тези случаи се препоръчва се внимателно определяне на дозата на хепарин като се прилага болус, в съответващо на теглото количество и така, че желаното АСТ да не превишава 300 сек.

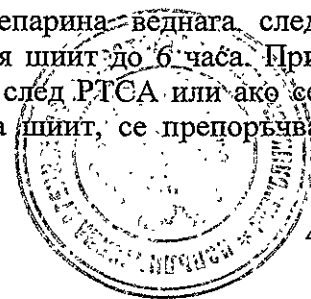
Хепарин болус по време на РТСА (ПЕРКУТАННА ТРАНСЛУМИНАЛНА КОРОНАРНА АНГИОПЛАСТИКА)

По време на РТСА процедурата, АСТ трябва да се проверява на всеки 30 минути. Ако АСТ е < 200 сек, трябва да се направят допълнително 20 U/kg хепарин, приложен болус. Ако АСТ остава < 200 сек., трябва да се правят допълнително 20 U/kg хепарин, приложен болус, до достигане на АСТ е ≥ 200 сек.. 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 използва продължителна хепаринова инфузия след първоначалната доза хепарин, приложена болус, постигайки целта- АСТ ≥ 200 сек. при доза 7 U/kg на час и продължена докато трае процедурата.

Хепаринова инфузия след РТСА (ПЕРКУТАННА ТРАНСЛУМИНАЛНА КОРОНАРНА АНГИОПЛАСТИКА)

Строго се препоръчва незабавно прекратяване на хепарина веднага след завършване на процедурата, с изваждане на артериалния шийт до 6 часа. При отделни пациенти, ако хепариновата терапия продължи след РТСА или ако се приложи по-късно снемане на артериалната въвеждаща шийт, се препоръчва



начална инфузия от 7 U/kg/час (Вж Предпазни мерки при кървене: изваждане на артериалния шиит от бедрена артерия). Във всички случаи хепариновата терапия трябва да се преустанови поне 2 часа преди изваждането на шиитта.

2. Стабилизиране на нестабилна стенокардия

Необходимо е да се започне антикоагулация с хепарин до достигане на желано актуално парциално тромбoplastиново време (АПТВ) от 60-85 секунди. Хепариновата инфузия трябва да продължи по време на приложението на ReoPro. След ангиопластиката, прилагане на хепарин се препоръчва да се прави според указанията в т. 1. Перкутанна коронарна интервенция.

Предупреждения при кървене

Място на достъп през бедрена артерия

ReoPro се свързва с увеличаване честотата на кървене, особено в областта на достъпа до бедрената артерия за поставяне на въвеждащата шиит. Специфичните указания за грижи за мястото на достъпа са:

Поставяне на шиит в бедрената артерия

Когато е възможно използвайте само артериален шиит в съдов източник. (избягвайте поставянето във венозен път)

Пунктирайте само предната стена на артерията или вената, когато осигурявате достъп до съда.

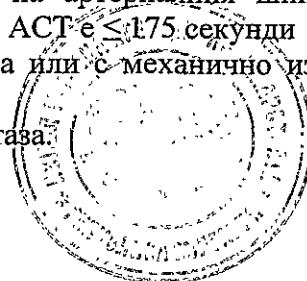
Използването на “през и през” техниката за определяне вида на съда е строго забранена.

Когато шиитът е в бедрената артерия

- Проверете мястото за поставяне на шиита и проверявайте пулса на съответния крак дистално всеки 15 минути за първия час и на всеки час за следващите 6 часа.
- Поддържайте пациента на легло, като наклона на глава в леглото да е $\leq 30^{\circ}$
- Поддържайте съответния крак опънат, като използвате сгънат чаршаф или меки ограничители
- Прилагайте симптоматично лечение на болката в гърба/слабините, ако е необходимо
- изнесете лекция за грижите след РТСА

Изваждане на шиит от бедрената артерия

- хепаринът трябва да се прекъсне поне 2 часа преди изваждане на артериалния шиит
- Проверете АРТТ или АСТ преди изваждане на артериалния шиит. Не изваждайте шиита, ако АТРР е ≤ 50 секунди или АСТ е ≤ 175 секунди
- Притиснете мястото, където е бил шиита с ръка или с механично изделие поне за 30 минути след изваждането на шиита
- Притиснете превръзката след постигане на хемостаза



След изваждане на шиита от бедрената артерия

- Прегледайте слабините за кървене/ хематома и дисталния пулс на 15 минути през първия час след изваждането или до стабилизирането му през първите 6 часа след изваждането на въвеждащата шиит.
- Пациентът е на легло, като наклона на глава в леглото да е $\leq 30^{\circ}$ и съответния крак опънат за 6-8 часа след изваждане на шиита от бедрената артерия, 6-8 часа след прекъсване на ReoPro или 4 часа след прекъсване на хепарина, в зависимост от това кое е направено последно.
- Преди да поставите пациента на свободен режим отстранете стягащата превръзка.
- Продължете лечението за дискомфорт

Обработка на мястото на достъп до бедрената артерия при кървене и образуване на хематома

При кървене в слабината, с или без образуване на хематома се препоръчват следните манипулации:

- Снизете главата на леглото до 0°
- Притиснете с ръка до постигане на хемостаза.
- Всяка хематома трябва да се измерва и наблюдава за увеличаване
- Сменете притискащата превръзка, ако е необходимо
- Ако е прилаган хепарин, измерете АРТТ и регулирайте хепарина според нуждите
- Поддържайте интравенозния достъп, ако артериалния шиит е изваден.

Ако кървенето в слабините продължава или хематома се увеличава по време на инфузията на ReoPro, независимо от прилагането на описаните по-горе мерки, инфузионното приложение на ReoPro трябва да се прекрати незабавно и артериалния шиит да се извади като се спазват описаните по-горе указания. След отстраняване на шиита, венозният източник трябва да се запази до овладяване на кървенето. (вж. Прецизиране, Неконтролирано кървене)

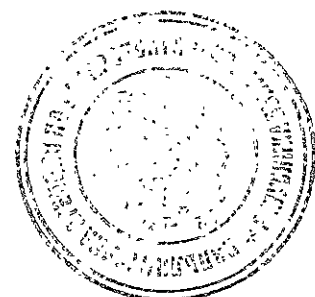
Потенциални места на кървене

Всички места с потенциална опасност от кървене, вкл. Артериалните и венозни места на пунктиране, местата на въвеждане на шиитове, местата с разрези и местата на пунктиране с игла трябва да се наблюдават внимателно

Ретроперитонеално кървене

ReoPro 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 само трябва да се пунктира само предната стена на артерията или вената (вж. Предпазни мерки при кървене , достъп до артериален източник).

Белодробен (предимно алвеоларен) кръвоизлив



ReoPro се свързва рядко с белодробен (предимно алвеоларен) кръвоизлив. Това може да се изрази с един или всички описани по – долу симптоми, свързани с приложението на ReoPro : хипоксемия, алвеоларен инфилтрат при рентгенография на гръден кош, хемоптизис или неочакван спадане нивото на хемоглобина. Ако връзката е потвърдена, приложението на ReoPro и всички антикоагуланти и други антиагреганти трябва да бъде преустановено.

Профилактика на кървене от стомашно-чревния тракт

За да се избегне спонтанното кървене от стомашно-чревния тракт се препоръчва болните да бъдат премедикирани с антагонист на H₂ – хистаминовите рецептори или течни антиацидни средства.

За да се предотврати повръщане трябва да се даде антиеметик, ако е необходимо.

Общи лечебни грижи

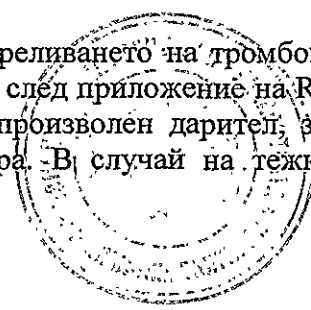
Трябва да се избягват, ако не са необходими, артериални и венозни пункции, интрамускулни инжекции, рутинна употреба на уретрални катетри, назотрахеална интубация, назогастрални сонди и маншони за автоматично измерване на артериалното налягане. За венозен достъп да се избягват места, които не могат да се притиснат (например подключични или югуларни вени). За вземане на кръв да се използват кранчета, през които се влива хепарин или физиологичен серум. Местата на венепункция трябва да се документират и наблюдават. Смяната на превръзките трябва да става много внимателно.

Мониториране на болния

Преди да се приложи ReoPro, трябва да се изследват брой на тромбоцити, активирано време на съсирване, протромбиново време (ПВ) и актуално парциално тромбопластиново време (АПТВ), за да се изключи съществуващо преди това нарушение на кръвосъсирването. Допълнително определяне на тромбоцитите трябва да се извършва на 2-4 часа и на 24 часа след инжектиране на болус дозата. Изследване на хемоглобин и хематокрит трябва да се направи преди приложението на ReoPro, на 12-ия час след болусното инжектиране на ReoPro и отново – на 24-ия час след болусното инжектиране. Трябва да се направи електрокардиограма (ЕКГ) в 12 отвеждания преди болусното инжектиране на ReoPro, да се повтори след като болният се върне в болничното отделение от катетеризационната лаборатория и на 24-ия час след болусното инжектиране на ReoPro. Виталните признаци (включително артериално налягане и пулс) се проследяват на всеки час през първите 4 часа след болусното инжектиране на ReoPro, а след това на 6-и, 12-и, 18-и и 24-и час.

Възстановяване функцията на тромбоцитите

Доказано е при проучвания върху животни, че преливането на тромбоцити от дарител възстановява функцията на тромбоцитите след приложение на ReoPro и емпирично са преливани свежи тромбоцити от произволен дарител, за да се възстанови функцията на тромбоцитите при хора. В случай на тежко и не



спиращо кръвотечение или при необходимост от хирургическа интервенция по спешност, ReoPro трябва да се спре. При повечето от болните, времето на кървене се възвръща в рамките на нормата за 12 часа.. Ако времето на кървене остава удължено и/или се наблюдава значително потискане на функцията на тромбоцитите и/или ако се налага бърза хемостаза и/или в случаи на неадекватно проведена хемостаза, трябва да се потърси консултация с хематолог с опит в диагностиката и лечението на хеморагични заболявания.

Ако се налага бърза хемостаза/спешна може да се назначи терапевтична доза тромбоцити (поне 5.5×10^{11} тромбоцити). Може да се наблюдава редистрибуция на ReoPro от ендогенните тромбоцитни рецептори към тромбоцитите, които са били преляти, Енократната трансфузия може да е достатъчна, за да намали блокадата на рецепторите до 60-70%, при което ниво функцията на тромбоцитите се възстановява. Повторна трансфузия на тромбоцити може да се наложи, за да се поддържа хемостазата.

Приложение на тромболитични, антикоагулантни и други антитромбоцитни средства:

Тъй като ReoPro инхибира агрегацията на тромбоцитите, трябва предпазливост при употреба с други медикаменти, влияещи на хемостазата като хепарин, орални антикоагуланти препарати като варфарин, тромболитични и антитромбоцитни препарати, освен ацетилсалицилова киселина, като дипиридабол, тиклопидин или декстрини с ниско молекулно тегло (виж раздел 4.5).

Данните при болни, получили тромболитични средства, подсказват увеличение на риска от кървене, когато ReoPro се приложи на болни лекувани с такива средства в дози, достатъчни да предизвикат състояние на системна фибринолиза.

Затова, използването на ReoPro за животоспасяваща ангиопластика при пациенти, които са получавали системна тромболитична терапия трябва да се има предвид само след внимателна оценка на риска и ползата за всеки пациент. Рискът от кървене и ICH е по-висок при пациенти, на които ReoPro е приложено скоро след тромболитици.

Изпитването GUSTO V рандомизира 16 588 пациенти с остър инфаркт на миокарда за комбинирано лечение с ReoPro и половин доза reteplase или само с пълна доза reteplase. Случаите на умерено или тежко неинтракраниално кървене са се увеличили при пациентите получили ReoPro и половин доза reteplase спрямо тези получавали само reteplase (4,6% спрямо 2,3% респективно).

Ако се наложи интервенция по спешност, поради неповлияване на симптомите, при болен, на който е приложен ReoPro (или който е получил медикамента в предшестващите 48 часа) за овладяване на състоянието се препоръчва първо да се опита перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика. Преди предстояща хирургична намеса времето на кървене трябва да се определи и трябва да бъде 12 минути или по-ниско. Ако перкутанната транслуминална коронарна ангиопластика и всяка друга подходяща интервенция са неуспешни и ако ангиографският образ навежда на мисълта, че етиологията се дължи на тромбоза, може да се обмисли прилагането на допълнително тромболитично лечение по интра- коронарен път. Системно фибринолитично състояние трябва да бъде избегнато, ако това въобще е възможно.



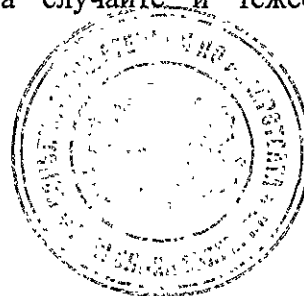
Тромбоцитопения:

За да се оцени възможността от възникване на тромбоцитопения, броят на тромбоцитите трябва да се проследи преди лечението, 2 до 4 часа след болус доза ReoPro и на 24-ия час. Ако при болен се наблюдава остро намаление на тромбоцитите, трябва да се назначи допълнителното им преброяване. Кръвта за тези преброявания трябва да се взема в три отделни епруветки, съдържащи етилен-диамин-тетраоцетна киселина (EDTA), цитрат и хепарин, респективно, за да се изключи псевдотромбоцитопения, дължаща се на ин витро антикоагулантно взаимодействие. Ако се докаже истинска тромбоцитопения, ReoPro трябва веднага да се спре и състоянието да се мониторира и лекува по подходящ начин. Броят на тромбоцитите се проследява всеки ден, докато се възстанови до нормалния. Ако броят на тромбоцитите при болен спадне до 60 000 клетки/микролитър, хепаринът и ацетилсалицилова киселина трябва да бъдат спрени. Ако броят на тромбоцитите при болен спадне под 50 000 клетки/микролитър, трябва да се прелее тромбоцитна маса. Преливане на тромбоцити трябва да се има предвид особено при пациенти с кървене и/или при които са планирани или протичат инвазивни процедури. Ако броят на тромбоцитите на пациента спадне под 20 000 клетки/микролитър, трябва да се извърши преливане на тромбоцити. Решението на преливане на тромбоцити трябва да се базира на индивидуалното клинично състояние.

Повторно приложение:

Приложението на ReoPro може да доведе до образуването на човешки анти-химерични антитела /НАСА/, които могат да предизвикват алергични реакции или реакции на свръхчувствителност /включително анафилактични/, тромбоцитопения или да намалят полза от повторно приложение. Образуването на НАСА, обикновено с нисък титър, се наблюдава при приблизително 5% до 6% от болните след еднократно приложение на ReoPro във фаза III клинични проучвания (виж Нежелани лекарствени реакции). Наличните данни навеждат на мисълта, че човешките антитела срещу други моноклонални антитела не реагират кръстосано с ReoPro.

Повторното приложение на ReoPro при пациенти подложени на РТСА е оценено в регистър, който включва 1342 лечения при 1286 пациента. Повечето пациенти са получили ReoPro за втори път; 15% - за трети или повече пъти. Общата степен на позитивност за НАСА преди повторно назначаване е 6% и се увеличава до 27% след повторно приложение. Няма данни за сериозни алергични реакции или анафилактични реакции. Тромбоцитопения е наблюдавана в по-висока степен при изследване за повторно приложение отколкото във фаза III клинично проучване за първоначално приложение /виж нежелани лекарствени реакции/, което показва, че повторното приложение може да е свързано с увеличаване на случаите и тежестта на тромбоцитопенията.

Бъбречно заболяване:

Положителните резултати могат да бъдат намалени при болни с бъбречно заболяване. Употребата на ReoPro при пациенти с тежко бъбречно увреждане може да се обсъжда след внимателна преценка на риска и ползата. Поради увеличаване на потенциалния риск от кървене при пациенти с тежко бъбречно заболяване, пациентите трябва да бъдат мониторираны по-често за кървене. В случаи, че се развие сериозно кървене трябва да се обсъди преливането на тромбоцитна маса. / виж “Възстановяване функцията на тромбоцитите”. Като допълнение трябва да се има предвид профилактика на кървенето, както е описана по-горе.

Противопоказано е приложението на ReoPro при пациенти на диализа (виж т. 4.3.).

Деца и възрастни над 80 години:

Деца и възрастни над 80 години не са били проучвани.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Формално ReoPro е проучен като добавка към лечение с хепарин и ацетилсалицилова киселина. В присъствие на ReoPro, хепаринът се асоциира с повишена честота на кървене. Ограниченият опит с ReoPro при болни получили тромболитици навежда на мисълта за увеличение на риска от кървене. Въпреки че няма официални изследвания на ReoPro с други често прилагани сърдечно-съдови медикаменти, при клиничните изследвания не са наблюдавани неблагоприятни лекарствени реакции, свързани с едновременното прилагане на други медикаменти при лечението на стенокардия, миокарден инфаркт или хипертония, както и с обичайно вливането интравенозно течности. В тези препарати влизат варфарин (преди и след, но не и по време на перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика), блокери на бета-адренергичните рецептори, антагонисти на калциевите канали, инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ) и интравенозно и орално приложени нитрати.

4.6. Бременност и кърмене

Изследвания за възпроизводство при животни не са провеждани с ReoPro. Не е известно дали ReoPro може да увреди плода, когато се приложи на бременна жена или да влияе върху способността за възпроизводство. ReoPro трябва да се прилага при бременна жена само при ясни показания.

Кърменето на деца трябва да се спре, тъй като секретията на абсиксимаб в кърмата при човек и животни не е изследвана.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

Не се отнася.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

В клиничното проучване EPIC, при което се използва стандартна доза хепарин, несъобразена с телесното тегло, най-честото усложнение при лечение с ReoPro е



кървенето през първите 36 часа. Честотата на големите¹ и малки² кръвоизливи и преливането на кръвни продукти почти се удвоява. При болните с големи кръвоизливи, в 67% кървенето е свързано с мястото на достъпа до артерията в слабините.

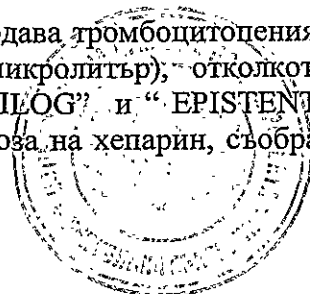
1. Намаление на хемоглобина с > 5 г/дл
2. Спонтанна масивна хематурия или хематемезис, или наблюдавана кръвозагуба с намаляване на хемоглобина с >3 г/дл или намаляване на хемоглобина с >4 г/дл без да се наблюдава кръвозагуба.

В следващото клинично проучване EPILOG , в което се прилага схема на хепарин, снемане на въвеждащата шиит и наблюдение на мястото на достъпа до бедрената артерия, на които се набляга в Раздел 4.4 (Специални предупреждения и специални предупреждения за употреба), честотата на големи кръвоизливи, несвързани с бай-пасни операции на коронарни артерии при болни лекувани с ReoPro (1.1%) не се различава от тази при болни получили плацебо (1.1%) и не се наблюдава сигнификантно увеличение на честотата на вътречерепните кръвоизливи. Намалението на големите кръвоизливи, наблюдавано при изследването EPILOG е постигнато без да се загуби ефикасността. По същия начин, в изследването EPISTENT, честотата на големите кръвоизливи, несвързани с бай-пасни операции на коронарни артерии при болни получили ReoPro и балонна ангиопластика (0.6%) или ReoPro с поставяне на стент (0.8%) не се различава сигнификантно от тази при болни получили плацебо с поставяне на стент (1.0%). В изследването CAPTURE, при което не се прилага схема с ниска доза хепарин, честотата на големите кръвоизливи, несвързани с бай-пасни операции на коронарни артерии е по-висока при болни получили ReoPro (3.8%) отколкото при болните получили плацебо (1.9%).

Въпреки че данните са ограничени, лечението с ReoPro не се съчетава с по-висока честота на кървене при болни, които се подлагат на бай-пасни операции на коронарни артерии. При някои болни с удължени времена на кървене се прилага трансфузия на тромбоцитна маса, за да се коригира времето на кървене преди операцията. Виж Предпазни мерки: Възстановяване функцията на тромбоцитите.

Клиничните изпитвания показват, че придържането към понастоящем препоръчвания режим за определяне на дозата на хепарин според теглото се свързва с по-малък риск от интракраниално кръвотечение в сравнение с предишния протокол /високи дози, не свързани с теглото/. Общата честота на вътречерепните хеморагии и не-хеморагичните инсулти в четирите основни проучвания са сходни, 9/3023 (0.30%) при болните с плацебо и 15/4680 (0.32%) при лекуваните с ReoPro болни. Честотата на вътречерепните кръвоизливи е 0.10% при болните с плацебо и 0.15% при болните с ReoPro.

При болните лекувани с ReoPro по-често се наблюдава тромбоцитопения (брой на тромбоцитите по-нисък от 100 000 клетки/микролитър), отколкото при болните с плацебо. Честота ѝ в проучванията "EPILOG" и "EPISTENT", при които се прилага ReoPro с препоръчаната ниска доза на хепарин, съобразена с



телесното тегло, е 2.8% и 1.1% при болните лекувани с плацебо. В изпитването за повторно приложение при пациенти, на които ReoPro е приложен два и повече пъти, случаите на тромбоцитопения от каквато и да е степен са 5%, с честота на дълбока тромбоцитопения – 2 % (< 20 000 клетки на микролитър). Факторите, свързани с повишен риск от тромбоцитопения са анамнеза за тромбоцитопения при предишна експозиция с ReoPro, повторно приложение до 30 дни и позитивен резултат за НАСА преди повторното приложение.

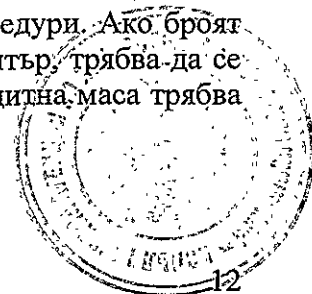
Най-честите нежелани лекарствени реакции са болки в гърба, хипотония, гадене, гръдна болка, повръщане, главоболие, брадикардия, фебрилна реакция, болка на мястото на убождането и тромбоцитопения. Рядко се съобщава за сърдечна тампонада, белодробен (предимно алвеоларен) кръвоизлив и респираторен дистрес синдром при възрастните. От 2 до 4 седмици след получаване на първата експозиция с ReoPro във фаза III клинични проучвания у 5% до 6% от пациентите се появява човешко антихимерично анти тяло (НАСА), най-често с нисък титър. Рядко се наблюдават алергични реакции или свръхчувствителност след лечение с ReoPro. Въпреки това вероятността да настъпи анафилактична реакция съществува през цялото време на инфузията (виж Инструкция за приложение)

4.9. Предозиране

Няма опит за наблюдаване реакции при предозиране. Все пак, в случай на остра алергична реакция, тромбоцитопения или неовладяващо се кървене, приложението на ReoPro трябва да бъде прекратено веднага. В случай на тромбоцитопения или неовладяващо се кървотечение се препоръчва преливане на тромбоцитна маса.

Алергични реакции: Виж указания за приложение

Тромбоцитопения За да се оцени възможността от тромбоцитопения, броят на тромбоцитите трябва се определи преди лечението, 2 до 4 часа след болус дозата ReoPro и след 24 часа. Ако при болен настъпи остро намаление на тромбоцитите, трябва да се извършат допълнителни изследвания на тромбоцитите. Кръвта за изследването им трябва да се вземе в три различни епруветки, съдържащи етилен-диамин-тетраоцетна киселина (EDTA), цитрат и хепарин съответно, за да се изключи псевдотромбоцитопения, дължаща се на ин витро антикоагулантна реакция. Ако се докаже същинска трмбоцитопения, ReoPro трябва веднага да се спре и състоянието да се мониторира и лекува по подходящ начин. Броят на тромбоцитите се изследва всеки ден, докато не се нормализира. Ако броят на тромбоцитите на болния спадне до 60 000 клетки/микролитър, хепаринът и ацетилсалицилова киселина трябва да се спрат. Ако броят на тромбоцитите на болния спадне под 50 000 клетки/микролитър, приложението на тромбоцитна маса трябва да се обсъди особено за пациенти с кървене или/и ако се планират или провеждат инвазивни процедури. Ако броят на тромбоцитите на болния спадне под 20 000 клетки/микролитър, трябва да се прелее тромбоцитна маса. Решението за преливане на тромбоцитна маса трябва да се основава на индивидуалната клинична картина.



Неовладяващо се кръвотечение (Специфични указания за кръвене от мястото за достъп са представени по-горе при Предпазни мерки при кръвене, Място за достъп на бедрената артерия.) Когато се разглежда необходимостта от трансфузия при болен, трябва да се прецени интраваскуларния обем. Ако е хиповолемичен, трябва да се възстанови адекватно интраваскуларния обем с кристалоидни разтвори. Асимптомните болни понасят добре нормоволемичната анемия (хемоглобин 7-10 г/дл); кръвопреливане не е показано, ако не се наблюдава влошаване на виталните признаци или ако болният не прояви оплаквания и симптоми. При симптоматичните болни (напр. синкоп, задух, постурална хипотония, тахикардия) трябва да се приложат кристалоидни разтвори, за да се възстанови вътре съдовия обем. Ако симптомите персистират, болният трябва да получи трансфузия на еритроцитна маса или пълноценна кръв, за да се овладеят симптомите. Една единица може да се окаже достатъчна. Преливането на тромбоцити от донор е доказано, че възстановява функцията на тромбоцитите след прилагане на ReoPro при проучвания върху животни и трансфузията на свежи тромбоцити от донор се прилага емпирично, за да се възстанови функцията им при човека. В случай на тежко, неовладяващо се кръвене или при необходимост от оперативна интервенция по спешност, трябва да се преустанови лечението с ReoPro. При повечето от болните времето на кръвене се възвръща в рамките на нормалното за 12 часа. Ако времето на кръвене се задържи удължено и/или се наблюдава инхибиране на функцията на тромбоцитите и/или ако се налага бърза хемостаза и/или в случаи на неадекватна хемостаза трябва да се обсъди необходимостта от консултация с хематолог с опит в диагностиката и лечението на заболявания, протичащи с кръвоизливи. Ако е необходима бърза хемостаза, може да се приложи терапевтична доза тромбоцитна маса (поне $5,5 \times 10^{11}$ тромбоцити) Може да се наблюдава преразпределение на ReoPro от ендогенните тромбоцитни рецептори към тромбоцитите, които са били прелети. Еднократна трансфузия може да е достатъчна, за да намали блокадата на рецепторите до 60% или 70%, на което ниво функцията на тромбоцитите се възстановява. Може да се наложи повторно преливане на тромбоцитна маса, за да се задържи хемостазата.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамика

ReoPro е Fab фрагмент от химерично моноклонално антитяло 7E3. Насочено е срещу гликопротеиновия (ГП) IIb/IIIa (α IIb β 3) рецептор намиращ се на повърхността на човешките тромбоцити. ReoPro инхибира агрегацията на тромбоцитите, като предотвратява свързването на фибриногена, фактора von Willebrand и другите адхезивни молекули към ГП IIb/IIIa рецепторни места върху активираните тромбоцити. ReoPro се свързва също така към витронектин (α v β 3) рецептора открит върху тромбоцитите и ендотелните клетки. Витронектин рецепторът е връзката към прокоагулантните свойства на тромбоцитите и пролиферативните свойства на ендотелните и гладкомускулни клетки на съда. Поради двойната си специфичност ReoPro блокира по-ефикасно тласъка на генериране на тромбин, който следва активирането на тромбоцитите, отколкото медикаменти които инхибират само ГП IIb/IIIa.



Във фаза I клинично проучване, интравенозното приложение при човек на еднократна болус доза ReoPro от 0.15 мг/кг до 0.30 мг/кг причинява бързо, зависимо от дозата инхибиране на тромбоцитната функция, която се измерва чрез екс виво агрегация на тромбоцити, провокирана от аденозин дифосфат (АДФ) или чрез удължаването на времето на кървене. При двете най-високи дози (0.25 и 0.30 мг/кг) и два часа след инжектирането, над 80% от ГП IIb/IIIa рецепторите са блокирани и тромбоцитната агрегация, предизвикана от 20 микромола АДФ, е потисната. Публикуваните данни показват, че такова ниво на тромбоцитна инхибиция се установява 10 минути след приложението. Средното време на кървене се удължава до над 30 минути при двете дози в сравнение с изходната стойност от приблизително 5 минути. 80% ниво на рецепторна блокада е избрана за цел на фармакологична ефикасност, тъй като животински модели на тежка коронарна стеноза сочат, че инхибиране на тромбоцитите при тази степен на блокада предотвратява тромбоцитната тромбоза.

Интравенозното приложение при хора на еднократна болус-доза от 0.25 мг/кг, последвано от продължителна инфузия на 10 микрограма/мин за период от 12 до 96 часа причинява продължителна високостепенна ГП IIb/IIIa рецепторна блокада ($\geq 80\%$) и инхибиране на тромбоцитната функция (екс виво агрегация на тромбоцити под 20% от изходната линия при 20 микромола АДФ и време на кървене по-голямо от 30 минути) за времетраенето на инфузията при повечето пациенти. Еквивалентни резултати са получени при доза на инфузия съобразена с телесното тегло (0.125 микрограма/кг/мин до максимум 10 микрограма/мин) при болни с тегло до 80 кг. Резултатите при болни, които получават 0.25 мг/кг болус доза, последвана от инфузия с 5 микрограма/мин за 24 часа показват същата начална блокада на рецепторите и потискане на тромбоцитната агрегация, но този отговор не се поддържа през времето на инфузията. Въпреки че се откриват ниски нива на ГП IIb/IIIa рецепторна блокада повече от 10 дни след прекратяване на инфузията, тромбоцитната функция се възстановява към нормалната за период от 24 до 48 часа.

В клиничните проучвания ReoPro показва изразено действие при намаляване на тромботичните усложнения на коронарните интервенции като балонна ангиопластика, атеректомия и поставяне на стент. Това действие се наблюдава в часовете на интервенцията и се поддържа за 30 дни в проучванията EPIC, EPILOG, EPISTENT и CAPTURE. В изследването EPIC, в което са включени високо рискови болни с ангиопластика и двете интервенционални изследвания, в които са включени основно високо рискови болни с ангиопластика, EPILOG (36% с нисък риск и 64% с висок риск) и EPISTENT (27% с нисък риск и 73% с висок риск) дозата продължава да се влива 12 часа след процедурата и намаляването на смъртността е съставна крайна цел, миокарден инфаркт или повторна интервенция се задържа за периода на проследяването, 3 години (EPIC) 1 година (EPILOG) и 6 месеца (EPISTENT) съответно. В изследването EPIC намалението на съставната крайна цел е производно на ефекта на миокардния инфаркт и спешната или планова реваскуларизация. В проучванията EPILOG и EPISTENT намалението на съставната крайна точка е производно на ефекта на non-Q миокардния инфаркт (идентифициран с увеличение на сърдечните ензими) и спешните реваскуларизации. В изследването CAPTURE при болни с нестабилна стенокардия и неповлияващи се от медикаментозно



лечение, ReoPro се прилага като болус и в последваща инфузия, започваща до 24 часа преди процедурата и продължаваща 1 час след приключването ѝ. Този начин на приложение демонстрира стабилизиране на болния преди ангиопластиката, което се демонстрира с намаление на миокардните инфаркти и намаление на тромботичните усложнения и е трайно до 30-ия ден но не и на 60-ия месец.

5.2. Фармакокинетика

След интравенозното болусно приложение на ReoPro, свободната плазмена концентрация намалява много бързо с начален период на полуживот по-малък от 10 минути, вероятно дължащ се на бързото свързване с ГП IIb /IIIa тромбоцитни рецептори. Функцията на тромбоцитите се възстановява в течение на 48 часа, въпреки че ReoPro остава в циркулацията около 15 дни и повече в свързано с тромбоцитите състояние. Интравенозното прилагане на 0.25 мг/кг болус доза ReoPro, последвана от продължителна инфузия на 10 микрограма/мин. (или съобразена с теглото инфузия на 0.125 микрограма/кг/мин. до максимална доза 10 микрограма/мин) дава относително постоянна свободна плазмена концентрация по време на инфузията. Със спирането на инфузията, свободната плазмена концентрация спада бързо за около 6 часа и след това намалява с по-малка скорост.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма данни

Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Вода за инжекции
Динатриев фосфат дихидрат
Натриев дихидроген фосфат монохидрат
Натриев хлорид
Полисорбат 80
Може да се открият следи от папаин, резултат от процеса на производство

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не е доказана несъвместимост с разтворите за интравенозна инфузия или най-често прилаганите сърдечно-съдови средства. Въпреки това се препоръчва ReoPro да се прилага чрез самостоятелна система за интравенозна инфузия, винаги когато е възможно и да не се смесва с други лекарства.

Не е наблюдавана несъвместимост със саковете от поливинилхлорид или комплектите за вливане.

6.3. Срок на годност



Три (3) години

Има данни за химическа и физическа стабилност на продукта при 25С за 24 часа

От микробиологична гледна точка, продуктът би трябвало да се приложи веднага. Ако не се приложи веднага, времето за съхраняване и условията преди употреба са отговорност на прилагания препарата и не би трябвало нормално да е по-дълъг от 24 часа при 2⁰С до 8⁰С, освен ако разреждането е направено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4. Специални предпазни мерки при съхраняване

ReoPro трябва да се съхранява при 2⁰С до 8⁰С. Да не се замразява. Да не се тръска.

6.5. Данни за опаковката

ReoPro се доставя в Тип I боросиликатен стъклен флакон с гумена запушалка с тefлоново покритие и алуминиева скоба, предпазена от пластмасова шапка.

Размер на опаковката: флакон -10 мг/ 5 мл .

6.6. Препоръки при употреба

Да не се тръскаат флаконите. ReoPro не съдържа консервиращи вещества и е само за еднократна употреба. Не употребеното количество трябва да се изхвърлят. За указания за приложение виж по-горе Раздел 4.2.

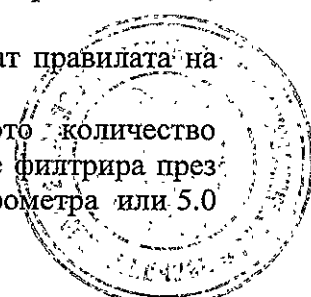
ReoPro е за интравенозно (i.v.) приложение при възрастни.

Възрастни:

Препоръчаната доза ReoPro е 0.25 мг/кг интравенозно болус, последвани веднага от 0.125микрограма /кг/мин (до максимум 10 микрограма /мин) продължителна интравенозна инфузия.

Указания за разреждане:

1. Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да се проверят визуално за частици вещество преди да се приложат. Разтвор на ReoPro, съдържащ видими частици не трябва да се прилага.
2. Както с всички парентерални медикаменти, трябва се спазват правилата на асептика при приложение на ReoPro.
3. Подготовка на болус-инжекцията: Изтеглете необходимото количество ReoPro за болус-инжекцията в спринцовка. Съдържанието се филтрира през стерилен, апиrogenен, ниско протеин-свързващ 0.2/ 0.22 микрометра или 5.0



- микрометра филтър-спринцовка. Болус инжекцията се прави за около една (1) минута.
4. Пригвяяне на IV инфузия: Изтегля се необходимото количество ReoPro за трайна инфузия в спринцовка. Инжектира се в подходящ контейнер със стерилен 0.9% разтвор на натриев хлорид или 5% глюкоза и се влива с изчислената скорост посредством помпа за продължителна инфузия. Разтворът за инфузия трябва да бъде филтрирана или преди приготвянето му или като се използва стерилен, апиrogenен, ниско протеин-свързващ 0.2/ 0.22 микрометра или 5.0 микрометра филтър-спринцовка или при вливането, като се използва стерилен, апиrogenен, ниско протеин-свързващ 0.2микрометра или 0.22 микрометра филтър. Не употребеното количество в края на периода на инфузия се изхвърля.
 5. Въпреки че не е доказана несъвместимост с течностите за IV инфузия или обичайно прилаганите сърдечно-съдови средства, препоръчва се ReoPro да се влива през отделен IV път, винаги когато е възможно и да не се смесва с другите медикаменти.
 6. Не е наблюдавана несъвместимост със стъклени бутилки или саковете от поливинилхлорид, или комплектите за вливане.

7. Административни данни

7.1. Име и адрес на притежател на разрешението за употреба

Eli Lilly Export S.A. Geneva, Switzerland
16, Chemindes coquelicots, P.O.Box 580, CH – 1214 Vernier, Geneva
Switzerland

7.2. Име и адрес на производителя

Centocor B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Холандия

8. Регистрационен номер 20020475

9. Дата на първо разрешение за употреба/Подновяване на разрешението за употреба

13-06-2002

10. Дата на(частична) актуализация на текста септември 2004.

превод
22.03. 2006

