

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ReoPro 2 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo ReoPro 2 mg/ml vsebuje 10 mg abciksimaba v 5 ml vode za injekcije. Abciksimab je Fab delec himernega monoklonalnega protitelesa IgG1, ki ga izdeluje rekombinantna celična linija, vzgojena z neprekinjeno perfuzijo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje ali infundiranje

Zdravilo ReoPro je brezbarvna in bistra raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ReoPro je indicirano pri odraslih kot dodatek heparinu in acetilsalicilni kislini pri:

- Perkutanem srčnem posegu

Preprečevanje ishemičnih srčnih zapletov pri bolnikih s perkutanim srčnim posegom (balonska angioplastika, aterektomija in stent) (glejte poglavje 5.1).

- Nestabilni angini pectoris

Kratkotrajno (1 mesec) zmanjšanje tveganja za miokardni infarkt pri bolnikih z nestabilno angino pectoris, ki se ne odzovejo na celotno standardno terapijo in so bili predvideni za perkutani srčni poseg.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek zdravila ReoPro je 0,25 mg/kg v obliki intravenskega bolusa, ki mu takoj sledi 0,125 µg/kg/min (do največ 10 µg/min) neprekinjene intravenske infuzije.

Za stabilizacijo nestabilnih bolnikov z angino pectoris, mora biti začetek bolusnega odmerka, ki mu sledi infuzija, 24 ur pred možnim posegom ter zaključek 12 ur po posegu.

Za preprečevanje ishemičnih srčnih zapletov pri bolnikih s perkutanim srčnim posegom, ki trenutno ne prejemajo infuzije zdravila ReoPro, mora biti bolus dan 10 do 60 minut pred posegom, ki mu sledi 12 urna infuzija.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila ReoPro pri otrocih, mlajših od 18 let, niso ugotavljali. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Zdravilo ReoPro je namenjeno za intravensko dajanje pri odraslih.

Zdravilo ReoPro lahko dajemo samo v kombinaciji z obsežno specialistično medicinsko in negovalno oskrbo. Dodatno mora biti na voljo laboratorijsko testiranje hematološkega delovanja in možnost dajanja krvnih pripravkov.

Za navodila o redčenju zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali na murinska monoklonalna protitelesa ali papain. Kot posledica postopka proizvodnje so lahko prisotne sledi količin papaina.

Zaradi zaviranja agregacije krvnih ploščic in povečanega tveganja za krvavitev, je zdravilo ReoPro kontraindicirano v naslednjih kliničnih primerih: aktivna notranja krvavitev; cerebrovaskularni dogodek v zadnjih dveh letih; nedavni (v zadnjih dveh mesecih) intrakranialni ali intraspinalni kirurški poseg ali poškodba; nedavni (v zadnjih dveh mesecih) večji kirurški poseg; intrakranialna neoplazma, arteriovenska malformacija ali aneurizma; znana nagnjenost h krvavitvam ali huda nenadzorovana hipertenzija; predhodno znana trombocitopenija; vaskulitis; hipertenzivna retinopatija; huda jetrna odpoved.

Ker so na voljo le omejeni podatki, je uporaba zdravila ReoPro kontraindicirana pri bolnikih s hudo ledvično odpovedjo, ki potrebujejo hemodializo (glejte poglavje 4.4, odstavek glede Ledvičnih bolezni).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za vsakega posameznega bolnika je pred začetkom terapije z zdravilom ReoPro potrebna skrbna ocena razmerja tveganja koristi. Pri bolnikih z nizkim tveganjem > 65 let starosti niso potrdili ustreznega razmerja tveganja koristi.

Sočasna terapija z acetilsalicilno kislino in heparinom

Zdravilo ReoPro moramo uporabljati kot dodatek k terapiji z acetilsalicilno kislino in heparinom.

Sočasna terapija z acetilsalicilno kislino

Acetilsalicilno kislino moramo dati peroralno v dnevnem odmerku približno, vendar ne manj kot 300 mg.

Sočasna terapija s heparinom za perkutani srčni poseg

Bolus heparina pred PTCA

Če je bolnikov aktivacijski čas strjevanja (*activated clotting time, ACT*) manj kot 200 sekund pred začetkom postopka PTCA, mora biti začetni bolus heparina dan glede na dostopnost arterije v skladu z naslednjim algoritmom:

ACT < 150 sekund: dajanje 70 enot/kg

ACT 150-199 sekund: dajanje 50 enot/kg

Začetni bolusni odmerek heparina ne sme preseči 7.000 enot.

ACT moramo preveriti najmanj 2 minuti po bolusu heparina. Če je ACT < 200 sekund, lahko damo dodatne boluse heparina po 20 enot/kg. Če ACT ostane < 200 sekund, damo dodatne boluse po 20 enot/kg, dokler ni dosežen ACT ≥ 200 sekund.

Če pride do stanja, v katerem so, ne glede na možnost večjega tveganja za krvavitve, klinično potrebni višji odmerki heparina, priporočamo previdno višanje odmerka heparina z uporabo bolusov prilagojenih na telesno maso, ciljni ACT pa naj ne preseže 300 sekund.

Bolus heparina med PTCA

Med postopkom PTCA je na vsakih 30 minut potrebno preverjati ACT. Če je ACT < 200 sekund, lahko damo dodatne boluse heparina po 20 enot/kg. Če ACT ostane < 200 sekund, lahko damo dodatne boluse po 20 enot/kg, dokler ni dosežen ACT ≥ 200 sekund. ACT je potrebno preverjati pred in najmanj 2 minuti po vsakem bolusu heparina.

Kot alternativa dajanju dodatnih bolusov, ki so opisani zgoraj, se po tem, ko začetni bolusni odmerki heparina dosežejo ciljni ACT ≥ 200 sekund, lahko začne neprekinjena infuzija heparina s stopnjo 7 enot/kg/uro, ki se nadaljuje skozi postopek.

Infuzija heparina po PTCA

Zelo se priporoča prekinitev heparina takoj po zaključenem postopku, z odstranitvijo cevke iz arterije v 6 urah. Pri posameznih bolnikih je ob podaljšani terapiji s heparinom po PTCA ali kasnejši odstranitvi cevke, priporočena začetna stopnja infuzije 7 enot/kg/uro (glejte odstavek glede Previdnostnih ukrepov pri krvavitvi - *Mesto vstopa v stegensko arterijo*). V vseh primerih je potrebno prekiniti heparin najmanj 2 uri pred odstranitvijo cevke iz arterije.

Neprekinjena terapija s heparinom za stabilizacijo nestabilne angine pectoris

S heparinom je potrebno začeti antikoagulacijo do ciljnega APTT 60-85 sekund. Med infuzijo zdravila ReoPro je potrebno vzdrževati infuzijo heparina. Po angioplastiki je dajanje heparina povzeto opisano v odstavku glede Sočasne terapije s heparinom za perkutani srčni poseg.

Previdnostni ukrepi pri krvavitvi

Dajanje zdravila ReoPro je lahko povezano s porastom krvavitve, ki redko vključujejo krvavitve s smrtnim izzidom.

Možna mesta krvavitve

Potrebna je skrbna pozornost glede vseh možnih mest krvavitve, vključno z mesti vbodov v arterije in vene, mesti vstavljenega katetra in mesti vboda igle.

Mesto vstopa v stegensko arterijo

Zdravilo ReoPro je povezano s povečano stopnjo krvavitve zlasti na arterijskem vstopu za nastavitev cevke v stegensko arterijo. Sledijo posebna priporočila za nego mesta vstopa:

- Vstavljanje cevke (vodila) v stegensko arterijo
 - Če je primerno, za vstop v žile vstavite samo vodilo v arterijo (izogibajte se vstavitvi vodila v veno).
 - Ob uvajanju vstopa v žile, vbodite samo v sprednjo steno arterije ali vene.
 - Uporabo tehnike preboda obeh sten žile za ugotovitev žilne sestave *močno odsvetujemo*.

- Medtem ko je cevka vstavljena v stegensko arterijo
 - 1 uro preverjajte mesto vstavljene cevke in distalni pulz prizadete(ih) noge (nog) na vsakih 15 minut, nato pa 6 ur na vsako uro.
 - Vzdržujte popoln počitek v postelji z vzglavjem ≤ 30°.
 - Vzdržujte naravnano lego prizadete nog(e) s pomočjo nagubane rjuhe ali mehke opore.

- Po potrebi zdravite bolečino v hrbtu/dimljah.
- Ustno poučite bolnika o negi po PTCA.
- Odstranitev cevke iz stegenske arterije
 - Heparin je potrebno prekiniti najmanj 2 uri pred odstranitvijo cevke iz arterije.
 - Pred odstranitvijo cevke iz arterije preverite APTT ali ACT: cevke ne odstranite, če ni $APTT \leq 50$ sekund ali $ACT \leq 175$ sekund.
 - Po odstranitvi cevke na mestu vstopa vsaj 30 minut pritiskajte, z uporabo bodisi ročnega pritiskanja bodisi mehničnega pripomočka.
 - Po doseženi hemostazi uporabite pritisno obvezo.
- Po odstranitvi cevke iz stegenske arterije
 - Po odstranitvi cevke v prvi uri preverjajte dimlje glede krvavitve/strdka in distalni pulz na vsakih 15 minut ali dokler ni stanje stabilno, nato pa 6 ur na vsako uro.
 - Nadaljujte s popolnim počitkom v postelji z vzglavjem $\leq 30^\circ$ in naravnano lego prizadete nog(e) za 6-8 ur po odstranitvi cevke iz stegenske arterije, 6-8 ur po prekinitvi infuzije zdravila ReoPro ali 4 ure po prekinitvi heparina, kar koli od tega je kasneje.
 - Pred premikanjem odstranite pritisno obvezo.
 - Nadaljujte z zdravljenjem za lajšanje.
- Ravnanje v primeru tvorbe krvavitve/strdka na mestu vstopa v stegno:
 - V primeru dimeljske krvavitve z ali brez tvorbe strdka, so priporočeni naslednji postopki:
 - Spustite vzglavje na 0°
 - Uporabite ročno pritiskanje/pripomoček za pritiskanje, dokler ni dosežena hemostaza.
 - Vsak hematoma mora biti izmerjen in njegova rast nadzorovana.
 - Po potrebi zamenjajte pritisno obvezo.
 - Če dajete heparin, preverite APTT in po potrebi prilagodite heparin.
 - Če ste odstranili cevko, vzdržujte intravenski dostop.

Če se kljub zgornjim postopkom v trajanju infuzije zdravila ReoPro dimeljska krvavitev nadaljuje ali strdek poveča, je potrebno infuzijo zdravila ReoPro takoj prekiniti ter v skladu z zgornjimi navodili odstraniti arterijsko cevko. Po odstranitvi cevke je potrebno vzdrževati intravenski dostop, dokler ni krvavitev pod nadzorom (glejte odstavek glede Transfuzije za vzpostavitev delovanja krvnih ploščic).

Retroperitonealna krvavitev

Zdravilo ReoPro je povezano s povečanim tveganjem za retroperitonealno krvavitev v povezavi z vbodom v stegensko žilo. Uporaba venskih cevk mora biti zmanjšana na minimum, pri določanju mestu vstopa v žile pa se lahko vbode samo v sprednjo steno arterije ali vene (glejte odstavek glede Previdnostnih ukrepov pri krvavitvi - *Mesto vstopa v stegensko arterijo*).

Pljučna (zlasti alveolarna) krvavitev

Zdravilo ReoPro je bilo redko povezano s pljučno (zlasti alveolarno) krvavitvijo. Ta se lahko pojavi s katerim koli ali z vsemi od naslednjih stanj, v tesni povezavi z dajanjem zdravila ReoPro: hipoksemija, alveolarni infiltrati na rentgenski sliki prsnega koša, hemoptiza ali nepojasnen padec hemoglobina. Če je potrjeno, je potrebno takoj prekiniti dajanje zdravila ReoPro in vsemi antikoagulantami ter drugimi zdravili proti strjevanju krvi.

Preprečevanje krvavitve iz prebavil

Za preprečitev spontane krvavitve iz prebavil je priporočeno, da so bolniki predhodno zdravljeni z antagonistami H₂-histaminskih receptorjev ali tekočimi antacidi. Za preprečitev bruhanja moramo po potrebi dati antiemetike.

Splošna negovalna oskrba

Izogibati se moramo nepotrebnim vbodom v arterije in vene, intramuskularnim injekcijam, rutinski uporabi urinarnih katetrov, nazotrahealni intubaciji, nazogastričnim sondam in avtomatičnim manšetam za krvni tlak. Pri iskanju intravenskega dostopa se moramo izogibati ne-stisljivim mestom (npr. subklavijski ali jugularni veni). Za pretok krvi je potrebno razmisliti o raztopini natrijevega klorida ali heparinskih zaporah. Potrebno je dokumentirati in nadzirati mesta žilnega vboda. Pri odstranjevanju obvez je potreben nežen pristop.

Nadzorovanje bolnikov

Pred dajanjem zdravila ReoPro je potrebno meriti število krvnih ploščic, ACT, protrombinski čas (PT) in APTT za identifikacijo predhodno obstoječih nenormalnosti pri koagulaciji. Dodatna štetja krvnih ploščic morajo biti opravljena 2-4 ure po bolusnem odmerku in po 24 urah. Meritve hemoglobina in hematokrita morajo biti opravljene pred dajanjem zdravila ReoPro, 12 ur po injiciranju bolusa zdravila ReoPro in ponovno 24 ur po injiciranju bolusa. Pred injiciranjem bolusa zdravila ReoPro je potrebno opraviti dvanajst vodilnih elektrokardiogramov (EKG) in jih ponoviti še enkrat, ko se bolnik iz katetrizacijskega laboratorija vrne v bolnišnično oskrbo ter 24 ur po injiciranju bolusa zdravila ReoPro. Prve 4 ure po injiciranju bolusa zdravila ReoPro je potrebno preverjati vitalne znake (vključno s krvnim tlakom in pulzom) in nato 6, 12, 18 in 24 ur po injiciranju bolusa zdravila ReoPro.

Trombocitopenija

Pri dajanju zdravila ReoPro so opazili trombocitopenijo, vključno s hudo trombocitopenijo (Glejte poglavje 4.8). V kliničnih študijah je do večine primerov hude trombocitopenije (< 50,000 cells/ μ L) prišlo v prvih 24 urah po dajanju zdravila ReoPro.

Za oceno možnosti trombocitopenije, je pred zdravljenjem, 2 do 4 ure po bolusnem odmerku zdravila ReoPro in po 24 urah potrebno nadzorovati število krvnih ploščic. Če ima bolnik akutno znižanje krvnih ploščic, je potrebno določiti dodatna štetja krvnih ploščic. Ta štetja krvnih ploščic morajo biti opravljena v treh ločenih epruvetah, ki vsebujejo etilendiaminotetraocetno kislino (EDTA), citrat oziroma heparin, za izključitev psevdotrombocitopenije zaradi *in vitro* antikoagulacijske interakcije. Če je trombocitopenija potrjena, je potrebno takoj prekiniti dajanje zdravila ReoPro ter stanje ustrezno nadzorovati in zdraviti. Opraviti je potrebno dnevno štetje krvnih ploščic, dokler se ne vrne na normalno. Če bolnikovo število krvnih ploščic pade na 60.000 celic/ μ L, je potrebno prekiniti s heparinom in acetilsalicilno kislino. Če bolnikovo število krvnih ploščic pade pod 50.000 celic/ μ L, je potrebno razmisliti o transfuziji krvnih ploščic, zlasti če bolnik krvavi in/ali so načrtovani invazivni posegi ali so ti že v postopku. Če bolnikovo število krvnih ploščic pade pod 20.000 celic/ μ L, je potrebno dati transfuzijo krvnih ploščic. Odločitev o uporabi transfuzije krvnih ploščic mora biti narejena na osnovi klinične presoje ali glede na posameznika. Pri ponovnem dajanju so opazili višjo stopnjo trombocitopenije (glejte odstavek glede Ponovnega dajanja).

Transfuzija za vzpostavitev delovanja krvnih ploščic

V primeru resne nenadzorovane krvavitve ali potrebe za nujen kirurški poseg je potrebno prekiniti dajanje zdravila ReoPro.

Pri večini bolnikov se čas krvavitve vrne na normalnega v času 12 ur. Če čas krvavitve ostane podaljšan in/ali je opazno zaviranje delovanja krvnih ploščic in/ali je potrebna hitra hemostaza in/ali v primer(ih) kjer hemostaza ni bila ustrezno vzpostavljena, je potrebno razmisliti o nasvetu hematologa, ki ima izkušnje z diagnozo in vodenjem motenj krvavitve. Pokazali so, da transfuzija donorskih krvnih ploščic po dajanju zdravila ReoPro v študijah na živalih vzpostavi delovanje krvnih ploščic transfuzije svežih randomiziranih donorskih krvnih ploščic za vzpostavitev delovanja krvnih ploščic pa so empirično uporabili tudi pri ljudeh.

Pri odločanju o potrebnosti transfuzije je potrebno oceniti bolnikov intravaskularni volumen. Če je bolnik hipovolemičen, mora biti intravaskularni volumen ustrezno vzpostavljen s kristaloidi. Asimptomatični bolniki normovolemično anemijo (hemoglobin 70-100 g/l) lahko dobro prenašajo; transfuzija ni indicirana, razen če ni opaženo poslabšanje vitalnih znakov ali če bolnik ne razvije znakov in simptomov. Pri simptomatičnih bolnikih (npr. sinkopa, dispneja, posturalna hipotenzija, tahikardija), je potrebna uporaba kristaloidov za nadomestitev intravaskularnega volumna.

Če so simptomi še vedno prisotni, mora bolnik prejeti transfuzije s koncentriranimi eritrociti ali polno krvjo na temelju enota za enoto za olajšanje simptomov; ena enota bo morda zadostovala.

Če je potrebna hitra vzpostavitev hemostaze, lahko damo terapevtske odmerke krvnih ploščic (najmanj $5,5 \times 10^{11}$ krvnih ploščic). Lahko pride do ponovne porazdelitve zdravila ReoPro od endogenih receptorjev krvnih ploščic do krvnih ploščic, ki so bili transfundirani. Enkratna transfuzija bo morda zadostovala za zmanjšanje blokade receptorja na 60 % do 70 %, pri tem nivoju je vzpostavljeno delovanje krvnih ploščic. Za vzdrževanje hemostaze bodo morda potrebne ponovne transfuzije krvnih ploščic.

Posebna navodila za krvavitev na mestu vstopa so podana zgoraj v odstavku o Previdnostnih ukrepih pri krvavitvi - Mesto vstopa v stegensko arterijo.

Uporaba trombolitikov, antikoagulantov in drugih zdravil proti strjevanju krvi

Ker zdravilo ReoPro zavira agregacijo krvnih ploščic, je potrebna previdnost pri uporabi drugih zdravil, ki vplivajo na hemostazo, kot so heparin ali dekstrani z nizko molekularno maso, peroralni antikoagulantni (npr. varfarin), trombolitiki in zdravila proti strjevanju krvi, razen acetilsalicilne kisline, kot so zaviralci P2Y₁₂ (npr. tiklopidin, klopidogrel, prasugrel in tikagrelor) in dipiridamol (glejte poglavje 4.5).

Podatki pri bolnikih, ki prejemajo trombolitike, kažejo na povečanje tveganja za krvavitev, kadar zdravilo ReoPro dajemo bolnikom, ki so zdravljeni s trombolitiki v odmerkih, ki zadostujejo za dosego sistemskega fibrinolitičnega stanja. Zato o uporabi terapije z zdravilom ReoPro za reševalno angioplastiko pri bolnikih, ki so prejeli sistemsko trombolitično terapijo, lahko odločamo samo po skrbnem pretehtanju tveganja in koristi za vsakega bolnika. Tveganje za krvavitev in ICH sta kot kaže višja pri dajanju zdravila ReoPro kmalu po dajanju trombolitika (glejte poglavje 4.8, odstavek glede Drugih žilnih bolezni).

Če je potrebno nujno posredovanje glede refraktarnih simptomov pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo ReoPro (ali ki so prejeli zdravilo v zadnjih 48 urah), je priporočeno, da najprej poskusimo rešiti stanje s PTCA. Pred nadaljnjimi kirurškimi posegi moramo določiti čas krvavitve, ki mora biti 12 minut ali manj. Če PTCA ali kateri koli drug ustrezen postopek ne uspe in če angiografski izgled kaže, da je etiologija posledica tromboze, je potrebno razmisliti o dajanju dodatne trombolitične terapije preko intrakoronarne poti. Če se le da, se moramo izogibati sistemskemu fibrinolitiku.

Preobčutljivost

Kadar koli damo proteinske raztopine, kot je zdravilo ReoPro, je potrebno predvideti preobčutljivostne reakcije. Za takojšnjo uporabo morajo biti na voljo adrenalin, dopamin, teofilin, antihistaminiki in kortikosteroidi. Če se pojavijo simptomi alergijske reakcije ali anafilaksije, je potrebno takoj prekiniti infuzijo. Nujno je subkutano dajanje 0,3 do 0,5 ml adrenalina v vodi (raztopina 1:1000) ter uporaba kortikosteroidov, pomoči pri dihanju in drugih ukrepov oživljanja.

Po zdravljenju z zdravilom ReoPro so redko opazili preobčutljivost ali alergijske reakcije. Zelo redko so poročali o anafilaktičnih reakcijah (včasih smrtnih), do katerih lahko pride kadar koli v času dajanja zdravila.

Ponovno dajanje

Dajanje zdravila ReoPro lahko povzroči tvorbo humanega anti-himernega protitelesa (HACA), ki lahko povzroči alergijske ali preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaksijo), trombocitopenijo ali zmanjša korist ponovnega dajanja (glejte poglavje 4.8, odstavek glede Ponovnega dajanja).

Podatki, ki so na voljo kažejo, da humana protitelesa proti drugim monoklonalnim protitelesom ne reagirajo navzkrižno z zdravilom ReoPro.

Pri študijah ponovnega dajanja so opazili višjo stopnjo trombocitopenije kot pri prvem dajanju v študijah faze III, kar kaže, da je ponovno dajanje lahko povezano s povišano incidenco in resnostjo trombocitopenije (glejte poglavje 4.8, odstavek glede Ponovnega dajanja).

Ledvična bolezen

Pri bolnikih z ledvično boleznijo so koristi lahko zmanjšane. O uporabi zdravila ReoPro pri bolnikih s hudo ledvično odpovedjo lahko odločamo samo po skrbni oceni tveganj in koristi. Zaradi možnega povečanega tveganja za krvavitve pri bolnikih s hudo ledvično boleznijo je potrebno bolnike bolj pogosto spremljati glede krvavitve. V primeru resne krvavitve je potrebno razmisliti o transfuziji krvnih ploščic (glejte odstavek glede Previdnostnih ukrepi pri krvavitvi - Transfuzija za vzpostavitev delovanja krvnih ploščic). Dodatno je potrebno razmisliti o previdnostih ukrepih pri krvavitvi, kot so opisani zgoraj.

Uporaba zdravila ReoPro pri bolnikih, ki prejemajo dializo, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo ReoPro so formalno preučevali kot dodatek k zdravljenju s heparinom in acetilsalicilno kislino. V prisotnosti zdravila ReoPro je heparin povezan s povišano incidenco krvavitve. Omejene izkušnje z zdravilom ReoPro pri bolnikih, ki so prejeli trombolitike, kažejo na povečanje tveganja za krvavitve. Kljub temu, da ni bilo pravih študij zdravila ReoPro z drugimi pogosto uporabljenimi kardiovaskularnimi zdravili, v kliničnih študijah ni bilo neželenih reakcij, povezanih s sočasno uporabo z drugimi zdravili, ki se uporabljajo pri angini pectoris, miokardnem infarktu ali hipertenziji niti z običajnimi tekočinami intravenskih infuzij. Ta zdravila vključujejo varfarin (pred in po, vendar ne med PTCA), blokatorje beta-adrenergičnih receptorjev, antagonist kalcijevih kanalčkov, zaviralce encima angiotenzin konvertaze (ACE) in intravenske ter peroralne nitrate.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni znano, če pri dajanju nosečim ženskam abciksimab lahko povzroči poškodbo plodu. Zdravila ReoPro med nosečnostjo ne smemo uporabljati, razen če ni nujno potrebno.

Dojenje

Ker študij izločanja abciksimaba v živalsko ali humano mleko niso opravili, je pri doječih materah potrebno prekiniti dojenje.

Plodnost

Z zdravilom ReoPro študij vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso opravili. Ni znano, če abciksimab vpliva na sposobnost razmnoževanja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki so krvavitev, bolečina v hrbtu, hipotenzija, navzea, bolečina v prsih, bruhanje, glavobol, bradikardija, vročina (pireksija), bolečina na mestu vboda in trombocitopenija. Redko so poročali o srčni tamponadi, pljučni (zlasti alveolarni) krvavitvi in sindromu dihalne stiske pri odraslih.

V tabeli predstavljeni neželeni učinki

V Preglednici 1 so navedeni neželeni učinki na osnovi izkušenj v kliničnih študijah in uporabi abciksimaba po svetu po prihodu na trg. V okviru razredov organskih sistemov so neželeni učinki navedeni pod nazivi pogostnosti z uporabo naslednje razporeditve: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); niso znani (jih ni mogoče oceniti iz podatkov, ki so na voljo).

Preglednica 1
V tabeli predstavljeni neželeni učinki

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Pogosti: Trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	Redki: Preobčutljivost/alergijske reakcije, anafilaktična reakcija
Bolezni živčevja	Pogosti: Glavobol
Srčne bolezni	Pogosti: Bradikardija Redki: Srčna tamponada
Žilne bolezni	Pogosti: Krvavitev; hipotenzija, periferni edem Občasni: Intrakranialna krvavitev Redki: Smrtne krvavitve
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Redki: Sindrom dihalne stiske pri odraslih, pljučna krvavitev
Bolezni prebavil	Pogosti: Krvavitve v prebavilih, navzea, bruhanje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti: Bolečina v hrbtu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti: Bolečina v prsih, pireksija, bolečina na mestu vboda, bolečina v trebuhu

*Glejte poglavje 4.4

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitev

V študiji EPIC, v kateri so uporabili na telesno maso neprilagojen, standardni režim odmerjanja heparina, je bila najpogostejša komplikacija med terapijo z zdravilom ReoPro krvavitev v prvih 36 urah. Incidence večje krvavitve, manjše krvavitve in transfuzije krvnih pripravkov so bile približno podvojene. Pri bolnikih, ki so imeli večjo krvavitev, jih je 67 % imelo krvavitev povezano z arterijskim mestom vstopa v dimljah.

Večja in manjša krvavitev sta definirani kot je opisano v nadaljevanju:

Večja krvavitev: Znižanje hemoglobina > 50 g/l

Manjša krvavitev: Spontana močna hematurija ali hematemeza, ali opažena izguba krvi z znižanjem hemoglobina > 30 g/l, ali znižanje hemoglobina \geq 40 g/l brez opažene izgube krvi.

V sledeči klinični študiji - EPILOG, z uporabo režima heparina, upoštevanjem navodil za odstranitev cevke ter nege stegenskega vstopa, opisanimi v poglavju 4.4 (odstavek glede Previdnostnih ukrepov pri krvavitvi), incidenca večje krvavitve, ki ni povezana z kirurškim posegom CABG pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom ReoPro (1,1 %) ni bila drugačna kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (1,1 %) in ni bilo značilnega povišanja v incidenci intrakranialne krvavitve. Zmanjšanje večje krvavitve, ki so jo opazili v študiji EPILOG, je bilo doseženo brez izgube učinkovitosti. Podobno v študiji EPISTENT, incidenca večje krvavitve, ki ni povezana s kirurškim posegom CABG pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ReoPro skupaj z balonsko angioplastiko (0,6 %) ali zdravilo ReoPro z vstavitvijo stenta (0,8 %) ni bila signifikantno drugačna kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo z vstavitvijo stenta (1,0 %). V študiji CAPTURE, kjer niso uporabili režima heparina v nizkih odmerkih, je bila incidenca večje krvavitve, ki ni povezana s kirurškim posegom, višja pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ReoPro (3,8 %), kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (1,9 %).

Čeprav so podatki omejeni, zdravljenje z zdravilom ReoPro ni bilo povezano s pretirano večjo krvavitvijo pri bolnikih, ki so že imeli kirurški poseg CABG. Nekateri bolniki s podaljšanim časom krvavitve so za uravnavo časa krvavitve pred kirurškim posegom prejeli transfuzije krvnih ploščic (glejte poglavje 4.4, odstavek glede Transfuzije za vzpostavitev delovanja krvnih ploščic).

Druge žilne bolezni

Klinične študije kažejo, da je sledenje trenutno priporočenemu, na telesno maso prilagojenemu režimu heparina povezano z zmanjšanim tveganjem za intrakranialno krvavitev kot prejšnji protokol (višji odmerek, neprilagojen na telesno maso). Celotna incidenca intrakranialne krvavitve in kapi brez krvavitve v vseh 4 vodilnih študijah je bila podobna, 9/3023 (0,30 %) pri bolnikih s placebom in 15/4680 (0,32 %) pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom ReoPro. Incidenca intrakranialne krvavitve je bila 0,10 % pri bolnikih s placebom in 0,15 % pri bolnikih z zdravilom ReoPro.

Študija GUSTO V je randomizirala 16.588 bolnikov z akutnim miokardnim infarktom na skupino zdravljeno z zdravilom ReoPro in polovičnim odmerkom retaplaze in na skupino zdravljeno s celotnim odmerkom retaplaze same. Incidenca zmerne do hude ne-intrakranialne krvavitve je bila povišana pri tistih bolnikih, ki so prejeli zdravilo ReoPro in polovični odmerek retaplaze proti tistim bolnikom, ki so prejeli retaplazo samo (4,6 % proti 2,3 %).

Trombocitopenija

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom ReoPro, je bila večja verjetnost za trombocitopenijo (število krvnih ploščic manj kot 100.000 celic/ μ l) kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Incidenca v

študijah EPILOG in EPISTENT z uporabo zdravila ReoPro s priporočenimi nizkimi odmerki na telesno maso prilagojenega režima heparina je bila 2,8 %, pri bolnikih s placebom pa 1,1 %. Pri ponovnem dajanju so opazili višjo stopnjo trombocitopenije (glejte odstavek spodaj glede Ponovnega dajanja).

Ponovno dajanje

Sestava humanega antihimernega protitelesa (HACA) se je običajno pojavila v nizkih titrih pri približno 5 % do 6 % bolnikov, 2 do 4 tedne po prvem izpostavljanju zdravilu ReoPro v kliničnih študijah faze III.

V registru, ki je vključeval 1342 zdravljenj pri 1286 bolnikih so ocenili so ponovno dajanje zdravila ReoPro bolnikom, ki so imeli PTCA. Večina bolnikov je bila izpostavljena zdravilu ReoPro drugič; 15 % je bila tretjič ali večkrat. Celotna stopnja pozitivnosti HACA pred ponovnim dajanjem je bila 6 % in se je povišala na 27 % po ponovnem dajanju.

V študiji registra ponovnega dajanja bolnikom, ki so bili dvakrat ali večkrat izpostavljeni zdravilu ReoPro, je bila incidenca katere koli stopnje trombocitopenije 5 %, z incidenco globlje trombocitopenije 2 % (< 20.000 celic/ μ l). Dejavniki, povezani s povečanim tveganjem za trombocitopenijo, so predhodna trombocitopenija pri prejšnjih izpostavitvah zdravilu ReoPro, ponovno dajanje v 30 dneh in pozitivna HACA ocena pred ponovnim dajanjem.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj o neželenih učinkih povezanih s prevelikim odmerjanjem ni.

V primeru akutnih alergijskih reakcij, trombocitopenije ali nenadzorovane krvavitve pa mora biti dajanje zdravila ReoPro takoj prekinjeno (glejte poglavje 4.4, odstavek glede Preobčutljivosti in Trombocitopenije). V primeru trombocitopenije ali nenadzorovane krvavitve priporočamo transfuzijo krvnih ploščic (glejte poglavje 4.4, odstavek glede Transfuzije za vzpostavitev delovanja krvnih ploščic).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antitrombotiki, Zaviralci agregacije trombocitov brez heparina, Oznaka ATC: B01A C13.

Mehanizem delovanja

Zdravilo ReoPro je Fab delec himernega monoklonalnega protitelesa 7E3. Usmerjen je proti receptorju glikoproteina (GP) IIb/IIIa (α IIb β 3), ki se nahaja na površini humanih krvnih ploščic. Zdravilo ReoPro zavira agregacijo krvnih ploščic s preprečevanjem vezave fibrinogena, von Willebrandovega faktorja in drugih adhezivnih molekul na GPIIb/IIIa receptorsko mesto na aktiviranih krvnih ploščicah. Zdravilo ReoPro se tudi veže na vitronektinski receptor (α v β 3), ki se nahaja na krvnih ploščicah in endotelnih celicah.

Vitronektinski receptor vpliva na pro-koagulacijske lastnosti krvnih ploščic in proliferativne lastnosti endotelija žilne stene in gladkih mišičnih celic. Zaradi njegove dvojne učinkovitosti, zdravilo ReoPro bolj učinkovito blokira izbruh trombinskih generacij, ki sledi aktivaciji krvnih ploščic, kot zdravila, ki zavirajo samo GPIIb/IIIa.

Klinična učinkovitost

V klinični študiji faze I intravenskega dajanja pri ljudeh je enkratni bolusni odmerek zdravila ReoPro od 0,15 mg/kg do 0,30 mg/kg povzročil hitro zaviranje delovanja krvnih ploščic v odvisnosti od odmerka, merjeno z *ex vivo* agregacijo krvnih ploščic kot odgovor na adenzin difosfat (ADP) ali s podaljšanjem časa krvavitve. Pri dveh najvišjih odmerkih (0,25 in 0,30 mg/kg) je bilo 2 uri po injekciji blokiranih več kot 80 % GPIIb/IIIa receptorjev in agregacija krvnih ploščic kot odgovor na 20 μ M ADP je bila praktično odpravljena. Objavljeni podatki so pokazali, da je ta stopnja zaviranja krvnih ploščic vzpostavljena v 10 minutah po dajanju. V študiji faze I se je povprečni čas krvavitve povečal na več kot 30 minut pri obeh odmerkih v primerjavi z osnovno vrednostjo približno 5 minut. 80 % stopnja blokade receptorjev je bila določena kot ciljna glede farmakološke učinkovitosti, ker so živalski modeli hude koronarne stenoze pokazali, da zaviranje krvnih ploščic povezano s to stopnjo blokade prepreči trombozo krvnih ploščic.

Intravensko dajanje enkratnega bolusnega odmerka 0,25 mg/kg pri ljudeh, ki mu sledi neprekinjena infuzija 10 μ g/min v času 12 do 96 ur je povzročilo podaljšano visoko stopnjo blokade GPIIb/IIIa receptorjev (\geq 80 %) in zaviranje delovanja krvnih ploščic (*ex vivo* agregacija krvnih ploščic kot odgovor na 20 μ M ADP manj kot 20 % osnove in čas krvavitve daljši od 30 minut) v trajanju infuzije pri večini bolnikov. Enakovredne rezultate so dobili, ko so na telesno maso prilagojeni infuzijski odmerek (0,125 μ g/kg/min do največ 10 μ g/min) uporabili pri bolnikih do 80 kg. Rezultati pri bolnikih, ki so prejeli bolus 0,25 mg/kg, ki mu je sledila infuzija 5 μ g/min za 24 ur, so pokazali podobno začetno receptorsko blokado in zaviranje agregacije krvnih ploščic, vendar odgovor ni bil vzdrževan skozi trajanje infuzije. Kljub temu, da so nizke stopnje blokade GPIIb/IIIa receptorja prisotne še več kot 10 dni po ukinitvi infuzije, se delovanje krvnih ploščic običajno vrne na normalno v času 24 do 48 ur.

V kliničnih študijah je zdravilo ReoPro pokazalo opazne učinke pri zmanjšanju trombotičnih zapletov koronarnih posegov kot so balonska angioplastika, aterektomija in vstavitve stenta. Te učinke so opazovali v urah po posegih in podaljšano 30 dni v študijah EPIC, EPILOG, EPISTENT in CAPTURE. V študiji EPIC, ki je vključevala bolnike z visokim tveganjem za angioplastiko in dveh intervencijskih študijah, ki sta vključevali zlasti bolnike z visokim tveganjem za angioplastiko, EPILOG (36 % nizko tveganje in 64 % visoko tveganje) ter EPISTENT (27 % nizko tveganje in 73 % visoko tveganje), so nadaljevali z infuzijskim odmerkom 12 ur po postopku in znižanje opazovanega dogodka, sestavljenega iz smrti, MI ali ponovljenega posega, se je ohranilo v času spremljanja, 3 let (EPIC), 1 leta (EPILOG) in oziroma 1 leta (EPISTENT). V študiji EPIC je zmanjšanje pogostosti sestavljenega opazovanega dogodka izhajalo zlasti iz učinka na MI ter na nujna in ne-nujna oživljanja. V študijah EPILOG in EPISTENT je zmanjšanje pogostosti sestavljenega opazovanega dogodka izhajalo zlasti iz učinka na ne-Q-val MI (določen s povišanji srčnega encima) ter nujna oživljanja. V študiji CAPTURE so bolnikom z nestabilno angino pectoris, ki se niso odzivali na medicinsko terapijo, dali zdravilo ReoPro kot bolus skupaj z infuzijo, ki so jo začeli do 24 ur pred postopkom do 1 ure po zaključku postopka. Ta režim je pokazal stabilizacijo bolnikov pred angioplastiko, kot

prikazano na primer z zmanjšanjem pogostnosti MI. Zmanjšanje trombotičnih zapletov je bilo prisotno še pri 30-dnevni končni točki študije, ne pa pri 6 mesecih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev/eliminacija

Po intravenskem bolusnem dajanju zdravila ReoPro se prosta plazemska koncentracija zelo hitro zmanjša z začetnim razpolovnim časom manj kot 10 minut in sekundarnim razpolovnim časom približno 30 minut, kar je verjetno povezano s hitro vezavo na GPIIb/IIIa receptorje krvnih ploščic. Delovanje krvnih ploščic se običajno obnovi v času 48 ur, vendar zdravilo ReoPro v stanju vezave na krvne ploščice ostane v obtoku še 15 dni ali več. Intravensko dajanje 0,25 mg/kg bolusnega odmerka zdravila ReoPro, ki mu sledi neprekinjena infuzija 10 µg/min (ali na telesno maso prilagojena infuzija 0,125 µg/kg/min do največ 10 µg/min) povzroči sorazmerno stalne proste plazemske koncentracije skozi trajanje infuzije. Po koncu trajanja infuzije proste plazemske koncentracije približno 6 ur hitro padajo, nato pa se znižujejo počasneje.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki, ki so na voljo, ne kažejo nobenega posebnega tveganja za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

voda za injekcije
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev klorid
polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Med uporabo so pokazali so kemijsko in fizikalno stabilnost za 24 ur pri sobni temperaturi (25 °C).

Iz mikrobiološkega vidika je zdravilo potrebno uporabiti zdravilo takoj. Če ga ne uporabimo takoj, so časi shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika in običajno ne smejo biti daljši od 24 ur pri 2 °C do 8 °C, razen če ni bila razredčitev izvedena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. Ne stresajte.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo ReoPro je na voljo kot 5 ml raztopina v steklenih borosilikatnih vialah tipa I s teflonom prekrito gumijasto zaporko in aluminijasto gubo zaščiten s plastičnim pokrovom v pakiranju po eno.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vial ne stresajte. Zdravilo ReoPro ne vsebuje konzervansov in je samo za enkratno uporabo. Za navodila glede dajanja glejte poglavje 4.2.

Zdravilo ReoPro je za intravensko dajanje pri odraslih.

Odrasli:

Priporočen odmerek zdravila ReoPro je 0,25 mg/kg intravenskega bolusa, ki mu takoj sledi 0,125 µg/kg/min (do največ 10 µg/min) neprekinjene intravenske infuzije.

Navodila za razredčitev:

1. Parenteralna zdravila je pred dajanjem potrebno vizualno preveriti za prisotnost trdnih delcev. Pripravkov zdravila ReoPro, ki vsebujejo vidne neprozorne delce NE smemo uporabiti.
2. Kot pri vseh parenteralnih zdravilih je potrebno med dajanjem zdravila ReoPro uporabiti aseptične postopke.
3. Priprava bolusne injekcije: V injekcijsko brizgo odvezmite potrebno količino zdravila ReoPro za bolusno injekcijo. Bolusno injekcijo filtrirajte z uporabo sterilnega ne-pirogenega, filtra za injekcijske brizge z nizko vezavo proteinov 0,2 / 0,22 µm ali 5,0 µm. Bolus injicirajte v času ene (1) minute.
4. Priprava intravenske infuzije: V injekcijsko brizgo odvezmite potrebno količino zdravila ReoPro za neprekinjeno infuzijo. Injicirajte v primeren vsebnik z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje ali 5 % raztopine glukoze in infundirajte z izračunano vrednostjo preko neprekinjene infuzijske črpalke. Neprekinjena infuzija mora biti filtrirana pred mešanjem z uporabo sterilnega ne-pirogenega filtra za injekcijske brizge z nizko vezavo proteinov 0,2 / 0,22 µm ali 5,0 µm ali pred dajanjem z uporabo vključenega, sterilnega, ne-pirogenega filtra z nizko vezavo proteinov 0,2 / 0,22 µm. Po končani infuziji neuporabljeno zdravilo zavržite.
5. Z intravenskimi infuzijskimi tekočinami ali pogosto uporabljenimi kardiovaskularnimi zdravili niso pokazali nobenim inkompatibilnosti. Kljub temu je priporočeno, da zdravilo ReoPro dajemo v ločenih linijah, če je le mogoče in ga ne mešamo z drugimi zdravili.
6. S steklenicami ali polivinkloridnimi vrečkami ali seti za dajanje niso opazili nobenim inkompatibilnosti.
7. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/08/01340/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 02.12.2008
Datum podaljšanja DzP: 15.2.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.9.2013

