

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

ReoPro  
2 mg/ml injekční/infuzní roztok

### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

ReoPro 2 mg/ml obsahuje 10 mg abciximabum v 5 ml vody na injekci. Abciximab je Fab fragment chimerické monoklonální protilátky IgG1 vyráběný z rekombinantní buněčné linie kultivované kontinuální perfuzí.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Injekční/infuzní roztok

ReoPro je bezbarvá a čirá tekutina.

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

ReoPro je indikován jako přídatný lék k terapii heparinem nebo kyselinou acetylsalicylovou, které jsou podávány z důvodu:

##### 1/ perkutánní koronární intervence

Prevence ischemických kardiálních komplikací u pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenční zákrok ( balónková angioplastika, atrektomie, implantace stentu) (viz bod 5.1).

##### 2/ nestabilní anginy pectoris

Krátkodobé (1 měsíc) snížení rizika infarktu myokardu u pacientů se syndromem nestabilní anginy pectoris, u kterých chybí odpověď na konvenční terapii a kteří jsou kandidáty na perkutánní koronární intervenční zákrok.

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

ReoPro je určen k intravenóznímu (i.v.) podání u dospělých pacientů.

ReoPro může být podáván jen za předpokladu dokonalého materiálního a personálního zajištění pracoviště, navíc musí být zajištěna dostupnost hematologických a hemokoagulačních vyšetření a možnost podávání krevních derivátů.

Dospělí:

Doporučená dávka ReoPro je 0,25 mg/kg ve formě iniciálního intravenozního bolusu s následnou kontinuální intravenozní infuzí 0,125 µg/ kg/min ( max 10 µg/min).

Pro stabilizaci pacientů s nestabilní anginou pectoris před intervenčním výkonem by měla být bolusová dávka podána nejméně 24 hodin před plánovaným intervenčním výkonem a dále má následovat infuze, která se ukončuje 12 hodin po výkonu.

K prevenci ischemických kardiálních komplikací u pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci, kteří nebyli předlčeni infuzí ReoPro, by měl být bolus podán 10 až 60 minut před intervencí s následnou 12-ti hodinovou infuzí přípravku.

Pediatrickí pacienti:

Podávání přípravku ReoPro dpediatrickým pacientům mladším 18 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

Pro podrobnosti týkající se přípravy pro podání viz bod 6.6.

#### **4.3 Kontraindikace**

ReoPro nesmí být podáván pacientům se známou hypersensitivitou na abciximab, jakoukoliv součást přípravku, na myši monoklonální protilátky nebo na enzym papain. Přípravek může obsahovat stopová množství enzymu papain pocházejícího z výrobního procesu.

Vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení (inhibice agregace krevních destiček) je ReoPro kontraindikován v následujících klinických situacích:

aktivní vnitřní krvácení, cévní mozková příhoda prodělaná v posledních dvou letech, nedávný (v posledních dvou měsících) intrakraniální nebo intraspinální chirurgický zákrok či úraz, nedávný (v posledních dvou měsících) velký chirurgický zákrok, intrakraniální novotvar, arteriovenózní malformace nebo aneurysma, známá hemoragická diatéza nebo těžká nekontrolovatelná hypertenze, trombocytopenie v anamnéze, vaskulitida, hypertenzní retinopatie, závažné jaterní selhání.

Vzhledem k omezeným údajům je kontraindikováno použití přípravku ReoPro při závažném renálním selhání u hemodialyzovaných pacientů (viz bod 4.4, odstavec Renální onemocnění).

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Před začátkem léčby přípravkem ReoPro je nutné u každého jednotlivého pacienta pečlivě zvážit přínos a rizika podávání tohoto přípravku. U osob starších 65 let s nízkým rizikem nebyl potvrzen příznivý poměr přínosu a rizika podávání přípravku ReoPro.

##### Současná léčba kyselinou acetylsalicylovou a heparinem

ReoPro je indikován jako přídatný lék k terapii heparinem nebo kyselinou acetylsalicylovou.

##### *Současná léčba kyselinou acetylsalicylovou*

Kyselina acetylsalicylová se podává perorálně v jedné denní dávce o velikosti přibližně (ne však méně než) 300mg.

##### *Současná léčba heparinem při perkutánní koronární intervenci*

Podání heparinu v bolusu před PTCA

Pokud je před zahájením intervenčního zákroku - PTCA vyšetřena pacientova doba krevní srážlivosti - ACT(activated clotting time) menší než 200 sekund, podává se ještě před zajištěním arteriálního vstupu heparin jednorázově podle následujícího schématu:

ACT < 150 sekund - podat 70 IU/kg

ACT 150 - 199 sekund - podat 50 IU/kg

Tato iniciační jednorázová dávka by neměla překročit 7000 IU.

Kontrolní vyšetření ACT provádíme nejdříve za 2 minuty po podání heparinu. Bude-li kontrolní ACT < 200 sekund, podáme další bolus heparinu v dávce 20 IU/kg. Pokud ACT přetrvává i dále pod 200 sekund, podáváme heparin opakovaně v bolusech 20 IU/kg do té doby, než dosáhneme hodnoty ACT ≥ 200 sekund.

Nastane-li situace kdy bude nezbytné podávat vyšší dávky heparinu i navzdory zvýšeném nebezpečí krvácení, pak se doporučuje podávání heparinu titrovat opatrnými aplikacemi jednorázových dávek vztažených k hmotnosti pacienta za pečlivého sledování ACT, který by neměl přesáhnout 300 sekund.

Podání heparinu v bolusu v průběhu PTCA

Během výkonu PTCA kontrolujeme ACT každých 30 minut. Pokud je ACT < 200 sekund, podáme další dávku heparinu 20 IU/kg. Pokud i přesto zůstává ACT < 200 sekund pokračujeme v podávání heparinu 20 IU/kg, dokud nedojde k prodloužení ACT ≥ 200 sekund. Kontrolní ACT vyšetření provádíme před a nejdříve za 2 minuty po každém podání heparinu.

Alternativou intermitentního podávání jednotlivých dávek heparinu v průběhu celého výkonu PTCA je kontinuální infuze heparinu v dávce 7 IU/kg/hodinu, kterou zahajujeme po iniciační dávce heparinu a dosažení ACT ≥ 200 sekund.

Podání heparinu v infuzi po PTCA

Po provedeném zákroku se *důrazně doporučuje* ihned ukončit kontinuální infuzi heparinu a odstranit arteriální zavaděč v průběhu 6-ti hodin. V individuálních případech, je-li třeba pokračovat v podávání heparinu po PTCA nebo je-li zapotřebí ponechat zavaděč v artérii déle, doporučuje se pokračovat v kontinuální infuzi heparinu v dávce 7 IU/kg/hodinu (viz. Prevence krvácení: odstranění arteriálního zavaděče). V každém případě je třeba ukončit infuzi s heparinem nejméně 2 hodiny před odstraněním arteriálního zavaděče.

*Současná léčba heparinem při stabilizaci stavu u nestabilní anginy pectoris*

Antikoagulační léčba by měla být zahájena heparinem do prodloužení APTT na 60 - 85 sekund. Podávání heparinu by mělo pokračovat i v průběhu infuze ReoPro. Po provedené angioplastice podáváme heparin podle výše uvedených doporučení (Současná léčba heparinem při perkutánní koronární intervenci).

## Prevence krvácení

*Potenciální místa krvácení*

Je nezbytné věnovat pečlivou pozornost všem potenciálním zdrojům krvácení, včetně místa arteriálního a žilního vstupu, místa zavedení katétru, řezných ranek a vpichů po jehle.

*Místo vstupu do femorální artérie*

Podávání přípravku ReoPro je spojeno s čtenějším výskytem krvácení v místě zavedení arteriálního zavaděče. Ke snížení počtu krvácivých komplikací jsou doporučena následující opatření:

- Při zavádění arteriálního zavaděče
  - je vhodné používat pouze arteriální zavaděče k přístupu do cévního řečiště (nepoužívat žilní zavaděče).
  - punktujte pouze přední stranu cévy k dosažení cévního přístupu.
  - *Rozhodně se nedoporučuje* se používat „through and through“ techniku (transsekční techniku) k ověření struktury cév.
- Při zavedeném arteriálním zavaděči
  - kontrolujte místo vstupu a distální pulsaci na stejnostranné dolní končetině v intervalu 15 min po dobu 1 hodiny, dále pak v hodinových intervalech v průběhu následujících 6-ti hodin.
  - je nezbytné dodržovat absolutní klid na lůžku se sklonem hlavové části lůžka ≤ 30 stupňů.

- dolní končetinu/y se zavaděčem je nutno udržovat nataženou, případně ji i fixovat (popruhy, prostěradlem).
  - bolesti zad či třísla tlumte dle potřeby.
  - poučte pacienta o zásadách péče po zákroku.
- Při odstranění arteriálního zavaděče
    - podávání heparinu ukončete nejméně 2 hodiny před odstraněním zavaděče.
    - před vytažením zavaděče zkontrolujte APTT nebo ACT ; pokud APTT není  $\leq 50$  sekund nebo ACT  $\leq 175$  sekund, zavaděč neodstraňujte.
    - naložte manuální nebo mechanickou kompresi v místě vpichu na dobu nejméně 30 minut po odstranění zavaděče.
    - po dosažení hemostázy přiložte tlakový obvaz.
  - Po odstranění arteriálního zavaděče
    - kontrolujte třísla pro krvácení či hematoma a distální pulsaci na stejnostranné dolní končetině v intervalu 15 min po dobu 1 hodiny, dále pak v hodinových intervalech v průběhu následujících 6-ti hodin.
    - nadále je nutno dodržovat absolutní klid na lůžku se sklonem  $\leq 30$  stupňů k hlavě spolu s natažením končetiny 6-8 hodin po odstranění zavaděče, 6-8 hodin po ukončení infuze ReoPro nebo 4 hodiny po ukončení aplikace heparinu, v závislosti na tom, co proběhlo později.
    - odstraňte tlakový obvaz dříve, než pacient začne chodit.
    - pokračujte v analgezií dle potřeby.
  - Postup při krvácení nebo hematomu v místě vpichu:  
V případě krvácení v místě vpichu s hematoma nebo bez hematoma je doporučován následující postup:
    - srovnat lůžko do vodorovné polohy.
    - naložte kompresi do dosažení hemostázy.
    - pečlivě sledujte změny velikosti případného hematoma .
    - tlakový obvaz vyměňujte podle potřeby.
    - pokud je podáván heparin, zkontrolujte APTT a podle výsledku upravte dávkování .
    - žilní vstup ponechejte i po odstranění arteriálního zavaděče.

Pokud krvácení z třísla pokračuje nebo dochází k rozšiřování hematoma v průběhu infuze ReoPro i přes shora uvedená opatření, musí být infuze ReoPro okamžitě ukončena a arteriální zavaděč odstraněn podle výše uvedených zásad. Žilní vstup ponecháváme *in situ* i po odstranění arteriálního zavaděče až do zástavy krvácení (viz odstavec *Transfúze pro obnovení funkce krevních destiček*).

#### *Krvácení do retroperitonea*

Podávání přípravku ReoPro je spojeno s vyšším rizikem krvácení do retroperitonea v souvislosti s punkcí velkých cév v třísle. Použití venózních zavaděčů by mělo být omezeno a při zajištění vstupů je žádoucí punktovat pouze přední stranu cévy (viz. *Prevence krvácení - Místo vstupu do femorální arterie*).

#### *Pulmonární (alveolární) krvácení*

Vzácně bylo podání ReoPro spojeno s pulmonárním (převážně alveolárním) krvácením. To se může projevit některým nebo i všemi následujícími příznaky po podání přípravku: hypoxemie, alveolární infiltrát při rentgenovém vyšetření hrudníku, hemoptýza nebo nevysvětlený pokles hodnot hemoglobinu. V případě potvrzení nálezu pulmonárního krvácení musí být podávání ReoPro a všech dalších antikoagulačních a antiagregačních přípravku okamžitě přerušeno.

#### *Prevence krvácení do GIT*

Za účelem prevence krvácení do gastrointestinálního traktu je doporučeno před výkonem podat antagonisty H-2 receptorů či antacida. V případě zvracení je možno podat antiemetika.

### *Obecná ošetrovatelská péče*

Pokud to není nezbytně nutné je třeba se vyvarovat zbytečných žilních a arteriálních punkcí, intramuskulárních injekcí, rutinnímu zavádění močových katetrů a žaludečních sond, nasotracheální intubaci a automatickému neinvazivnímu měření tlaku manžetou. K žilním vstupům není vhodné využívat nestlačitelná místa ( v. subclavia nebo v. jugularis). Při odebrání krevních vzorků je třeba zvážit používání heparinových zátek nebo uzavírání vstupů po proplachu fyziologickým roztokem. Všechna místa vstupů do cévního řečiště by měla být zaznamenána a sledována. Při odstraňování obvazů z míst vstupů je nutný opatrný postup.

### *Monitorování pacienta*

K vyloučení případných poruch koagulace je nutno před podáním ReoPro vyšetřit počet trombocytů, ACT, protrombinový čas (PT) a aktivovaný protrombinový čas (APTT). Počet trombocytů by měl být dále stanoven 2-4 hodiny po podání bolusu a znovu po 24 hodinách. Hodnoty hemoglobinu a hematokrit se kontrolují před podáním ReoPro, za 12 hodin po podání bolusu ReoPro a znovu za 24 hodin po prvním podání přípravku. 12-ti svodový EKG záznam se provádí před podáním ReoPro, po návratu z katetrizace na oddělení a za 24 hodin po prvním podání přípravku. Vitální funkce (včetně pulsu a tlaku pacienta) se první 4 hodiny po zahájení podávání ReoPro kontrolují v hodinových intervalech a dále pak za 6,12, 18 a 24 hodin po podání bolusu přípravku.

### Trombocytopenie

Při podávání přípravku ReoPro byla pozorována trombocytopenie včetně závažné formy (viz bod 4.8) V klinických studiích došlo k většině případů závažné trombocytopenie (< 50,000 buněk/ $\mu$ l) v průběhu prvních 24 hodin.

Případná možnost vzniku trombocytopenie se vyhodnotí vyšetřením počtu krevních destiček před zahájením léčby, za 2 až 4 hodiny po zahájení léčby bolusem ReoPro a za 24 hodin od prvního podání přípravku. U pacientů, u kterých došlo k náhlému poklesu počtu trombocytů, je třeba provést další vyšetření jejich počtu. Krev se odebrá do tří samostatných zkumavek obsahujících odděleně EDTA, citrát, respektive heparin k vyloučení pseudotrombocytopenie při koagulačních reakcích *in vitro*. Pokud je potvrzena skutečná trombocytopenie, podávání ReoPro musí být okamžitě ukončeno a stav pacienta musí být pečlivě monitorován a léčen. Je třeba denně kontrolovat krevní obraz, dokud se počet trombocytů neupraví. Pokud počet trombocytů poklesne pod 60 000 buněk/ $\mu$ l, mělo by být přerušeno podávání heparinu a kyseliny acetylsalicylové. Pokud poklesne hodnota trombocytů pod 50 000 buněk/ $\mu$ l, mělo by být zváženo podání transfuze trombocytů, obzvláště u pacientů, kteří krvácí nebo u kterých jsou plánována nebo prováděna invazivní vyšetření. Pokud poklesne hodnota trombocytů pod 20 000 buněk/ $\mu$ l, měla by být podána transfuze trombocytů. Rozhodnutí podat transfuzi trombocytů by mělo být založeno na klinických zkušenostech a individuálním přístupu. Vyšší výskyt trombocytopenie byl pozorován po opakovaných podáních přípravku. (viz odstavec Opakované podání).

### Transfuze pro obnovení funkce krevních destiček

V případě závažného krvácení či urgentního chirurgického zákroku je nutno podávání ReoPro přerušit.

U většiny pacientů dojde do 12 hodin k normalizaci času krvácivosti. V případě, kdy čas krvácivosti zůstává prodloužený či je patrná inhibice funkce krevních destiček, pokud je nutná rychlá hemostáza nebo pokud hemostáza není adekvátně obnovena, je vhodné konzultovat hematologa se zkušenostmi s léčbou krvácivých stavů. Trombocytární funkce po podávání ReoPro byly ve studiích na zvířatech obnoveny po transfuzi dárcovských destiček, u lidí je empiricky podáván čerstvý randomizovaný trombocytární náplav.

Při zvažování indikace transfúze je třeba u pacienta zhodnotit intravaskulární objem. V případě hypovolémie by měl být intravaskulární objem doplněn za použití roztoků krystaloidů. U asymptomatických pacientů může být normovolemická anémie (Hb 70-100 g/l) dobře tolerována, transfuze je indikována teprve v případě vzniku klinické anémie nebo zhoršení vitálních funkcí. U symptomatických pacientů (např. synkopa, dyspnoe, posturální hypotenze, tachykardie) by měly být k náhradě intravaskulárního objemu použity krystaloidy.

Jestliže příznaky přetrvávají, pacient by měl dostat transfuzi plné krve nebo erytrocytární masy, a to po jednotlivých jednotkách až do ústupu obtíží: už i jedna transfuzní jednotka může být účinná.

Jestliže je zapotřebí rychlé zastavení krvácení, mohou být podány terapeutické dávky krevních destiček (nejméně  $5,5 \times 10^{11}$  destiček). Následně může dojít k redistribuci ReoPro z endogenních receptorů trombocytů na destičky, které byly transfundovány. I jediná transfúze trombocytů může zredukovat blokádu receptorů na 60-70%, kdy se již vrací trombocytární funkce. K udržení hemostázy mohou být zapotřebí opakované transfúze trombocytů.

Specifické pokyny při krvácení z místa vstupu jsou popsány v odstavci Prevence krvácení - Místo vstupu do femorální artérie.

### Použití trombolitik, antikoagulancií a ostatních antiagregačních přípravků

Protože ReoPro inhibuje agregaci trombocytů, je třeba věnovat zvýšenou pozornost souběžnému podávání přípravků ovlivňujících hemokoagulaci jako jsou heparin, perorální antikoagulancia jako warfarin, trombolytika a antiagregační přípravky jiné než kys. acetylsalicylová jako jsou dipyridamol, tiklopidin nebo nízkomolekulární dextransy (viz bod 4.5).

Údaje od pacientů léčených trombolitiky v dávce dostatečné pro systémovou fibrinolýzu svědčí pro zvýšení rizika krvácení při podávání ReoPro těmto pacientům. Z tohoto důvodu by měl být přípravek ReoPro při angioplastice u pacientů, kteří obdrželi systémovou trombolytickou léčbu, použit po pečlivém zvážení rizika a přínosu léčby pro každého pacienta. Riziko krvácení a ICH (intracranial haemorrhagia – nitrolební krvácení) se zdá tím větší, čím dříve je podán ReoPro po aplikaci trombolytika (viz bod 4.8, odstavec Jiné cévní poruchy).

Pokud je nutná okamžitá intervence u pacientů s neustupujícími obtížemi, kteří jsou již léčeni přípravkem ReoPro (nebo jim byl podán v posledních 48 hodinách) je doporučeno pokusit se provést pro vyřešení situace nejprve PTCA. Před případným chirurgickým zákrokem je nutno stanovit hodnoty krvácivosti, která nemá překročit 12 minut. Pokud PTCA či jiné příslušné zákroky selžou a pokud je angiograficky jako příčina obtíží potvrzena trombóza, je nutné zvážit lokální trombolytickou terapii intrakoronární cestou. Systémové fibrinolýze je třeba pokud možno se vyhnout.

### Hypersenzitivita

Stejně jako u jakýchkoli jiných proteinových roztoků je i u ReoPro nezbytné předpokládat možnost vzniku hypersenzitivní reakce. Kvůli této možnosti je třeba mít připraveny k okamžitému podání adrenalin, dopamin, theofylin, antihistaminika a kortikoidy. Vyskytnou-li se příznaky alergické či anafylaktické reakce, musí být infuze přípravku ihned zastavena. Subkutánně se podává 0,3 - 0,5 ml vodného roztoku adrenalinu (ředění 1: 1000), v případě potřeby je nutno podat kortikoidy, zajistit dýchací cesty a zahájit umělé dýchání popř. ostatní resuscitační opatření.

Hypersenzitivní nebo alergická reakce byla po léčbě přípravkem ReoPro pozorována vzácně. Velmi vzácně byly hlášeny případy anafylaktických reakcí (někdy fatální) a může k nim dojít kdykoli během léčby.

### Opakované podání

Podávání přípravku ReoPro může vést ke vzniku lidských antichimerických protilátek (HACA), což potencionálně může způsobit alergické nebo hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe), trombocytopenii nebo snížení přínosu léčby po opakovaném podání (viz bod 4.8, odstavec Opakované podání).

Lidské protilátky proti jiným monoklonálním protilátkám nevykazují podle dostupných údajů zkříženou reakci s přípravkem ReoPro.

Ve studii s opakovaným podáním byla častěji než ve studiích fáze III s prvním podáním přípravku pozorována trombocytopenie, což naznačuje, že opakované podání může být spojeno se zvýšeným výskytem a vyšší závažností trombocytopenie. (viz bod 4.8, odstavec Opakované podání).

#### Onemocnění ledvin

Efekt léčby může být snížený u pacientů s renálním onemocněním. Použití ReoPro u pacientů se závažným renálním selháváním by mělo být zváženo pouze po pečlivém vyhodnocení rizika a přínosu léčby. Vzhledem k vyššímu potenciálnímu riziku krvácení u pacientů se závažným onemocněním ledvin by tito pacienti měli být častěji monitorováni na přítomnost krvácení. V případě závažného krvácení by mělo být zváženo podání transfuze trombocytů (viz odstavec Prevence krvácení – Transfuze pro obnovení funkce krevních destiček). Dále by měla být vzata do úvahy výše popsaná opatření při krvácení.

Použití přípravku ReoPro u dialyzovaných pacientů je kontraindikováno (viz bod 4.3).

#### Pediatričtí pacienti nebo pacienti starší 80-ti let

Studie u pediatrických pacientů a pacientů starších 80 let nebyly provedeny.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

ReoPro byl studován jako přídatný lék k léčbě heparinem a kyselinou acetylsalicylovou. Při současném podávání přípravku ReoPro je podání heparinu spojeno se zvýšenou incidencí krvácení. Limitované zkušenosti s podáváním ReoPro naznačují zvýšené riziko krvácení u pacientů léčených trombolitiky. Ačkoli dosud nebyly prováděny formální studie s ReoPro a současně podávanými kardiovaskulárními léky, v dosud realizovaných klinických studiích se nevyskytly žádné vedlejší reakce spojené se současným užíváním léků pro léčbu anginy pectoris, infarktu myokardu a hypertenze ani s běžně užívanými infuzními roztoky. Tyto léky zahrnovaly warfarin (před a po PTCA, nikoliv během výkonu), betablokátory, blokátory kalciových kanálů, ACE inhibitory a intravenózní a perorální nitráty.

### **4.6 Těhotenství a kojení**

Reprodukční studie přípravku ReoPro na zvířatech nebyly provedeny. Není také známo, zda ReoPro může způsobit poškození plodu, pokud je podán těhotné ženě a nebo zda může ovlivnit schopnost reprodukce. ReoPro by měl být podáván těhotným pouze ve zcela nevyhnutelných případech.

Není známo, zda je abciximab vylučován do mateřského mléka. Kojení by proto mělo být přerušeno.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Neuvádí se.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nejčastější nežádoucí účinky jsou krvácení, bolest v zádech, hypotenze, nauzea, bolest na hrudi, zvracení, bolest hlavy, bradykardie, horečka (pyrexie), bolest v místě vpichu a trombocytopenie. Vzácně byla hlášena srdeční tamponáda, pulmonární hemoragie (převážně alveolární) a ARDS (Adult respiratory distress syndrome).

Tabulka 1 uvádí nežádoucí účinky získané na základě zkušeností z klinických hodnocení. Ve třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny podle četnosti v následujících kategoriích: časté ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  to  $< 1/1000$ ).

**Tabulka 1**  
**Nežádoucí účinky získané z klinických hodnocení**

Poruchy krve a lymfatického systému Časté:	Trombocytopenie
Srdeční poruchy Časté: Vzácné:	Bradykardie Srdeční tamponáda
Gastrointestinální poruchy Časté:	Nauzea, zvracení
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání Časté:	Bolest na hrudi, pyrexie, bolest v místě vpichu, bolest břicha
Poruchy imunitního systému Vzácné:	Hypersenzitivita/alergické reakce
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně Časté:	Bolest v zádech
Poruchy nervového systému Časté:	Bolest hlavy
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Vzácné: Vzácné:	ARDS Pulmonární hemoragie
Cévní poruchy Časté: Méně časté:	Krvácení, hypotenze, periferní otoky Intrakraniální krvácení

Postmarketingové sledování:

Kromě dříve uvedených bezpečnostních údajů z klinických studií jsou níže uvedeny spontánně hlášené nežádoucí účinky z celosvětového postmarketingového sledování.

Uvedená frekvence představuje poměr ze spontánních hlášení a nepředstavuje faktický výskyt nebo frekvenci tak, jak je pozorováno v klinických hodnoceních, nebo epidemiologických studiích.

Nežádoucí účinky hlášené v postamarketingovém sledování rozdělené podle systémů orgánových tříd zahrnují:

Gastrointestinální poruchy: velmi vzácné – gastrointestinální hemoragie (viz bod 4.4, Prevence krvácení GIT)

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání: velmi vzácné – anafylaktické reakce (viz bod 4.4, Hypersenzitivita)

### Krvácení

Ve studii EPIC, kde byl současně podáván heparin ve standardní dávce, nikoli v dávce dle hmotnosti, bylo nejčastější komplikací léčby ReoPro krvácení v průběhu prvních 36 hodin. Incidence velkého krvácení, menšího krvácení a transfuzních převodů krevních derivátů byla přibližně dvojnásobná. Mezi pacienty s velkým krvácením bylo v 67 % případů krvácení lokalizováno v tříselné oblasti v místě arteriálního vstupu.

Velké a menší krvácení jsou definovány následovně:

Velké krvácení: hemoglobin snížen více než o 50 g/l

Menší krvácení: spontánní velká hematurie nebo hematemeza nebo jiná krevní ztráta s poklesem hemoglobinu o více než 30 g/l nebo pokles hemoglobinu o více než 40 g/l bez viditelné krevní ztráty.



V následné klinické studii EPILOG užívající výše uvedené dávkovací schéma heparinu, zásady odstranění arteriálního zavaděče a péče o místo femorálního vstupu popsané v bodě 4.4 se incidence velkého krvácení (nesouvisící s CABG) po podání přípravku ReoPro (1,1 %) významně nelišila od placeba ( 1,1 %) a nebyl ani zvýšen výskyt intrakraniálního krvácení. Snížení výskytu velkých krvácení v EPILOG studii bylo dosaženo bez ztráty účinnosti. Rovněž ve studii EPISTENT se incidence velkého krvácení (nesouvisícího s CABG ) po podávání ReoPro v kombinaci s balónkovou angioplastikou (0,6%) nebo v kombinaci se zavedením stentu (0,8%) významně nelišila od incidence u pacientů užívajících placebo v kombinaci se zavedením stentu (1,0%). Ve studii CAPTURE, ve které nebylo používáno schéma podávání heparinu v nízkých dávkách, byla incidence velkého krvácení (nesouvisícího s CABG ) vyšší u pacientů užívajících ReoPro (3,8%) než u pacientů užívajících placebo (1,9%).

Ačkoli jsou údaje omezené, u pacientů po koronárním bypassu (CABG) nebyl pozorován vyšší výskyt velkého krvácení. Některým pacientům s prodlouženou krvácivostí bylo třeba podat před chirurgickým výkonem transfuzi krevních destiček (viz bod 4.4, odstavec Transfuze pro obnovení funkce krevních destiček).

### Jiné cévní poruchy

Klinická hodnocení naznačují, že dodržování současných doporučených dávek heparinu adjustovaných na váhu pacienta je spojeno s menším rizikem intrakraniálního krvácení než předchozí léčebné postupy (vyšší dávky, nepřizpůsobené váze). Celkový výskyt případů intrakraniálního krvácení a nehemoragických mozkových cévních příhod byl podobný ve všech čtyřech pivočních studiích, 9/ 3023 ( 0,30%) u placeba a 15/4680 ( 0,32%) u pacientů léčených ReoPro. Incidence intrakraniálního krvácení byla 0,10 % u placeba a 0,15 % u pacientů léčených ReoPro.

V klinickém hodnocení GUSTO V bylo randomizováno 16 588 pacientů s akutním infarktem myokardu k léčbě kombinací ReoPro a poloviční dávkou reteplázy a plnou dávkou reteplázy samotné. Výskyt středně závažného nebo závažného neintrakraniálního krvácení byl zvýšen u pacientů, kteří obdrželi ReoPro a poloviční dávku reteplázy ve srovnání s reteplázou samotnou (4,6% oproti 2,3%).

### Trombocytopenie

U pacientů léčených přípravkem ReoPro byla trombocytopenie (počet krevních destiček nižší než 100 000 / $\mu$ l) diagnostikována častěji než ve skupině léčené placebem. Její výskyt ve studiích EPILOG a EPISTENT s použitím ReoPro při doporučeném podávání heparinu v nízkých dávkách podle váhy v souladu s výše uvedeným schématem byl 2,8% oproti 1,1% u pacientů léčených placebem. Trombocytopenie byla pozorována častěji při opakovaném podání (viz odstavec Opakované podání).

### Opakované podání

Lidské antichimerické protilátky ( HACA) se v klinických hodnoceních fáze III objevovaly obvykle v nízkých titrech, přibližně u 5-6 % pacientů za 2 až 4 týdny po prvním podání přípravku.

Opakované podání ReoPro pacientům, kteří podstoupili PTCA, bylo hodnoceno v registru, který zahrnoval 1342 léčebných zásahů u 1286 pacientů. Většina pacientů obdržela ReoPro dvakrát, 15% pacientů obdrželo třetí nebo i další dávku. Průměrně byl pozitivní titer HACA nalezen u 6% pacientů před opakovaným podáním a zvýšen na 27 % pacientů po opakovaném podání.

Ve studii opakovaného podání, kde pacienti obdrželi ReoPro podruhé nebo i vícekrát, výskyt trombocytopenie jakéhokoliv stupně byl 5%, s výskytem vážné trombocytopenie 2% (<20 000 buněk/ $\mu$ l). Faktory spojenými se zvýšeným rizikem trombocytopenie byly anamnéza trombocytopenie při předešlém podání ReoPro, opakované podání v průběhu 30 dnů a pozitivní titer HACA před opakovaným podáním.

## 4.9 Předávkování

S nežádoucími účinky spojenými s předávkováním nejsou žádné zkušenosti.

V případě akutní alergické příhody, trombocytopenie nebo nezvládnutelného krvácení by mělo být podávání ReoPro ihned přerušeno (viz bod 4.4, odstavce Hypersenzitivita a Trombocytopenie). V případě trombocytopenie nebo závažného krvácení je doporučena transfuze krevních destiček (viz bod 4.4, odstavec Transfuze pro obnovu funkce krevních destiček).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: IAntiagregancia kromě heparinu, ATC kód : B01AC13.

ReoPro je Fab fragment chimerické monoklonální protilátky 7E3. Je zaměřen proti glykoproteinovému IIb/IIIa (GPIIb/IIIa;  $\alpha_{IIb}\beta_3$ ) receptoru umístěnému na povrchu lidských krevních destiček. ReoPro inhibuje agregaci destiček zabráněním navázání fibrinogenu, von Willebrandova faktoru a ostatních adhezivních molekul na GPIIb/IIIa receptory aktivovaných destiček. ReoPro se rovněž váže na vitronectinový ( $\alpha_v\beta_3$ ) receptor, který je umístěn na povrchu destiček a endotelových buněk.

Vitronectinový receptor zprostředkovává pro-koagulační vlastnosti destiček a proliferativní vlastnosti buněk endotelu a hladké svaloviny v cévní stěně. Díky této dvojí specifitě ReoPro blokuje spuštění kaskády vzniku trombinu, která následuje po aktivaci destiček, efektivněji než přípravky, které jsou zaměřené pouze na GP IIb/IIIa.

#### Klinický účinek

Ve studii fáze I intravenózní podání izolovaného bolusu ReoPro v dávce od 0,15 mg/kg do 0,30 mg/kg vedlo u lidí k rychlé, na dávce závislé inhibici funkce destiček měřené agregací destiček po adenosin difosfátu (ADP) *ex vivo* a nebo pomocí prodloužení doby krvácivosti. Po dvou nejvyšších dávkách (0,25 a 0,30 mg/kg) bylo v průběhu 2 hodin po injekci blokováno přes 80% GPIIb/IIIa receptorů a agregace destiček po 20  $\mu$ M ADP prakticky vymizela. Publikovaná data ukázala, že k inhibici destiček na této úrovni došlo v průběhu deseti minut po podání. Ve studii fáze I střední doba krvácivosti vzrostla při obou dávkách nad 30 minut v porovnání s kontrolní bazální hodnotou přibližně 5 minut. 80% blokáda receptoru byla vybrána jako cíl farmakologické efektivity, protože zvířecí modely těžké koronární stenózy ukázaly, že inhibice destiček spojená s tímto stupněm blokády zabránila trombóze.

Intravenózní aplikace izolovaného bolusu v dávce 0,25 mg/kg následovaná kontinuální infuzí 10  $\mu$ g/min. po dobu 12 až 96 hodin vedla po dobu trvání infuze u většiny pacientů k vysokému stupni inhibice GPIIb/IIIa receptorů ( $\geq 80\%$ ) a inhibice destičkové funkce ( agregace destiček *ex vivo* po podání 20  $\mu$ M ADP méně než 20% a krvácivost delší než 30 minut). Ekvivalentní výsledky byly zjištěny, když se podávala na tělesnou hmotnost vztažená dávka (0,125  $\mu$ g/kg/min do maxima 10  $\mu$ g/min) u pacientů s hmotností do 80 kg. Výsledky u pacientů, kteří dostali 0,25 mg/kg v bolusu s následnou infuzí 5  $\mu$ g/min. po dobu 24 hodin, ukázaly podobný stupeň receptorové blokády a inhibice agregace destiček, ale tato odpověď netrvala po celou dobu trvání infuze. Po přerušení infuze se destičková funkce normalizovala během 24 až 48 hodin, přestože nízký stupeň inhibice receptorů GP IIb/IIIa přetrvával více než 10 dnů po ukončení infuze.

V klinických studiích prokázal ReoPro významný účinek na snížení trombotických komplikací u koronárních intervenčních výkonů jako jsou balónková angioplastika, aterektomie a implantace stentu. Ve studiích EPIC, EPILOG, EPISTENT a CAPTURE byly tyto účinky pozorovány v průběhu intervenčních výkonů a přetrvávaly po dobu 30 dní. Ve studiích EPIC, která zahrnovala pacienty s vysokým rizikem pro uzávěr tepny po výkonu a podobně jako ve dvou dalších studiích s takto vysoce rizikovými pacienty - EPILOG ( 36% nízké riziko a 64% vysoké riziko) a EPISTENT (27% nízké

riziko a 73 % vysoké riziko ) byla podávána infuze ReoPro po dobu 12 hodin po výkonu. V těchto studiích bylo zjištěno snížení výskytu kombinovaných cílových ukazatelů: úmrtí, infarktu myokardu nebo opakovaných intervencí ve sledovaných obdobích - 3 roky (studie EPIC), 1 rok (EPILOG) a 1 rok (EPISTENT). V EPIC studii bylo snížení výskytu výše uvedených kombinovaných cílových ukazatelů odvozeno primárně od efektu na výskyt infarktu myokardu a urgentních i non-urgentních revaskularizačních výkonů. Ve studiích EPILOG a EPISTENT bylo snížení výskytu cílových ukazatelů odvozeno primárně od účinku na výskyt non-Q infarktu myokardu diagnostikovaného na podkladě elevace kardiálních enzymů a urgentní revaskularizace. Ve studii CAPTURE byl u pacientů s nestabilní angínou pectoris neodpovídající na běžnou medikamentózní léčbu podáván ReoPro jako bolus 24 hodin před zahájením výkonu s následnou infuzí trvající až do 1 hodiny po ukončení výkonu. Tento postup prokázal stabilizaci pacientů před angioplastikou, což bylo prokázáno například snížením výskytu akutního infarktu myokardu. Rovněž bylo dosaženo snížení trombotických komplikací na období až 30 dní po výkonu, nikoli však 6 měsíců po výkonu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Po intravenózním bolusu ReoPro klesají volné plazmatické hladiny velice rychle s poločasem úvodní fáze kratším než 10 minut a s poločasem druhé fáze kolem 30 minut. Tento pokles je pravděpodobně způsoben rychlou vazbou na destičkový receptor IIb/IIIa. ReoPro zůstává v cirkulaci po dobu 15 i více dní navázano na destičky, přesto se však destičková funkce během 48 hodin zotavuje. Intravenózní aplikace bolusu ReoPro v dávce 0,25 mg/kg s následnou kontinuální infuzí 10 µg/min nebo v dávce vztahené k tělesné hmotnosti (0,125 µg/kg/min do maxima 10 µg/min) zajišťuje relativně konstantní volnou plazmatickou koncentraci po dobu infuze. Po skončení infuze volná plazmatická koncentrace rychle klesá po dobu přibližně 6 hodin a potom je pokles pomalejší.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Bez zvláštních nálezů

# **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## **6.1 Seznam pomocných látek**

Voda na injekci  
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Chlorid sodný  
Polysorbát 80

## **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

Chemická a fyzikální stabilita po naředění přípravku byla prokázána po dobu 24 hodin při pokojové teplotě (25°C).

Z mikrobiologického hlediska by měl být přípravek použit ihned. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by

doba neměla být delší než 24 hodin při 2 – 8°C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2°C až 8°C). Chraňte před mrazem. Neprotřepávejte.

Podmínky uchovávání přípravku po naředění viz bod 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

ReoPro je dodáván v 5 ml injekčních lahvičkách z borosilikátového skla typu I s pryžovou zátkou potaženou teflonem a hliníkovým pertlem s plastovým víčkem, v balení po jedné lahvičce

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Injekční lahvičku neprotřepávejte. ReoPro neobsahuje konzervační látky a je určen pouze k jednorázovému použití. Způsob podání viz bod 4.2.

Přípravek ReoPro je určen k intravenóznímu (i.v.) podání u dospělých pacientů.

Dospělí:

Doporučená dávka ReoPro je 0,25 mg/kg ve formě intravenozního bolusu s okamžitou následnou kontinuální intravenozní infuzí 0,125 µg/ kg/min ( max 10 µg/min).

Pokyny pro ředění:

1. Parenterálně podávané léčivé přípravky by měly být před použitím vždy vizuálně zkontrolovány na přítomnost pevných částic. Přípravek ReoPro obsahující viditelné neprůhledné částice NESMÍ být použit.
2. Stejně jako u ostatních parenterálních léčivých přípravků musí být při podání ReoPro dodržovány aseptické zásady.
3. Příprava bolusové injekce: požadované množství přípravku ReoPro určené k bolusovému podání natáhněte do injekční stříkačky. Dávka pro bolusové podání se profiltruje pomocí sterilního apyrogenního injekčního filtru s nízkou vazebnou kapacitou pro bílkoviny 0,20/0,22 µm nebo 5,0 µm. Bolus by měl být podán během jedné (1) minuty.
4. Příprava intravenozní infuze : Požadované množství ReoPro pro kontinuální infuzi natáhněte do injekční stříkačky , vstříkněte do vhodné nádoby se sterilním roztokem NaCl 9 mg/ml (0,9%) na injekci nebo s roztokem 5% glukosy a aplikujte vypočítanou rychlostí kontinuální infuzní pumpou, kontinuální infuze by měla být filtrována buď při mísení. přes sterilní apyrogenní injekční filtr s nízkou vazebnou kapacitou pro bílkoviny 0,20/0,22 µm nebo 5,0 µm nebo při podání přes sériově zapojený sterilní apyrogenní filtr s nízkou vazebnou kapacitou pro bílkoviny 0,2 nebo 0,22 µm.  
Nespotřebované množství přípravku je třeba po ukončení infuze odstranit.
5. Nebyly pozorovány žádné inkompatibility s intravenózními infuzními roztoky nebo běžně užívanými kardiovaskulárními léčivými přípravky. Přesto se doporučuje podávat ReoPro zvláštním intravenosním vstupem pokud je to možné a nemísit jej s ostatními léčivými přípravky.
6. Nebyly pozorovány žádné inkompatibility se skleněnými lahvemi nebo vaky z polyvinylchloridu nebo infuzními sety.
7. Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

16/373/98-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 30.7.2008  
Datum prodloužení registrace: 30.9.2011

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

19.10.2011