

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

ReoPro® 2 mg/ml раствор за инјектирање или за инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

ReoPro 2 mg/ml содржи 10 mg abciximab во 5 ml вода за инјектирање. Abciximab е ФАБ фрагмент од химеричкиот IgG1 моноклонално антителио произведено од рекомбинантна клеточна линија култивирана со континуирана перфузија.

За целосна листа на ексципиенти, видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање или за инфузија ReoПро е безбојна, бистра течност.

4. КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтски индикации

ReoПро се користи кај возрасни како додаток на хепарин и ацетилсалицилна киселина при:

1. Перкутана коронарна интервенција

Превенција на исхемични кардијални компликации кај пациенти кои се подложни на перкутана коронарна интервенција (балон ангиопластика, атеректомија и стент) (види дел 5.1.)

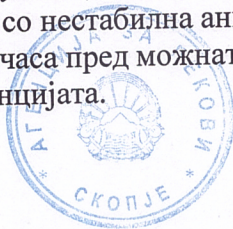
2. Нестабилна ангина

Краткотрајна (1-месец) редукција на ризикот од миокарден инфаркт, кај пациенти со нестабилна ангина кои не одговараат на целосно конвенционалната терапија и кои се упатени на перкутана коронарна интервенција.

4.2 Дозирање и начин на администрација

Возрасни

Препорачана доза на ReoПро е 0,25 mg/kg интравенски болус, кој е следен со 0,125 µg/kg/min (до максимум 10 µg/min) континуирана интравенска инфузија. За стабилизација на пациенти со нестабилна ангина, болус доза следена со инфузија треба да отпочне 24 часа пред можната интервенција, и да заврши 12 часа после интервенцијата.



За превенција на исхемични кардијални компликации кај пациенти кои се подложни на перкутана коронарна интервенција, и кои во моментот не примаат РеоПро инфузија, болусот треба да се администрира 10 до 60 минути пред интервенцијата и да биде следена со инфузија во период од 12 часа.

Педијатриска популација

Безбедност и ефикасност на РеоПро кај деца на возраст помала од 18 години не е утврдена. Нема достапни податоци.

Метод на администрација

РеоПро е наменет за интравенска администрација кај возрасни.

РеоПро треба да се администрира исклучиво од страна на медицински специјалисти, и под соодветни услови на згриженост на пациентот. Исто така, мора да бидат расположливи лабораториски тестови за хематолошката функција на пациентот, како и да бидат обезбедени услови за администрација на крвни производи.

За инструкции околу растварање на медицинскиот производ пред администрација, видете дел 6.6.

4.3 Контраиндикации

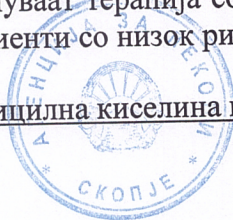
Хиперсензитивност кон активната супстанца или некој од ексципиенсите дадени во дел 6.1 или кон мурина моноклонални антители или кон папаин. Можно е присуство на папаин во трагови кој резултира од производниот процес. Бидејќи поради инхибиција на тромбоцитната агрегација зголемен е ризикот од крварење, РеоПро е контраиндициран при следниве клинички ситуации: активно внатрешно крварење; историја на цереброваскуларни акциденти во период од претходни две години; скорешна - (период од два месеци) интракранијална или интраспинална хирургија или траума; скорешна (период од два месеци) голема операција; интракранијална неоплазма, артериовенска малформација или аневризма, позната дијатеза на крварење или тешка, неконтролирана хипертензија; преегзистирачка тромбоцитопенија; васкулитис; хипертензивна ретинопатија; тешка хепатална инсуфициенција.

Бидејќи постојат само лимитирани расположливи податоци, употребата на РеоПро кај пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција на кои им е потребна хемодијализа е контраиндицирана (видете дел 4.4, параграф за бубрежни болести).

4.4 Специјални предупредувања при употреба на лекот

Треба да се направи внимателна анализа на односот ризик: бенефит кај индивидуални пациенти кои отпочнуваат терапија со РеоПро. Фаворибилен однос ризик: бенефит не е утврден кај пациенти со низок ризик > 65 години.

Едновремена терапија со ацетилсалицилна киселина и хепаринска терапија



РеоПро треба да се употреби како додаток на ацетилсалицилна киселина и на хепаринска терапија.

Едновремена терапија со ацетилсалицилна киселина

Ацетилсалицилната киселина треба да се администрира орално во дневна доза од околу - но не помалку од 300 mg.

Едновремена хепаринска терапија за перкутана коронарна интервенција

Хепарин болус Pre-PTCA

Доколку активираното време на коагулација кај пациентот (ACT) е помалку од 200 секунди пред почетокот на PTCA постапката, иницијален болус на хепарин треба да се даде при правење на влез во артерија според следниов алгоритам:

ACT \leq 150 секунди: администрирајте 70 U/kg

ACT 150 - 199 секунди: администрирајте 50 U/kg

Дозата на иницијален хепарински болус не треба да надмине 7000 U. ACT треба да се проверува на минимум 2 минути после хепаринскиот болус. Доколку ACT е $<$ 200 секунди, додатни хепарински болуси од 20 U/kg треба да се дадат додека не се постигне ACT $>$ 200 секунди.

Доколку се потребни поголеми дози на хепарин и покрај постоењето на поголема можност од крварење, се препорачува хепаринот внимателно да се титрира со употреба на одмерени и добро прилагодени болуси, при што таргет ACT да не надмине 300 секунди.

Хепарински болус за време на PTCA

За време на PTCA постапката, ACT треба да се проверува на секои 30 минути. Воколку ACT е $<$ 200 секунди, додатни хепарински болуси од 20 U/kg може да се администрираат. Воколку ACT остане $<$ 200 секунди, додатни 20 U/kg болуси може да се дадат се додека не се постигне ACT \geq 200 секунди. ACT треба да се провери пред и минимум 2 минути после секој хепарински болус.

Како алтернатива на давање на додатни болуси како што е опишано погоре, може да се иницира континуирана хепаринска инфузија после иницијалниот хепарински болус при што дозите достигнуваат ACT таргет \geq 200 секунди со стапка од 7 U/kg/час и продолжуваат во времетрањето на процедурата.

Хепаринска инфузија после PTCA

Прекинување на хепаринот веднаш после комплетирање на постапката, со отстранување на артериската обвивка после 6 часа е строга препорака. Кај индивидуални пациенти, воколку пролонгираната хепаринска терапија после PTCA или после отстранувањето на артеријската обвивка се употреби, тогаш иницијална инфузијска стапка од 7 U/kg/hr се препорачува (видете го параграфот за превенција од крварење - Femoral artery access site). Во сите околности, хепаринот треба да се прекине најмалку 2 часа пред да се отстрани артериската обвивка.

Едновремена хепаринска терапија за стабилизација на нестабилна ангина



Антикоагулацијата треба да се иницира со хепарин, до таргет АРТТ од 60 - 85 секунди. Хепаринската инфузија треба да се одржи за време на РеоПро инфузијата. После ангиопластика, хепаринот се дава онака како што е опишано во параграфот за едновремена хепаринска терапија за перкутана коронарна интервенција.

Предупредувања за крварење

Администрацијата на РеоПро може да биде придружена со зголемени крварења, ретко вклучувајќи и такви со фатален исход.

Потенцијални места на крварење

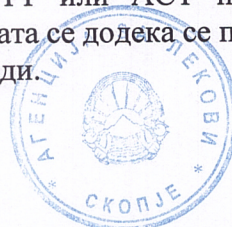
Треба да се посвети внимание на сите потенцијални места на крварење, вклучувајќи ги и артериските и венските пунктурни места, местата на инсерција на катетерот, и сите места каде се врши иглена пункција.

Места каде се влегува во феморална артерија

РеоПро е асоциран со зголемување на крварењето, особено на местото на артерискиот влез во феморална артерија каде се поставува артериската обвивка. Се препорачуваат следните места за влез во феморална артерија:

- Внесување на артериска обвивка во феморална артерија
- Кога е соодветно, внесете ја артериската обвивка за васкуларен влез (избегнувајте внесување на венска обвивка).
- Пунктирајте го предниот ѕид од артеријата или вената за да воспоставите васкуларен влез.
- Употребата на темелна техника за идентификација на васкуларната структура не се препорачува.
 - Додека е наместена обвивката во феморалната артерија
- Проверете ја инсерцијата на обвивката на соодветното место, и дисталниот пулс на ногата, на секои 15 минути во период од 1 час, потоа на секој час за период од 6 часа.
- Лежете во кревет, при што наклонот на главата да биде под агол < 30°. Држете ја засегнатата нога исправена
- Давајте лекаства против болка доколку постои болка во грбот или во ингвиналниот регион
- Вербално едуцирајте го пациентот за пост РТСА - нега.
 - Оттргнување на обвивката од феморалната артерија
- Хепаринот треба да се прекине најмалку 2 часа пред отстранување на артериската обвивка.

Треба да се изврши проверка на АРТТ или АСТ пред отстранување на артериската обвивка: не ја тргајте обвивката се додека се постигне АРТТ ≤ 50 секунди или АСТ ≤ 175 секунди.



Извршете притисок за да влезете на соодветното место најмалку 30 минути после отстранување на обвивката, со употреба на рачна компресија или со употреба на механичко помагало.

Извршете притисок, откако е постигната хемостаза.

- После отстранување на феморалната артериска обвивка

Проверете го ингвиналниот дел на евентуално крварење / хематом и дисталниот пулс на секои 15 минути во период на првиот час, или додека се стабилизира, а потоа на секој час во период од 6 часа после отстранување на обвивката.

Продолжете со комплетен одмор во кревет со главата поставена на $\leq 30^\circ$ при што засегнатата нога да биде исправена во период од 6-8 часа после отстранувањето на феморалната артеријска обвивка, 6-8 часа после дисконтинуирање на РеоПро или 4 часа после прекинување на терапија со хепарин, во зависност од тоа кое е ќе се случи покасно.

- Отстранете го притисокот
- Продолжете со терапија против болка

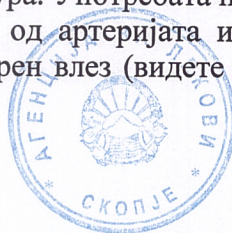
- Менаџмент на крварење или на хематом од местото на апликација на феморалната обвивка:

- Доколку дојде до крварење од ингвиналниот предел со или без формирање на хематом, се препорачуваат следниве постапки:
 - Главата да се постави пониско на креветот, на 0°
 - Додадете рачен притисок / компресија додека на се постигне хемостаза.
 - Доколку се формира хематом, треба истиот да се мери и да се внимава да не дојде до негово зголемување
 - Менувајте го притисокот врз местото, како што е потребно
 - Доколку е даден хепарин, треба да се постигне АРТТ и да се изврши прилагодување на хепаринот како што е потребно
- Да се одржи интравенскиот влез, доколку обвивката е отстранета

Доколку крварењето во ингвиналниот предел продолжува, или хематомот се експандира додека трае инфузијата со РеоПро, и покрај гореспоменатите мерки, потребно е инфузијата со РеоПро веднаш да се прекине, и артериската обвивка да се отстрани, според инструкциите кои се прикажани погоре. После отстранување на обвивката, интравенскиот влез треба да се одржува се додека крварењето е под контрола (видете дел трансфузија со цел да се обнови функцијата на тромбоцитите).

Ретроперитонеално крварење

РеоПро е асоциран со зголемен ризик од ретроперитонеално крварење кое е асоцирано со феморална васкуларна пункцира. Употребата на венски обвивки треба да се минимизира, и само предниот ѕид од артеријата или вената треба да се пункцира со цел да се воспостави васкуларен влез (видете дел претпазливост при крварење - влез во феморална артерија).



Пулмонална (воглавно алвеоларна хеморагија)

РеоПро ретко е асоциран со пулмонална (воглавно алвеоларна) хеморагија. Ова може да се презентира со еден или сите од следниве симптоми кои се во тесна асоцијација со администрација на РеоПро: хипоксемија, алвеоларни инфилтрати кои се гледаат на рентген снимка, хемоптиза или необјаснето опаѓање на хемоглобинот. Доколку се потврди, РеоПро, и сите антикоагулантни и други антитромбоцитни медицински производи треба веднаш да се прекинат.

Профилактика од гастроинтестинално крварење

Со цел да се превенира спонтано гастроинтестинално крварење се препорачува пациентите претходно да се третираат со H₂ хистамински рецептор антагонисти или течни антациди. Антиеметиците треба да се даваат по потреба со цел да се спречи повраќање.

Општа медицинска нега

Непотребни артериски и венски пунктури, интрамускулни инјекции, рутинска употреба на уринарни катетри, назотрахеална интубација, назогастрични туби и автоматски манжетни треба да се избегнуваат.

Кога се остварува интравенски влез, не компресибилни влезови (пр. вена субклавија или југуларна вена) треба да се одбегнуваат. Местата каде се пунктираат крвните садови треба да се документираат и мониторираат.

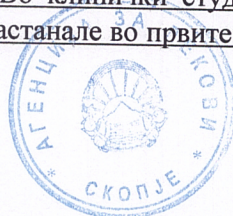
Потребно е внимание кога се отстрануваат преврските.

Мониторинг на пациентот

Пред да се администрира РеоПро, бројот на тромбоцити, АСТ, протромбинско време (РТ) и АРТТ треба да се мерат со цел да се идентификуваат преегзистирачките коагулациони абнормалности. Додатно одредување на бројот на тромбоцити треба да се изврши 2-4 часа после болус дозата и за 24 часа. Мерење на хемоглобин и на хематокрит треба да се изврши пред РеоПро администрација, 12 часа после РеоПро болус инјекција, и повторно 24 часа после болус инјекција. Потребно е да се направи ЕКГ со 12 електроди пред болус инјекцијата на РеоПро, и да се повтори штом пациентот се врати во болницата од лабораторијата за катетеризација, и 24 часа после болус инјекцијата на РеоПро. Виталните знаци (вклучително крвен притисок и пулс) треба да се одредуваат на секој час во период од првите 4 часа после РеоПро болус инјекција, и потоа на 6, 12, 18 и 24 часа после РеоПро болус инјекција.

Тромбоцитопенија

Тромбоцитопенија вклучувајќи тешка тромбоцитопенија била надгледувана со администрација на РеоПро (видете дел 4.8). Во клинички студии, повеќето случаи на тешка тромбоцитопенија (< 50,000 клетки/ μ L настанале во првите 24 часа од примената на РеоПро.



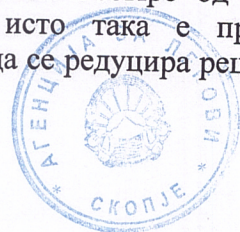
Со цел да се евалуира можноста за тромбцитопенија, треба да се мониторира бројот на тромбцити и тоа пред третманот, 2-4 часа после болус дозата на РеоПро и на 24 часа. Доколку дојде до акутно намалување на бројот на тромбцити, потребни се додатни одредувања на бројот на тромбцити. Бројот на тромбцити треба да се одреди на следниов начин: во три посебни туби кои содржат етилендиаминететраоцетна киселина, цитрат и хепарин соодветно со цел да се исклучи псеудотромбцитопенија, а која се должи на *in vitro* антикоагулантна интеракција. Ако се верификува права тромбцитопенија, РеоПро треба веднаш да се прекине и состојбата соодветно да се мониторира и третира. Дневно броење на тромбцити треба да се извршува се додека истиот не се врати на нормала. Доколку бројот на тромбцити на пациентот падне на 60.000 клетки на μL , хепаринот и ацетилсалицилната киселина треба да се прекинат.

Воколку бројот на тромбцити на пациентот падне под 50.000 клетки на μL , треба да се земе предвид трансфузија на тромбцити, особено ако пациентот крвари, и/или се планирани, или се во тек инвазивни постапки. Ако бројот на тромбцити на пациентот опадне под 20,000 клетки на μL , потребно е да се трансфундираат тромбцити. Одлуката за трансфузија на тромбцити треба да се базира на клиничка проценка и да биде на индивидуална база. Повисока стапка на тромбцитопенија е забележана после реадминистрација (видете дел за Рeadминистрација).

Трансфузија со цел да се обнови функцијата на тромбцитите

Доколку дојде до појава на сериозно неконтролирано крварење, или има потреба од ургентна хируршка интервенција, РеоПро треба да се прекине. Кај поголемиот број на пациенти, времето на крварење се враќа на нормала во период од 12 часа. Доколку времето на крварење остане пролонгирано и/или постои инхибиција на функцијата на тромбцитите и/или ако е потребна брза хемостаза и/или во случаи кога хемостазата не е адекватно опоравена, потребно е да се бара совет од хематолог кој е искусен во дијагностика и менаџмент на крварења. Трансфузија на тромбцити од донор, ја обновува функцијата на тромбцитите после РеоПро администрација при анимални студии, и трансфузија на свежи тромбцити од донор, кои се давани емпириски, со цел да се обнови функцијата на тромбцитите кај луѓето. Кога се зема во предвид потребата од трансфузија кај пациентите, треба да се постигне интраваскуларниот волумен кај пациентот. Ако пациентот е хиповолемичен, тогаш интраваскуларниот волумен треба адекватно да се обнови со кристалоиди. Кај асимптоматични пациенти, нормоволемична анемија (хемоглобин 7-10 g/dl) може добро да се толерира; трансфузија не е индицирана доколку се јави детериорација на виталните знаци, или ако кај пациентот се развијат одредени знаци и симптоми. Кај симптоматични пациенти (пр. синкопа, диспнеја, постурална хипотензија, тахикардија) потребно е да се употребат кристалоиди, со цел да се замени интраваскуларниот волумен.

Воколку симптомите и понатаму постојат, пациентот треба да прими трансфузии и тоа од еритроцити, или полна крв и тоа единица по единица со цел да се олеснат симптомите. Една единица може да е недоволна. Ако е потребна рапидна хемостаза, може да се администрираат терапевтски дози на тромбцити (најмалку 5.5×10^{11} тромбцити). Редистрибуција на РеоПро од ендогени рецептори на тромбцити кои се трансфундирани исто така е прифатливо. Поединечна трансфузија може да биде недоволна за да се редуцира рецептор блокадата на 60%



до 70%, на кое ниво функцијата на тромбоцитите е обновена.

Со цел да се одржи хемостазата, може да се потребни повторени трансфузии на тромбоцити.

Специфични водичи за крварења на влезното место се дадени во параграфот "Предупредувања од крварења - влез во феморална артерија.

Употреба на тромболитици антикоагуланси и други антитромбоцитни агенси

Бидејќи РеоПро ја инхибира тромбоцитната агрегација, потребно е внимание, посебно кога истиот се употребува со други лекови кои влијаат врз хемостазата, како хепарин или нискомолекуларни декстрини, орални антикоагуланси како варфарин, тромболитици и антитромбоцитни лекови како P2Y12 инхибитори (на пр. тиклопидин, клопидогрел, прасугрел и тикагрелор) и дипиридамол (види дел 4.5).

Податоци кај пациенти кои примаат тромболитици сугерираат за зголемен ризик од крварење, кога се дава РеоПро кај пациенти третирани со тромболитици во дози доволни да обезбедат системска фибринолитичка состојба. Поради тоа, употребата на РеоПро при спасувачка ангиопластика кај пациентите кои примиле системска тромболитичка терапија, треба да се земе во предвид само после внимателно разгледување на ризиците и бенефитите за секој пациент.

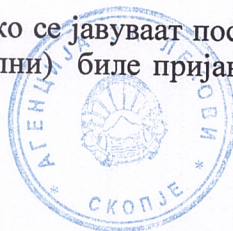
Ризикот од крварење и ИСН е повисок колку што поскоро РеоПро се администрира после апликација на тромболитици (видете дел 4.8, параграф други васкуларни нарушувања).

Ако е потребна ургентна интервенција кај рефракторни симптоми кај пациенти кои примаат РеоПро (или го примиле лекот во претходните 48 часа), се препорачува најпрво РТСА, со цел да се спаси пациентот. Пред понатамошни хируршки интервенции, времето на крварење треба да се одреди и треба да биде 12 минути или помалку. Ако РТСА или некоја од соодветните постапки не е успешна, и ако ангиографскиот приказ укаже на тоа дека етиологијата се должи на тромбоза, треба да се земе во предвид администрација на додатна тромболитичка терапија преку интракоронарен пат. Системска фибринолитичка состојба треба да се избегнува доколку тоа е можно.

Преосетливост

Реакции на преосетливост треба да се очекуваат кога се администрираат раствори како РеоПро. Адреналин, допамин, теофилин, антихистаминици и кортикостероиди треба да се расположливи за итна употреба. Ако се појават симптоми на алергиска реакција, или на анафилактичен шок, инфузијата треба веднаш да се сопре. Поткожна администрација на 0.3 до 0.5 ml адреналин разреден (1:1000), и употреба на кортикостероиди, респираторна асистенција и други мерки за оживување се есенцијални.

Преосетливост или алергиски реакции ретко се јавуваат после третман со РеоПро. Анафилактични реакции (понекогаш фатални) биле пријавени многу ретко и



може да се јават во било кое време за време на администрацијата.

Реедминистрација

Администрација на РеоПро може да резултира со формирање на хумани анти-химерични антитела (НАСА) кои потенцијално можат да предизвикаат реакција на преосетливост или алергиска реакција (вклучително анафилакса), тромбоцитопенија или нарушен беневит при реедминистрација (видете дел 4.8, параграф за реедминистрација).

Расположливите докази сугерираат дека хуманите антитела во споредба со моноклоналните антитела, не стапуваат во вкрстени реакции со РеоПро. Тромбоцитопенија беше забележана во повисока фреквенција во студија на реедминистрација, потоа во фаза III од студија со една (прва) администрација, што сугерира дека реедминистрацијата може да е асоцирана со зголемена инциденца и тешка тромбоцитопенија (Видете дел 4.8, параграф за реедминистрација).

Бубрежна болест

Беневитите може да се редуцираат кај пациенти со бубрежна болест. Употребата на РеоПро кај пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција треба да се земе во предвид само после внимателно анализирање на ризикот и беневитот. Бидејќи потенцијалниот ризик од крварење е зголемен кај пациенти со тешка бубрежна болест, пациентите треба почесто да се мониторираат на крварење. Во случај да дојде до сериозно крварење, треба да се земе во предвид трансфузија на тромбоцити (Видете во делот -Предупредувања од крварење - Трансфузија за обновување на тромбоцитната функција). Исто така, треба да се земат предвид предупредувањата во однос на крварењето. Употреба на РеоПро од страна на пациенти кои се на хемодијализа е контраиндицирано (видете дел 4.3).

4.5 Интеракција со други лекови, или други форми на интеракција

РеоПро претходно е испитуван како додаток при лекување со хепарин и со ацетилсалицилна киселина. Во присуство на РеоПро, хепаринот е асоциран со зголемен ризик од крварење. Иако немало формални студии на РеоПро со други, најчесто употребувани кардиоваскуларни лекови, во клиничките студии немало несакани реакции кои се асоцирани со едновремена употреба на други лекови кои се употребуваат при ангина, миокарден инфаркт или хипертензија, ниту пак при едновремена интравенска инфузија на течности. Овие споменати лекови вклучуваат варфарин (пред и после, но не за време на РТСА), бета блокатори, антагонисти на калциумовите канали, АЦЕ инхибитори, и интравенски и орални нитрати.

4.6 Плодност, бременост и доене

Бременост

Исто така не се знае дали абцикسيмаб може да предизвика оштетувања на фетусот кога се администрира кај бремени жени. РеоПро не смее да се



употребува за време на бременост, освен ако е неопходно.

Доење

Доењето на новороденчиња треба да биде прекинато кај мајки кои дојат се додека лачењето на абциксимаб во животинско или човечко мајчино млеко не е проучено.

Плодност

Анимални студии за репродукција не се изведувани со РеоПро. Исто така не е познато дали абциксимаб влијае врз капацитетот на репродукција.

4.7 Ефекти врз способноста на управување возила, и употреба на машини

Не е релевантна

4.8 Несакани реакции

Збир на безбедносниот профил

Најчести несакани реакции се крварење, болка во грбот, хипотензија, гадење, болка во градите, повраќање, главоболка, брадикардија, треска (пирексија), болка на местото на пункција и тромбоцитопенија. Ретко се пријавувани срцева тампонада, белодробна (најчесто алвеоларна) хеморагија и акутен респираторен дистрес синдром.

Табеларна листа на несакани реакции

Несаканите реакции наброени во Табела 1 се базирани на искуствата од клинички студии и од глобална пост-маркетиншка примена на абциксимаб. Несаканите реакции се групирани по органски системи, и по фреквенција во следниве категории: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); многу ретки ($< 1/10,000$); непознати (не може да бидат проценети од достапните податоци).

Табела 1 Табеларна листа на несакани реакции

Нарушувања во крвен и лимфен систем	Чести	Тромбоцитопенија
Нарушувања на имунолошкиот систем	Ретки	Анафилактична реакција, преосетливост/алергиски реакции
Нарушувања на нервниот систем	Чести	Главоболка
Кардијални	Чести	Брадикардија



Нарушувања	Ретки	Кардијална тампонада
Васкуларни нарушувања	Чести	Крварење, хипотензија, периферен едем
	Помалку чести	Интракранијална хеморагија
	Ретки	Фатално крварење
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Ретки	Адултен респираторен дистрес синдром, пулмонална хеморагија
Гастроинтестинални нарушувања	Чести	Гастроинтестинална хеморагија, гадење, повраќање
Нарушувања на мускулоскелетниот систем и на сврзното ткиво	Чести	Болка во грбот
Општи нарушувања, и состојби на местото на апликација	Чести	Градна болка, пирексија, болка на местото на апликација, абдоминална болка

*Видете дел 4.4

Опис на дадените несакани реакции

Крварење

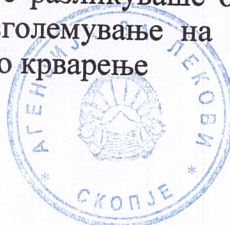
Во ЕРИС студија, во која се употребуваше стандарден дозен режим со хепарин, при што дозата на хепарин не беше прилагодена на тежината, најчеста компликација за време на РеоПро терапијата беше крварење за време на првите 36 часа. Инциденцата на јако крварење, минорно крварење, и трансфузија на крвни производи беше речиси дуплирана. Кај пациентите со јако крварење, кај 67% од пациентите, истото беше асоцирано со место на артериски влез во ингвиналниот предел.

Јако и минорно крварење се дефинирани на следниов начин:

Јако крварење: Намалување на хемоглобин > 5g/dl

Минорно крварење: спонтан хематурија или хематемеза, или видлив губиток на крв кој се манифестира со намалувања на хемоглобинот > 3g/dl, или намалување на хемоглобинот на ≥ 4 g/dl без видлив губиток на крв.

Во субсеквентна клиничка студија, ЕПИЛОГ со употреба на хепарински режим, со отстранување на обвивките, и со помош на водичи за влез во феморалната артерија, инциденцата за јако крварење која не е асоцирана со САВГ хирургија кај пациенти третирани со РеоПро (1.1%) не се разликуваше од пациенти кои примаат плацебо (1.1%) и немаше значајно зголемување на инциденцата на интракранијално крварење. Редукцијата на јакото крварење



во оваа студија беше постигнато без губиток на ефикасноста. Исто така во EPISTENT студијата, инциденцата на јако крварење не беше асоцирана со CABG хирургија кај пациенти кои примаат РеоПро плус балон ангиопластика (0.6%) или РеоПро со атачирање на стент (0.8%) не беше сигнификантно различен од пациенти со стент кои примаат плацебо (1.0%). Во CAPTURE студијата, каде не беше употребен ниско дозен хепарински режим, инциденцата на јако крварење кое не е асоцирано со CABG хирургија беше повисоко кај пациенти кои примаат РеоПро (3.8%) отколку кај пациенти кои примаат плацебо (1.9%).

Иако податоците се лимитирани, РеоПро третманот не беше асоциран со ексцесивно јако крварење кај пациенти кои беа подложени на CABG хирургија. Некои пациенти со пролонгирано време на крварење примаа трансфузија на тромбоцити, со цел да се корегира времето на крварење пред хируршкиот зафат (видете дел 4.4, параграф за трансфузија и обновување на функцијата на тромбоцитите).

Други васкуларни нарушувања

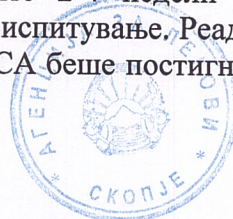
Клиничките студии сугерираат дека одржувањето на терапија со хепарин, со доза прилагодена на тежината е асоцирана со понизок ризик од интракранијално крварење отколку кога се користат високи дози на хепарин, кои не се прилагодени на телесната тежина. Вкупната инциденца на интракранијално крварење и нехеморагичен удар, кај сите 4 пивот студии беше слична, 9/3023 (0.30%) кај плацебо пациенти и 15/4680 (0.32%) кај РеоПро третирани пациенти. Инциденцата на интракранијално крварење беше 0.10% кај плацебо пациенти и 0.15% кај РеоПро пациенти. Студијата GUSTO V рандомизираше 16,588 пациенти со акутен миокарден инфаркт да се третираат со комбинација од РеоПро и половина доза ретеплаза или само со полна доза на ретеплаза. Инциденцата на умерено или тешко не-интракранијално крварење беше зголемено кај оние пациенти кои примаа РеоПро со половина доза ретеплаза, наспроти оние кои примаа само полна доза на ретеплаза (4.6% наспроти 2.3%).

Тромбоцитопенија

Пациентите третирани со РеоПро беа посклони да добијат тромбоцитопенија (број на тромбоцити помалку од 100,000 клетки / μ L) отколку плацебо третирани пациенти. Инциденцата кај EPILOG И EPISTENT студиите со употреба на РеоПро со препорачани ниски дози, дозниот режим на хепарин - прилагоден на телесната тежина беше 2.8% и 1.1% кај плацебо - третирани пациенти. Тромбоцитопенија беше забележана во повисока фреквенција после реадминистрација (Видете параграф за реадминистрација).

Реадминистрација

Формација од хумани антихимерички антители (НАСА) се појави, и тоа воглавно со низок титар, кај околу 5-6% од пациентите 2-4 недели после првата експозиција на РеоПро во фаза III од клиничкото испитување. Реадминистрација на РеоПро кај пациенти кои се подложени на РТСА беше постигната во студија



која вклучуваше 1342 третмани кај 1286 пациенти. Повеќето од пациентите примаа втора доза на РеоПро; 15% по трет пат се експонираа на РеоПро. Вкупната стапка на НАСА позитивност пред реадминистрација беше 6%, и се зголеми на 27% после реадминистрација. Во студија со реадминистрација кај пациенти кои примаат втора или субсеквентна експозиција на РеоПро, инциденцата на било кој степен на тромбоцитопенија беше 5%, со инциденца од тромбоцитопенија од 2% ($< 20,000$ клетки/ μL). Фактори кои се асоцирани со зголемен ризик од тромбоцитопенија беа историја на тромбоцитопенија на претходна РеоПро експозиција, реадминистрација во период од 30 дена, и позитивна НАСА содржина пред реадминистрација.

Известување за сомнителни несакани реакции

Известувања за сомнителни реакции после одобрување за ставање во промет на медицинскиот производ е важно. Тоа овозможува континуирано следење на беневит/ризик балансот на медицинскиот производ. Од здравствените работници се бара да ги пријавуваат сите сомнителни несакани реакции преку националниот систем за несакани реакции.

4.8 Предозирање

Нема искуство од несакани ефекти кои се асоцирани со предозирање на лекот. Како и да е, во случаи на акутни алергиски реакции, тромбоцитопенија или неконтролирано крварење - администрацијата на РеоПро треба веднаш да се сопре (видете дел 4.4., параграф за преосетливост и за тромбоцитопенија). Во случаи на тромбоцитопенија или неконтролирано крварење, препорачана е трансфузија на тромбоцити (видете дел 4.4, параграф за трансфузија со цел да се обнови тромбоцитната функција).

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: Антиромбоцитни агенси, инхибитори на тромбоцитна агрегација. АТС: B01A C13.

Механизам на дејство

РеоПро е Фаб фрагментот од химеричното моноклонално антителио 7E3. Тоа е насочено против гликопротеинот (ГП) IIb/IIIa ($\alpha\text{IIb}\beta_3$) рецепторот кој е лоциран на површината од хуманите тромбоцити. РеоПро ја инхибира агрегацијата на тромбоцити преку прекинување на поврзување со фибриноген, Вон Вилебранд факторот и други адхезивни молекули на (ГП) IIb/IIIa рецепторските места на активираниите тромбоцити. РеоПро исто така се врзува за витронектин рецепторот ($\alpha_v\beta_3$) кој се наоѓа кај тромбоцитите и кај ендотелните клетки.

Витронектин рецепторот ги регулира про-коагулантните карактеристики на тромбоцитите и пролиферативните карактеристики на ендотелот од крвните садови и мазните мускулни клетки. Поради двојната специфичност, РеоПро



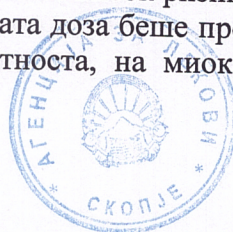
поефективно го блокира распаѓањето на тромбинската генерација која ја следи тромбоцитна активација, отколку агенси кои самостојно го инхибираат (ГП) Пб/Ша.

Клиничка ефикасност

Во фаза I од клиничка студија, интравенска администрација кај луѓе на поединечна болус доза од РеоПро и тоа од 0.15 mg/kg до 0.30 mg/kg доведе до брза, дозно-зависна инхибиција на тромбоцитната функција преку мерење со *ex vivo* тромбоцитна агрегација како резултат на одговор на аденозин дифосфат (АДП) или со пролонгирање на времето на крварење. При двете највисоки дози (0,25 и 0,30 mg/kg) во период од 2 часа после инјекцијата, преку 80% од (ГП) Пб/Ша рецепторите беше блокиран, и тромбоцитната агрегација во одговор до 20 μ M ADP беше речиси прекината. Објавените податоци покажаа дека ова ниво на тромбоцитна инхибиција беше постигнато во период од 10 минути после администрацијата. Во фаза I од студијата, средното време на крварење се зголеми на повеќе од 30 минути при двете дози, во споредба со базичната вредност од околу 5 минути. 80% ниво на рецепторна блокада беше селектирано како цел на фармаколошката ефикасност бидејќи анималните модели на тешка коронарна стеноза покажаа дека тромбоцитната инхибиција асоцирана со овој степен на блокада превенира од тромбоцитна тромбоза.

Интравенска администрација на поединечна болус доза од 0.25 mg/kg пратено со континуирана инфузија од 10 μ g/min - во периоди од 12-96 часа продуцираа продолжена блокада од висок степен на (ГП) Пб/Ша рецепторите ($\geq 80\%$) и инхибиција на тромбоцитната функција (*ex vivo* тромбоцитна агрегација во одговор до 20 μ M ADP помалку од базичната, и време на крварење поголемо од 30 минути) за времетраењето на инфузијата кај повеќето пациенти. Еквивалентни резултати беа постигнати кога инфузиската доза која е прилагодена на тежината (0,125 μ g/kg/min) беше употребена кај пациенти со телесна тежина до 80 kg. Резултатите кај пациентите кои примија 0,25 mg/kg болус, пратен со 5 μ g/min инфузија за 24 часа покажа слична иницијална рецептор блокада и инхибиција на тромбоцитна агрегација, но одговорот не се одржа за време на инфузискиот период. Иако ниските нивоа на (ГП) Пб/Ша рецепторна блокада се присутни повеќе од 10 дена после прекинување на инфузијата, тромбоцитната функција типично се врати на нормала за период од 24 до 48 часа.

Во клинички студии РеоПро покажа значајни ефекти во редукција на тромботичните компликации на коронарните интервенции како балон ангиопластика, атеректомија, и поставување на стент. Овие ефекти беа набљудувани со часови после интервенцијата и се задржаа во период од 30 денови во EPIC, EPICLOG, EPICSTENT и CAPTURE студиите. Во EPIC студијата во која беа вклучени високоризични пациенти за ангиопластика, и кај две интервентни студии кои вклучија воглавно високоризични пациенти за ангиопластика EPICLOG (36% низок ризик и 64% висок ризик) и EPICSTENT (27% низок ризик и 73% висок ризик), инфузиската доза беше продолжена за 12 часа после процедурата и редукцијата на смртноста, на миокарден инфаркт или



повторена интервенција беше одложена за одреден период - 3 години (EPIC) 1 година EPILOG и 1 година (EPISTENT), соодветно. Во EPIC студијата, редукцијата на сложената завршна точка беше примарно изведена од ефектот на миокарден инфаркт и од итните и не-итните реваскуларизации. Во EPILOG и EPISTENT студиите, редукцијата на сложената завршна точка беше примарно изведена од ефектот на не-Q бранот при миокарден инфаркт (идентификуван со зголемување на кардијалните ензими) и ургентна реваскуларизација. Во CAPTURE студијата кај пациенти со нестабилна ангина кои не одговараат на медицинска терапија, РеоПро беше администриран како болус плус инфузија која отпочнува 24 часа пред процедурата и трае до 1 час после комплетирање на процедурата. Овој режим демонстрираше стабилизација на пациентите пред ангиопластика, како што е покажано како пример со редукција при миокарден инфаркт, и редукцијата на тромботични компликации беше одложена на 30 ден, но не за 6 месеци.

5.2 Фармакокинетски карактеристики

Дистрибуција/Елиминација

После болус интравенска администрација на РеоПро, слободните плазма концентрации се намалуваат многу рапидно со иницијален полуживот помалку од 10 минути, и полуживот во втората фаза од околу 30 минути, најверојатно поврзано со рапидното врзување на тромбоцитните (ГП) IIb/IIIa рецептори. Тромбоцитната функција се опоравува воглавно во период од 48 часа, иако РеоПро останува во циркулацијата во период од 15 дена или повеќе поврзан за тромбоцитите. Интравенска администрација на 0.25 mg/kg болус доза на РеоПро следена со континуирана инфузија на 10 µg/min (или инфузија која е прилагодена на телесната тежина од 0.125 µg /kg/min до максимум од 10 µg/min) произведува релативно константни слободни плазма концентрации преку инфузија. При крајот на инфузијскиот период, слободните плазма концентрации опаѓаат рапидно за околу 6 часа, а после овој период, опаѓањето е поспоро.

5.3 Предклинички податоци

Достапните не-клинички податоци покажуваат да нема посебна опасност за луѓе.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Листа на ексципиенти

Вода за инјекции

Динатриум фосфат дихидрат

Натриум дихидроген фосфат монохидрат

Натриум хлорид

Полисорбат 80



6.2 Инкомпатибилности

Овој лек, не смее да се меша со други лекови, освен со оние споменати во дел 6.6

6.3 Рок на траење

3 години

Хемиска и физичка стабилност при употреба е демонстрирана за 24 часа на собна температура (25°C).

Од микробиолошка точка, лекот треба веднаш да се употреби. Ако веднаш не се употреби, времето и условите на чување на лекот се на одговорност на оној кој го аплицира лекот, и нормално, времето не треба да е подолго од 24 часа на температура од 2-8°C, доколку разредувањето се вршело во контролирани и валидирани асептични услови.

6.4 Специјални услови на чување

Да се чува во фрижидер (2-8°C). Да не се замрзнува. Да не се протресува.

За услови на чување, прочитајте во делот 6.3.

6.5 Природа и содржина на контејнерот

РеоПро е спакуван како 5 ml раствор во тип I боросиликатен стаклен вијал со тефлонски обложен гумен затварач, и алуминиумска обвивка затворена со пластично капаче. Една вијала е спакувана во картонска кутија.

6.6 Специјални предупредувања за ракување со лекот, и отстранување на истиот

Не го тресете вијалот. РеоПро не содржи конзерванси, и е за еднократна употреба. За начин на администрација видете го делот 4.2.

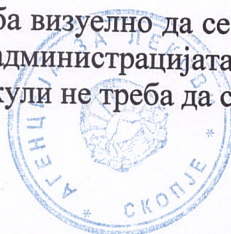
РеоПро е наменет за интравенска администрација кај возрасни.

Возрасни:

Препорачана доза на РеоПро е 0.25 mg/kg интравенски болус, следен со 0.125 µg/kg/min (до максимум 10 µg/min) континуирана интравенска инфузија.

Инструкции за разредување:

1. Парентералните лекови треба визуелно да се прегледаат на евентуална појава на партикули пред администрацијата. Препаратите на РеоПро кои содржат видливи партикули не треба да се употребуваат.



2. Како и со другите парентерални лекови, асептични постапки треба да се употребат за време на администрација на РеоПро.
3. Препремање на болус инјекција: повлечете ја неопходната количина за болус инјекција РеоПро во шприц. Филтрирајте ја болус инјекцијата со употреба на стерилен не-пироген, со низок степен за врзување со протеини 0.2/0.22 μm или 5.0 μm филтер за шприц. Болусот треба да се администрира во период од преку 1 минута.
4. Припремање на интравенска инфузија: Да се вовлече неопходната количина на РеоПро за континуирана инфузија во шприц. Да се инјектира во соодветен контејнер или во стерилен раствор на натриум хлорид (0,9%) - раствор за инјекција, или во раствор од 5% глюкоза, и да се инфундира бараната концентрација преку континуирана инфузиска пумпа. Континуираната инфузија треба да се филтрира или преку смеса со употреба на стерилен, не-пироген, со низок степен за врзување 0.2/0.22 μm или 5.0 μm филтер за шприц, или со употреба на филтер кој е стерилен, не пироген, со низок степен на врзување протеини 0.2 μm или 0.22 μm . Отстранете ја неупотребената порција на крајот од инфузискиот период.
5. Не се покажани инкомпатибилности со интравенска инфузија на флуиди или најчесто употребените кардиоваскуларни лекови. Се препорачува РеоПро да се администрира во поединечна интравенска линија кога е можно, и да не се меша со други медицински производи.
6. Не е утврдена појава на инкомпатибилност со стаклениот вијал, или со поливинил хлоридните вреќички или со администрационите сетови.
7. Секој неупотребен медицински производ или отпаден материјал треба да се отстрани и уништи во согласност со локалната регулатива.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ

Cilag AG
Hochstrasse 201,
8200 Schaffhausen, Switzerland

За:

Eli Lilly (Suisse) S.A.
Switzerland

8. БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

15-559/09 од 28.05.2009



9. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈА

10. ДАТУМ НА (ПАРЦИЈАЛНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јуни 2014

11. ЗАСТАПНИК И ДИСТРИБУТЕР ЗА Р.МАКЕДОНИЈА

Фарма трејд дооел
Скопје

