

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ReoPro 2 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ReoPro 2 mg/ml contiene 10 mg di abciximab in 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Abciximab è il frammento Fab di un anticorpo monoclonale chimerico IgG1 prodotto da una linea cellulare di ibridoma murino in coltura a perfusione continua.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene 0,84 mmol (19,25 mg) di sodio per flaconcino.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione.

ReoPro è un liquido chiaro ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Il ReoPro è indicato negli adulti, in associazione con eparina ed acido acetilsalicilico, per:

- Intervento sull'albero coronarico per via percutanea

Per la prevenzione delle complicanze cardiache di tipo ischemico in pazienti sottoposti ad intervento sull'albero coronarico per via percutanea (angioplastica con palloncino, aterectomia e stent) (vedere paragrafo 5.1).

- Angina instabile

Per la riduzione del rischio a breve termine (1 mese) di infarto del miocardio, in pazienti con angina instabile che non rispondono alla terapia medica convenzionale completa e che sono candidati a un intervento sull'albero coronarico per via percutanea.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

La dose raccomandata di ReoPro è di 0,25 mg/kg in bolo endovenoso, seguita immediatamente dalla somministrazione di 0,125 µg/kg/min (fino ad un massimo di 10 µg/min) per infusione endovenosa continua.

Per la stabilizzazione dei pazienti con angina instabile, la somministrazione del bolo seguita dall'infusione deve iniziare fino a 24 ore prima del possibile intervento e concludersi 12 ore dopo.

Per la prevenzione delle complicanze cardiache di tipo ischemico in pazienti sottoposti ad intervento sull'albero coronarico per via percutanea e che non stanno attualmente ricevendo una infusione di ReoPro, il bolo deve essere somministrato da 10 a 60 minuti prima dell'intervento e seguito da un'infusione per 12 ore.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ReoPro nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Il ReoPro è utilizzabile in pazienti adulti per somministrazione endovenosa.

Il ReoPro deve essere somministrato solo quando sia disponibile una valida assistenza di personale medico e infermieristico specializzato. Si deve inoltre poter disporre di tests ematologici e di strutture per la somministrazione di emoderivati.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Terapia concomitante con acido acetilsalicilico ed eparina

ReoPro deve essere utilizzato come aggiunta alla terapia con acido acetilsalicilico ed eparina.

Terapia concomitante con acido acetilsalicilico

L'acido acetilsalicilico deve essere somministrato per via orale alla dose giornaliera di approssimativamente ma non meno di 300 mg, iniziando quando possibile almeno 2 ore prima del PCI pianificato.

Terapia concomitante con eparina per intervento coronarico percutaneo

Bolo di Eparina Pre-PTCA

Se l'ACT (Tempo di coagulazione attivata) del paziente è inferiore a 200 secondi prima dell'inizio della PTCA, al momento della puntura dell'arteria di accesso si deve somministrare un bolo iniziale di eparina secondo il seguente algoritmo:

ACT < 150 secondi: somministrare 70 U/Kg
ACT 150-199 secondi: somministrare 50 U/Kg

La dose del bolo iniziale di eparina non deve superare 7.000 U.

L'ACT deve essere controllato almeno 2 minuti dopo il bolo di eparina. Se l'ACT è inferiore a 200 secondi, si possono somministrare altri boli di eparina di 20 U/kg. Se l'ACT si mantiene inferiore a 200 secondi, si devono somministrare boli supplementari di eparina di 20 U/kg finché non si ottenga un ACT \geq 200 secondi.

In situazioni nelle quali si ritenga necessaria la somministrazione di dosi più elevate di eparina malgrado un maggior rischio di emorragie, si raccomanda di utilizzare boli di eparina aggiustati sul peso corporeo e avendo come obiettivo un ACT non superiore a 300 secondi.

Bolo di eparina durante la PTCA

Durante la PTCA, l'ACT deve essere controllato ogni 30 minuti. Se l'ACT è inferiore a 200 secondi, possono essere somministrati boli supplementari di eparina di 20 U/kg. Se l'ACT permane < 200 secondi, possono essere somministrati boli supplementari di eparina di 20 U/kg fino ad ottenere un ACT \geq 200 secondi. L'ACT deve essere controllato prima della somministrazione di ogni bolo di eparina ed almeno 2 minuti dopo.

In alternativa alla somministrazione di boli supplementari di eparina come sopra descritto, si può iniziare una infusione continua di eparina alla velocità di 7 U/kg/ora dopo che le dosi iniziali di eparina in bolo abbiano permesso di raggiungere un ACT \geq 200 secondi e continuata per tutta la durata della procedura.

Infusione di eparina dopo PTCA

Si raccomanda fortemente di interrompere l'infusione di eparina immediatamente dopo il completamento della procedura e di rimuovere la cannula arteriosa entro 6 ore. In pazienti particolari, nel caso in cui si intenda prolungare la terapia eparinica dopo PTCA o si decida di

rimuovere la cannula più tardi, si raccomanda una velocità iniziale di infusione di 7 U/kg/ora (vedere paragrafo - Precauzioni per ridurre l'incidenza di emorragia - *Sede di accesso all'arteria femorale*). In qualsiasi circostanza, l'eparina deve essere sospesa almeno 2 ore prima della rimozione della cannula arteriosa.

Terapia concomitante con eparina per la stabilizzazione dell'angina instabile

Un trattamento anticoagulante con eparina deve essere iniziato per ottenere un APTT compreso tra 60 e 85 secondi. L'infusione di eparina deve essere mantenuta durante l'infusione di ReoPro. Per la modalità di impiego dell'eparina dopo l'angioplastica, si rimanda a quanto descritto alla sezione Terapia concomitante con eparina per intervento coronarico per via percutanea.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad anticorpi monoclonali murini o alla papaina. Possono essere presenti tracce di papaina derivanti dal processo di produzione.

Dato che l'inibizione dell'aggregazione piastrinica aumenta il rischio di emorragia, il ReoPro è controindicato nelle seguenti situazioni cliniche: emorragia interna in atto; storia di accidente cerebrovascolare nei due anni precedenti; recente intervento chirurgico o trauma a livello cranico o spinale (entro i due mesi precedenti); recente intervento chirurgico maggiore (entro i due mesi precedenti); neoplasia intracranica; malformazione arterovenosa od aneurisma; diatesi emorragica nota od ipertensione grave non controllata; trombocitopenia preesistente; vasculite; retinopatia ipertensiva; grave insufficienza epatica.

Poiché sono disponibili solo dati limitati, l'uso di ReoPro è controindicato nei pazienti con grave insufficienza renale che necessitano di emodialisi (vedere paragrafo 4.4, sezione sulla malattia renale).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prima di iniziare il trattamento con ReoPro è necessario effettuare un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio nel singolo paziente. Nei pazienti con basso rischio di età superiore ai 65 anni non è stato stabilito un rapporto rischio/beneficio favorevole.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente riportati nella cartella del paziente.

Precauzioni per ridurre l'incidenza di emorragia

La somministrazione di ReoPro può essere associata ad un aumento degli episodi di emorragia, compresi quelli, rari, ad esito fatale.

Sedi potenziali di emorragia

Si deve porre particolare attenzione al controllo di tutte le sedi potenziali di emorragia, comprese le sedi delle punture arteriose e venose, i siti di inserzione di cateteri, le sedi di sutura chirurgica e quelle di iniezioni.

Sede di accesso all'arteria femorale

La somministrazione di ReoPro si associa ad un aumento della frequenza di emorragia, soprattutto nella sede di inserzione della cannula in arteria femorale. La sede di accesso dovrà essere trattata secondo le seguenti specifiche raccomandazioni:

- *Inserimento della cannula in arteria femorale*
 1. Quando possibile, inserire solo una cannula arteriosa per accesso vascolare (evitare l'inserimento di cannule venose).
 2. Nel posizionamento dell'accesso ad un vaso, pungere solo la parete anteriore dell'arteria o della vena.

3. Per identificare una struttura vascolare, è *fortemente sconsigliato* ricorrere alla tecnica "passante".
- *A cannula posizionata in arteria femorale*
 1. Controllare ogni 15 minuti per un'ora, la sede di inserzione della cannula ed i polsi periferici della gamba o delle gambe interessate e, successivamente, una volta ogni ora per 6 ore.
 2. Mantenere il riposo completo in un letto la cui testiera sia mantenuta ad un'angolazione $\leq 30^\circ$.
 3. Mantenere bloccata/e la/le gamba/e interessata/e dal cateterismo, ricalzando le lenzuola del letto o mediante una leggera contenzione.
 4. Quando necessario, somministrare farmaci che riducano il dolore alla schiena o all'inguine.
 5. Istruire il paziente sul comportamento da tenere dopo la PTCA.
- *Rimozione della cannula dall'arteria femorale*
 1. L'eparina deve essere interrotta almeno 2 ore prima della rimozione della cannula arteriosa.
 2. L'APTT o l'ACT devono essere controllati prima della rimozione della cannula arteriosa: non rimuovere la cannula fino a che l'APTT non sia ≤ 50 secondi o l'ACT non sia ≤ 175 secondi.
 3. Si deve effettuare una compressione nella sede di accesso per almeno 30 minuti dopo la rimozione della cannula, manualmente o con un dispositivo meccanico.
 4. Deve essere applicato un bendaggio compressivo dopo aver ottenuto l'emostasi.
- *Dopo la rimozione della cannula dall'arteria femorale*
 1. Controllare la regione inguinale per la presenza di emorragia/ematoma ed i polsi periferici ogni 15 minuti per la prima ora o fino alla stabilizzazione, successivamente ogni ora per 6 ore dopo la rimozione della cannula.
 2. Far continuare il riposo completo a letto con la testiera mantenuta ad un'angolazione $\leq 30^\circ$ e con la/e gamba/e interessata/e tenuta/e diritta/e per 6-8 ore dopo la rimozione della cannula dall'arteria femorale, per 6-8 ore dopo l'interruzione dell'infusione di ReoPro o per 4 ore dopo l'interruzione dell'infusione di eparina, quale che sia l'evento che si verifica per ultimo.
 3. Togliere il bendaggio compressivo prima di far deambulare il paziente.
 4. Continuare la somministrazione di farmaci per ridurre il fastidio.
- *Consigli in caso di emorragia/formazione di ematoma nella sede di accesso all'arteria femorale*

In caso di emorragia in sede inguinale, con o senza formazione di ematoma, si raccomanda di procedere nel modo seguente:

 1. Abbassare la testiera del letto a 0° .
 2. Effettuare in tale sede una pressione manuale o con dispositivo di compressione fino all'ottenimento dell'emostasi.
 3. Misurare e monitorare nel tempo le dimensioni di ogni ematoma.
 4. Quando necessario, cambiare il bendaggio compressivo.
 5. Se è in corso la somministrazione di eparina, misurare l'APTT e riaggiustarne la dose in modo adeguato.
 6. Mantenere un accesso venoso se la cannula è stata rimossa.

Se durante l'infusione di ReoPro l'emorragia in sede inguinale non si arresta o se l'ematoma tende ad espandersi malgrado le suddette manovre, si deve interrompere immediatamente l'infusione di ReoPro ed estrarre la cannula arteriosa secondo le linee guida di cui sopra. Dopo la rimozione della cannula si deve mantenere una via venosa fino al controllo dell'emorragia (vedere sezione su Trasfusione per ripristinare la funzione piastrinica).

Emorragia retroperitoneale

La somministrazione di ReoPro si accompagna ad un maggiore rischio di emorragia retroperitoneale associata alla puntura dei vasi femorali. Si raccomanda di limitare l'uso di cateteri venosi e, nella ricerca dell'accesso vascolare, si deve perforare solo la parete anteriore dell'arteria o della vena

(Vedere sezione su - Precauzioni per ridurre l'incidenza di emorragia - *Sede di accesso all'arteria femorale*).

Emorragia polmonare (principalmente alveolare)

La somministrazione di ReoPro è stata raramente associata ad emorragia polmonare (principalmente alveolare). Questa emorragia può presentarsi, in stretta associazione con la somministrazione di ReoPro, con una qualsiasi o con tutte le seguenti manifestazioni: ipossiemia, infiltrati alveolari alla radiografia del torace, emottisi o un'ingiustificata diminuzione dell'emoglobina. Se confermata, la somministrazione di ReoPro e di tutti gli anticoagulanti e degli altri medicinali antiplastrinici deve essere immediatamente sospesa.

Profilassi dell'emorragia gastrointestinale

Al fine di evitare emorragia gastrointestinale spontanea, si raccomanda di somministrare preventivamente farmaci H₂-antagonisti od antiacidi in formulazione liquida. Se necessario, si dovranno somministrare antiemetici per evitare il vomito.

Assistenza generale ai pazienti

Si devono evitare punture arteriose e venose non necessarie, iniezioni intramuscolari, uso di routine di cateteri urinari, intubazione nasotracheale, sondini nasogastrici e bracciali automatici per la misurazione della pressione sanguigna. Quando si cerca un accesso endovenoso, si devono evitare le sedi non comprimibili (ad es. la vena succlavia o la vena giugulare). Per i prelievi ematici si devono utilizzare le vie di infusione della soluzione fisiologica o di eparina. Le sedi di puntura vascolare devono essere documentate e controllate. Nel togliere i bendaggi si deve agire in modo molto delicato.

Monitoraggio del paziente

Prima della somministrazione di abciximab si deve controllare la conta piastrinica, l'ACT, il tempo di protrombina (PT) e l'APTT per identificare preesistenti anomalie della coagulazione. Ulteriori conteggi delle piastrine devono essere effettuati dopo 2-4 ore dalla somministrazione in bolo, dopo 24 ore e il monitoraggio regolare deve essere continuato per almeno 2 settimane. Si devono inoltre dosare l'emoglobina e l'ematocrito prima della somministrazione di abciximab, dopo 12 ore dalla somministrazione del bolo e, di nuovo, dopo 24 ore dalla somministrazione stessa. Si devono effettuare controlli elettrocardiografici a dodici derivazioni prima della iniezione del bolo di abciximab, da ripetere quando il paziente fa ritorno in reparto dopo aver lasciato la sala di cateterismo ed infine 24 ore dopo il bolo. Si raccomanda di controllare i segni vitali (come pressione sanguigna e polso arterioso) ogni ora nelle prime 4 ore e, successivamente, dopo 6, 12, 18 e 24 ore dalla somministrazione del bolo di abciximab.

Trombocitopenia

E' stata osservata trombocitopenia, inclusa quella grave, con la somministrazione di abciximab (vedere sezione 4.8). In studi clinici, la maggior parte dei casi di trombocitopenia severa (<50000 cellule/ μ l) si sono verificati entro le prime 24 ore dalla somministrazione di abciximab. Inoltre, ci sono state evidenze post-commercializzazione derivanti da segnalazioni spontanee e pubblicazioni su casi gravi di trombocitopenia che si verificano per lo più fino a 2 settimane dopo la somministrazione di abciximab.

Per valutare la possibilità di trombocitopenia, si deve controllare la conta piastrinica prima del trattamento, dopo 2 - 4 ore dal bolo di abciximab, a dopo 24 ore, e regolarmente per almeno 2 settimane (vedere il paragrafo su Precauzioni per il sanguinamento-*Monitoraggio del paziente*). Nel caso che il soggetto presenti una marcata riduzione della conta piastrinica, se ne devono effettuare ulteriori conteggi. La determinazione deve essere fatta in tre provette separate contenenti, rispettivamente, acido etilendiaminotetracetico (EDTA), citrato ed eparina per escludere una pseudo-trombocitopenia dovuta all'interazione anticoagulante *in vitro*. Se viene verificata trombocitopenia vera, ReoPro deve essere interrotto immediatamente e la situazione deve essere accuratamente controllata e trattata. Si deve effettuare un controllo giornaliero della conta piastrinica fino alla sua normalizzazione. Se la conta piastrinica scende a 60.000 cellule/ μ l, si deve interrompere la somministrazione di eparina ed acido acetilsalicilico. Se la conta piastrinica è inferiore alle 50.000 cellule/ μ l, si deve prendere in considerazione una trasfusione di piastrine, specialmente se il paziente sta sanguinando e/o sono state programmate o sono in corso procedure invasive. Se la conta piastrinica è inferiore alle 20.000 cellule/ μ l, si devono trasfondere piastrine. La decisione di ricorrere alla trasfusione di piastrine

deve essere presa in base alla valutazione clinica di ogni singolo caso. Trombocitopenia è stata osservata con percentuali più alte dopo la ri-somministrazione (vedere sezione sulla Ri-somministrazione).

Trasfusione per ripristinare la funzione piastrinica

In caso di emorragia grave e non controllata o nella necessità di un intervento chirurgico di emergenza, il trattamento con ReoPro deve essere interrotto.

Nella maggior parte dei pazienti, il tempo di sanguinamento ritorna a valori normali nel giro di 12 ore. Se il tempo di sanguinamento rimane prolungato e/o c'è una marcata inibizione della funzione piastrinica e/o se è richiesta una rapida emostasi e/o nei casi in cui l'emostasi non viene adeguatamente ripristinata, si consiglia di consultare un ematologo con esperienza nella diagnosi e nel trattamento dei disturbi della coagulazione.

In studi condotti sull'animale si è osservato che, dopo somministrazione di ReoPro, la funzione piastrinica viene ripristinata con la trasfusione di piastrine. Nell'uomo, trasfusioni di piastrine fresche di un pool di donatori somministrate in modo empirico sono state capaci di ripristinare la funzione piastrinica.

Se si ritiene necessaria una trasfusione, si deve determinare il volume di liquido intravascolare del paziente. In caso di ipovolemia, il volume di liquido intravascolare deve essere adeguatamente ripristinato con cristalloidi. Nei pazienti asintomatici, l'anemia normovolemica (livelli di emoglobina pari a 7-10 g/dl) può essere ben tollerata; la trasfusione non è indicata a meno che non si osservi un deterioramento dei segni vitali o il paziente non ne sviluppi i segni o i sintomi. Per ripristinare il volume di liquido intravascolare nei pazienti sintomatici (ad es. con sincope, dispnea, ipotensione ortostatica, tachicardia) si devono impiegare cristalloidi.

Se i sintomi persistono, il paziente deve ricevere trasfusioni di globuli rossi concentrati o di sangue intero, unità dopo unità fino alla remissione dei sintomi; una unità può essere sufficiente.

Se è richiesta una rapida emostasi, possono essere somministrate dosi terapeutiche di piastrine (almeno $5,5 \times 10^{11}$ piastrine). Può verificarsi una redistribuzione del ReoPro dai recettori delle piastrine del paziente alle piastrine che sono state trasfuse. Un'unica trasfusione può essere sufficiente a ridurre il blocco dei recettori al 60-70%, livello al quale viene ripristinata la funzione piastrinica. Per mantenere l'emostasi possono essere necessarie ripetute trasfusioni di piastrine.

Linee guida specifiche sul sanguinamento nella sede di accesso sono riportate alla sezione Precauzioni per ridurre l'incidenza di emorragia - *Sede di accesso all'arteria femorale*.

Uso di trombolitici, anticoagulanti ed altri agenti antiplastrinici

Dato che il ReoPro inibisce l'aggregazione piastrinica, si deve porre particolare attenzione nell'associarlo ad altri medicinali che influenzino l'emostasi come l'eparina o i destrani a basso peso molecolare, gli anticoagulanti per via orale come la warfarina, i trombolitici e gli agenti antiplastrinici diversi dall'acido acetilsalicilico, come gli inibitori del P2Y₁₂ (ad esempio, ticlopidina, clopidogrel, prasugrel e ticagrelor) e il dipiridamolo (vedere paragrafo 4.5).

Dati in pazienti trattati con agenti trombolitici suggeriscono un aumento del rischio di emorragia quando il ReoPro viene somministrato a pazienti trattati con trombolitici a dosi sufficienti a determinare uno stato di fibrinolisi sistemica.

Pertanto, in quei pazienti che hanno ricevuto terapia trombolitica sistemica la terapia con ReoPro nell'angioplastica di salvataggio deve essere presa in considerazione nel singolo paziente solo dopo un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici. Il rischio di sanguinamento e di emorragia intracranica è maggiore quanto più precoce è la somministrazione di ReoPro dopo la somministrazione della terapia trombolitica (vedere paragrafo 4.8, sezione su Altre patologie vascolari).

Se si richiede un intervento urgente a causa dello scarso controllo della sintomatologia in un paziente in trattamento con ReoPro (o che ha ricevuto il medicinale nelle 48 ore precedenti), si raccomanda di eseguire una PTCA come primo intervento risolutivo. Prima di effettuare ulteriori interventi chirurgici, si deve determinare il tempo di sanguinamento che deve essere ≤ 12 minuti. Se la PTCA o altre procedure idonee risulteranno inefficaci e se l'angiografia suggerisce un'eziologia di tipo trombotico, si può prendere in considerazione la somministrazione della terapia trombolitica supplementare per via intracoronarica. Deve essere evitato, per quanto possibile, uno stato di fibrinolisi sistemica.

Ipersensibilità

Come per ogni altra soluzione contenente proteine, anche per il ReoPro si devono prevedere reazioni di ipersensibilità. Devono essere rapidamente disponibili all'uso adrenalina, dopamina, teofillina, antistaminici e corticosteroidi. Se compaiono sintomi di reazione allergica o di anafilassi, l'infusione deve essere interrotta immediatamente. Sono indispensabili la somministrazione sottocutanea di 0,3-0,5 ml di adrenalina in soluzione acquosa (diluizione 1:1.000) e l'uso di corticosteroidi, assieme all'assistenza della funzione respiratoria e ad altri interventi di rianimazione. Dopo trattamento con ReoPro sono state osservate raramente reazioni allergiche o di ipersensibilità. Molto raramente sono state riportate reazioni anafilattiche (talora fatali) e possono potenzialmente verificarsi in qualsiasi momento durante la somministrazione.

Risomministrazione

La somministrazione di ReoPro può comportare la formazione di anticorpi umani antichimerici (HACA) che potenzialmente possono dare luogo a reazioni allergiche o di ipersensibilità (compresa l'anafilassi), a trombocitopenia o ad un ridotto beneficio dopo risomministrazione (vedere paragrafo 4.8, alla sezione Risomministrazione). I dati disponibili suggeriscono che gli anticorpi umani verso altri anticorpi monoclonali non presentano una reazione crociata con il ReoPro.

La trombocitopenia fu osservata con valori percentuali più alti in uno studio relativo alla risomministrazione rispetto agli studi di fase III relativi alla somministrazione effettuata per la prima volta, suggerendo che la risomministrazione può essere associata ad un'augmentata incidenza e gravità della trombocitopenia (vedere paragrafo 4.8, alla sezione Risomministrazione).

Malattia renale

Nei pazienti con malattia renale i benefici possono essere inferiori. L'uso di ReoPro in pazienti con grave insufficienza renale deve essere considerato solo dopo un'attenta valutazione dei rischi e benefici. Poiché nei pazienti con grave insufficienza renale il rischio potenziale di sanguinamento è aumentato, i pazienti devono essere più frequentemente monitorati per il rischio di sanguinamento. Nel caso che si verifichi un sanguinamento importante, deve essere considerata la trasfusione di piastrine (vedere alla sezione Precauzioni per ridurre l'incidenza di emorragia - Trasfusione per ripristinare la funzione piastrinica). In aggiunta, devono essere tenute presenti le precauzioni sul sanguinamento come sopra descritto.

L'uso di ReoPro è controindicato nei pazienti in dialisi (vedere paragrafo 4.3).

Eccipienti

Questo medicinale contiene 0,84 mmol (19,25 mg) di sodio per flaconcino, equivalente allo 0,96% della dose giornaliera massima raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il ReoPro è stato specificamente studiato in associazione con eparina ed acido acetilsalicilico. In presenza di ReoPro, l'infusione di eparina si accompagna ad un aumento dell'incidenza di emorragia. L'esperienza limitata con ReoPro in pazienti che sono stati trattati con agenti trombolitici suggerisce un aumento del rischio di emorragia. Anche se non sono stati effettuati studi specifici, l'associazione di ReoPro con altri farmaci cardiovascolari d'uso comune per la terapia dell'angina, dell'infarto miocardico o dell'ipertensione non ha provocato reazioni avverse. Reazioni avverse non si sono verificate neppure con l'impiego dei comuni liquidi per infusione endovenosa. I farmaci cardiovascolari ai quali si fa riferimento comprendono la warfarina (prima e dopo, ma non durante la PTCA), i bloccanti dei recettori beta-adrenergici, i calcio-antagonisti, gli ACE-inibitori ed i nitrati sia per via orale che endovenosa.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non è noto se abciximab possa causare un danno fetale se somministrato a donne in gravidanza. ReoPro non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

L'allattamento al seno deve essere interrotto in quanto non ci sono studi sull'uomo o sull'animale relativi all'escrezione di abciximab nel latte materno.

Fertilità

Non sono stati condotti studi con ReoPro sulla riproduzione animale. Inoltre non è noto se abciximab possa comprometterne la capacità di procreare.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti sono emorragia, lombalgia, ipotensione, nausea, dolore toracico, vomito, cefalea, bradicardia, febbre (piressia), dolore nel sito di accesso e trombocitopenia. Raramente sono stati riscontrati tamponamento cardiaco, emorragia polmonare (principalmente alveolare) e la sindrome da distress respiratorio dell'adulto.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate in Tabella 1 si basano su quanto osservato durante gli studi clinici e a seguito dell'uso post-marketing di abciximab in tutto il mondo. All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate con frequenza decrescente in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1
Tabella delle reazioni avverse*

Patologie del sistema emolinfopoietico Comune: Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario Raro: Reazione anafilattica*, ipersensibilità/reazioni allergiche
Patologie del sistema nervoso Comune: Cefalea
Patologie cardiache Comune: Bradicardia Raro: Tamponamento cardiaco
Patologie vascolari Comune: Emorragia, ipotensione, edema periferico Non comune: Emorragia intracranica Raro: Emorragia ad esito fatale
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Raro: Sindrome da distress respiratorio dell'adulto, emorragia polmonare
Patologie gastrointestinali Comune: Emorragia gastrointestinale*, nausea, vomito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Comune: Lombalgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Comune: Dolore toracico, piressia, dolore nel sito di accesso, dolore addominale

*Vedere paragrafo 4.4

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Emorragia

Nello studio EPIC, in cui è stato utilizzato un regime di dosaggio dell'eparina standard, non aggiustato sul peso corporeo, le più comuni complicanze verificatesi in corso di terapia con ReoPro sono state di tipo emorragico durante le prime 36 ore. L'incidenza di complicanze emorragiche maggiori, di complicanze emorragiche minori e di necessità di trasfusioni di emoderivati è risultata

circa doppia. Fra i pazienti che hanno presentato complicanze emorragiche maggiori, il 67% si è verificato in regione inguinale a livello del sito di accesso arterioso.

Le emorragie maggiori e minori sono definite come segue:

Emorragie maggiori: Diminuzione dei livelli ematici di emoglobina > 5 g/dl

Emorragie minori: Macroematuria spontanea, o ematemesi, o perdita ematica con riduzione dei livelli di emoglobina > 3 g/dl, o diminuzione dell'emoglobina \geq 4 g/dl senza perdita ematica evidente.

In uno studio clinico successivo, EPILOG, usando il regime di eparina, la rimozione della cannula e le linee guida per l'accesso all'arteria femorale descritti al paragrafo 4.4, sezione su Precauzioni per ridurre l'incidenza di emorragia, l'incidenza di complicanze emorragiche maggiori non associate ad intervento di by-pass aorto-coronarico nei pazienti trattati con ReoPro (1,1%) non è risultata essere differente rispetto a quella osservata nei pazienti trattati con placebo (1,1%), e non vi è stato un aumento significativo nell'incidenza di emorragie intracraniche. La riduzione delle complicanze emorragiche maggiori osservate nello studio EPILOG è stata ottenuta senza alcuna perdita di efficacia. Allo stesso modo, nello studio EPISTENT, l'incidenza delle complicanze emorragiche maggiori non associate ad intervento di by-pass aorto-coronarico in pazienti trattati con ReoPro più angioplastica con palloncino (0,6%) o con ReoPro e impianto di stent (0,8%) non è risultata essere significativamente diversa da quella osservata nei pazienti trattati con placebo e impianto di stent (1,0%). Nello studio CAPTURE, in cui non è stato usato un regime di eparina a basse dosi, l'incidenza di complicanze emorragiche maggiori non associate con l'intervento di by-pass aorto-coronarico fu più alta nei pazienti trattati con ReoPro (3,8%) rispetto a quelli trattati con placebo (1,9%).

Sebbene i dati siano limitati, il trattamento con ReoPro nei pazienti sottoposti a by-pass aorto-coronarico non è stato accompagnato da un eccesso di complicanze emorragiche maggiori. Alcuni pazienti che presentavano un tempo di sanguinamento prolungato, prima di sottoporsi all'intervento chirurgico hanno ricevuto trasfusioni di piastrine per correggere il tempo di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4, sezione su Trasfusione per ripristinare la funzione piastrinica).

Altre patologie vascolari

Studi clinici suggeriscono che l'aderenza al regime di eparina attualmente raccomandato, aggiustato sul peso corporeo, sia associato ad un rischio più basso di emorragia intracranica rispetto ai protocolli precedenti (dose più alta, non aggiustata sul peso corporeo). L'incidenza totale di emorragia intracranica e di ictus non emorragico nei 4 principali studi è stata simile, con 9 casi su 3.023 (0,30%) per i pazienti trattati con placebo e 15 casi su 4.680 (0,32%) per i pazienti trattati con ReoPro. L'incidenza di emorragia intracranica è stata dello 0,10% nei pazienti trattati con placebo e dello 0,15% nei pazienti trattati con ReoPro.

Nello studio GUSTO V 16.588 pazienti con infarto acuto del miocardio furono sottoposti, in maniera randomizzata, al trattamento con ReoPro associato a mezza dose di reteplase o con solo reteplase a dose intera. L'incidenza dell'emorragia non intracranica di entità moderata o grave risultò aumentata in quei pazienti che avevano ricevuto ReoPro e mezza dose di reteplase rispetto a quelli che avevano ricevuto solo reteplase (rispettivamente, 4,6% versus 2,3%).

Trombocitopenia

Pazienti trattati con ReoPro hanno mostrato una maggiore probabilità di manifestare trombocitopenia (conta delle piastrine inferiore a 100.000 cellule/ μ l) rispetto ai pazienti trattati con placebo. Negli studi clinici EPILOG e EPISTENT che impiegano ReoPro associato ad un regime di eparina a basse dosi raccomandate, aggiustate sul peso corporeo, l'incidenza è stata del 2,8% rispetto all'1,1% dei pazienti trattati con placebo. Trombocitopenia è stata osservata con percentuali più alte dopo la risomministrazione (vedere sezione più avanti sulla Risomministrazione).

Risomministrazione

Negli studi clinici di Fase III, la formazione dell'anticorpo antichimerico umano (HACA) fu riscontrata, generalmente a basso titolo, in circa il 5-6% dei pazienti da 2 a 4 settimane dopo aver ricevuto una prima somministrazione di ReoPro.

La risomministrazione di ReoPro a pazienti sottoposti a PTCA fu valutata con un registro che comprendeva 1.342 trattamenti effettuati in 1.286 pazienti. La maggior parte dei pazienti stava ricevendo la seconda somministrazione di ReoPro, mentre il 15% stava ricevendo la terza o somministrazioni successive. La percentuale complessiva della positività per HACA prima della risomministrazione era del 6% ed aumentò al 27% dopo la risomministrazione.

In uno studio su dati da registro sulla risomministrazione in pazienti che ricevevano una seconda o successiva somministrazione di ReoPro, l'incidenza di qualsiasi grado di trombocitopenia fu del 5%, con un'incidenza di trombocitopenia grave del 2% (< 20.000 cellule/ μ l). I fattori associati con un aumentato rischio di trombocitopenia erano un'anamnesi di trombocitopenia a seguito di una precedente esposizione a ReoPro, la risomministrazione entro 30 giorni ed una positività per la ricerca degli anticorpi umani antichimerici HACA antecedente la risomministrazione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Non sono noti eventi avversi in caso di sovradosaggio.

Comunque, in caso di reazioni allergiche acute, trombocitopenia o emorragia non controllata, la somministrazione di ReoPro deve essere interrotta immediatamente (vedere paragrafo 4.4, sezioni su Ipersensibilità e Trombocitopenia). Se compare trombocitopenia o emorragia non controllata, si raccomanda di effettuare una trasfusione di piastrine (vedere paragrafo 4.4, sezione su Trasfusione per ripristinare la funzione piastrinica).

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici, antiaggreganti piastrinici esclusa l'eparina, codice ATC: B01A C13.

Meccanismo d'azione

ReoPro è il frammento Fab dell'anticorpo monoclonale chimerico 7E3. E' diretto contro il recettore glicoproteico (GP) IIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$) situato sulla superficie delle piastrine umane. ReoPro inibisce l'aggregazione piastrinica prevenendo il legame del fibrinogeno, del fattore di von Willebrand e di altre molecole adesive con i siti recettoriali GPIIb/IIIa presenti sulle piastrine attivate. Inoltre ReoPro si lega al recettore della vitronectina ($\alpha_v\beta_3$) presente sulle piastrine e sulle cellule endoteliali.

Il recettore della vitronectina è responsabile delle proprietà pro-coagulanti delle piastrine e delle proprietà proliferative delle cellule endoteliali e muscolari lisce della parete vasale. A causa della sua duplice specificità, ReoPro blocca più efficacemente il meccanismo di amplificazione della generazione di trombina conseguente all'attivazione piastrinica rispetto ad altri composti che inibiscono solamente il recettore GPIIb/IIIa.

Efficacia clinica

In uno studio clinico di Fase I, la somministrazione nell'uomo per via endovenosa di un singolo bolo di ReoPro a dosaggi compresi tra 0,15 e 0,30 mg/Kg, determinò una rapida inibizione dose-dipendente della funzione piastrinica, documentata dal grado di aggregazione delle piastrine *ex vivo* in risposta all'adenosindifosfato (ADP) o dal prolungamento del tempo di sanguinamento. A due ore dalla somministrazione dei due dosaggi più elevati (0,25 e 0,30 mg/Kg), più dell'80% dei recettori GPIIb/IIIa risultarono bloccati e l'aggregazione piastrinica, in risposta a 20 μ M di ADP, risultò pressochè abolita. Dati pubblicati hanno dimostrato che questo livello di inibizione piastrinica veniva accertato entro 10 minuti dalla somministrazione. In uno studio di Fase I, il tempo medio di sanguinamento aumentò oltre i 30 minuti con entrambi i dosaggi, rispetto al valore iniziale di circa 5 minuti. Il livello di blocco dell'80% dei recettori fu scelto come obiettivo per la dimostrazione dell'efficacia farmacologica di ReoPro; infatti, in modelli animali di stenosi coronarica grave, è stato

dimostrato che l'inibizione piastrinica associata a questo livello di blocco recettoriale previene la formazione del trombo piastrinico.

Nella maggior parte dei pazienti, si è dimostrato che la somministrazione endovenosa di ReoPro in bolo unico di 0,25 mg/Kg seguita da un'infusione continua di 10 µg/min per un periodo di 12-96 ore, ha prodotto un blocco sostenuto e di grado elevato dei recettori GPIIb/IIIa ($\geq 80\%$) e un'inibizione della funzione piastrinica (aggregazione piastrinica *ex vivo* in risposta a 20 µM di ADP inferiore al 20% del valore iniziale e tempo di sanguinamento superiore a 30 minuti) per tutta la durata dell'infusione. Risultati equivalenti sono stati ottenuti quando, in pazienti di peso fino ad 80 kg, è stata utilizzata una dose di infusione aggiustata sulla base del peso corporeo (0,125 µg/kg/min fino ad un massimo di 10 µg/min). Pazienti che hanno ricevuto un bolo di 0,25 mg/Kg, seguito dall'infusione di 5 µg/min per 24 ore hanno presentato, inizialmente, un analogo blocco dei recettori e un'analogia inibizione dell'aggregazione piastrinica, ma tale risposta non è stata mantenuta per tutto il periodo dell'infusione. Sebbene un basso livello di blocco dei recettori GPIIb/IIIa sia stato osservato per più di 10 giorni dopo l'interruzione dell'infusione, la funzione piastrinica è ritornata tipicamente alla normalità entro un periodo di 24-48 ore.

In studi clinici, ReoPro ha dimostrato notevoli capacità nel ridurre le complicanze trombotiche conseguenti ad interventi sull'albero coronarico, come l'angioplastica con palloncino, l'aterectomia e l'impianto di stent. Tali effetti sono stati osservati nelle ore immediatamente successive all'intervento e sono perdurati per 30 giorni negli studi clinici EPIC, EPILOG, EPISTENT e CAPTURE. Nello studio EPIC, in cui furono arruolati pazienti ad alto rischio di complicanze ischemiche durante o dopo intervento di angioplastica, e nei due studi interventistici in cui furono arruolati principalmente pazienti ad alto rischio di complicanze ischemiche durante o dopo intervento di angioplastica, EPILOG (36% a basso rischio e 64% ad alto rischio) e EPISTENT (27% a basso rischio e 73% ad alto rischio), la dose di infusione fu continuata per 12 ore dopo l'intervento e la riduzione dell'obiettivo combinato di morte, infarto del miocardio o di ripetizione dell'intervento di angioplastica fu mantenuta durante il periodo di follow-up: 3 anni (EPIC), 1 anno (EPILOG) e 1 anno (EPISTENT), rispettivamente. Nello studio EPIC la riduzione dell'obiettivo combinato è derivata, principalmente, dall'effetto sull'infarto del miocardio e sugli interventi di rivascularizzazione, sia urgenti che non urgenti. Negli studi EPILOG e EPISTENT, la riduzione dell'obiettivo combinato è derivata, principalmente, dall'effetto sull'infarto miocardico non-Q (identificato dagli aumenti degli enzimi cardiaci) e sugli interventi di rivascularizzazione urgenti. Nello studio CAPTURE, effettuato in pazienti con angina instabile non rispondenti alla terapia medica, ReoPro è stato somministrato come bolo seguito da infusione per 24 ore prima della procedura di angioplastica fino ad un'ora dopo il completamento della procedura. Questo regime si è dimostrato in grado di stabilizzare i pazienti prima dell'angioplastica, come risulta per esempio dalla riduzione del numero degli infarti del miocardio, e di ridurre le complicanze trombotiche fino al 30° giorno ma non a 6 mesi.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione/Eliminazione

Dopo la somministrazione di un bolo di ReoPro per via endovenosa, le concentrazioni plasmatiche di farmaco libero diminuiscono molto rapidamente, con un'emivita iniziale inferiore ai 10 minuti ed un'emivita di seconda fase di 30 minuti circa, probabilmente per il rapido instaurarsi del legame con i recettori GPIIb/IIIa piastrinici. La funzione piastrinica viene ripristinata generalmente entro 48 ore, anche se il ReoPro rimane in circolo per 15 giorni o più legato alle piastrine. La somministrazione per via endovenosa di 0,25 mg/Kg di ReoPro in bolo seguita da un'infusione continua di 10 µg/min (o un'infusione aggiustata sul peso di 0,125 µg/kg/min fino ad un massimo di 10 µg/min), determina concentrazioni plasmatiche di farmaco libero relativamente costanti durante tutto il periodo di infusione. Al termine del periodo di infusione, le concentrazioni plasmatiche di farmaco libero si riducono rapidamente nelle prime 6 ore e, successivamente, diminuiscono con un ritmo più lento.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici disponibili non rivelano rischi particolari per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili
Sodio fosfato dibasico diidrato
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Cloruro di sodio
Polisorbato 80

6.2. Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

Il prodotto in uso è stabile da un punto di vista chimico-fisico per 24 ore a temperatura ambiente (25°C).

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se il medicinale non viene usato subito, è responsabilità dell'operatore controllare che i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso del prodotto dopo diluizione non superino abitualmente le 24 ore ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C, a meno che il processo di diluizione sia stato effettuato in condizioni di asepsi controllate e validate.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Non agitare.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

ReoPro viene fornito come 5 ml di soluzione in un flaconcino di vetro borosilicato di tipo I tappato con un tappo in gomma rivestito con Teflon e sigillato con ghiera di alluminio protetta da un cappuccio di plastica in una confezione da una unità.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non agitare i flaconcini. ReoPro non contiene conservanti ed è utilizzabile una sola volta. Per le istruzioni sulla somministrazione, vedere al paragrafo 4.2.

Istruzioni per la diluizione:

1. I medicinali per uso parenterale devono essere sottoposti, prima di essere somministrati, ad un controllo visivo per escludere la presenza di particelle. Le preparazioni di ReoPro che contengono particelle opache NON devono essere usate.

2. Come per tutti i medicinali per uso parenterale, anche durante la somministrazione di ReoPro devono essere seguite le procedure di asepsi.
3. Preparazione dell'iniezione in bolo: aspirare in una siringa la quantità di ReoPro necessaria per effettuare l'iniezione in bolo. Filtrarlo attraverso un filtro sterile per siringa, non pirogenico ed a basso legame con le proteine, da 0,2 µm/0,22 µm o 5,0 µm. La somministrazione del bolo deve essere effettuata in un (1) minuto.
4. Preparazione dell'infusione endovenosa: aspirare in una siringa la quantità di ReoPro necessaria per effettuare l'infusione continua. Diluire in un appropriato contenitore con soluzione iniettabile sterile di 9 mg/mL di cloruro di sodio (0,9%) o 5% di soluzione di glucosio e somministrare mediante pompa per infusione continua alla velocità calcolata. L'infusione continua deve essere filtrata al momento della diluizione utilizzando un filtro per siringa, sterile, non pirogenico ed a basso legame con le proteine, da 0,2 µm/0,22 µm o 5,0 µm o durante la somministrazione utilizzando un filtro in linea, sterile, non pirogenico ed a basso legame con le proteine, da 0,2 µm o 0,22 µm. Al termine del periodo di infusione eliminare la quantità di prodotto non utilizzata.
5. Nessuna incompatibilità è stata osservata con i liquidi per infusione endovenosa o con medicinali cardiovascolari comunemente usati. Tuttavia, quando possibile, si raccomanda di somministrare ReoPro attraverso una via endovenosa indipendente e di non miscelarlo con altri medicinali.
6. Nessuna incompatibilità è stata dimostrata con bottiglie di vetro, sacche di PVC o dispositivi di somministrazione.
7. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Paesi Bassi

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ReoPro "2 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione" 1 flaconcino da 5 ml: AIC N° 031849019

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 Marzo 1995.

Data di ultimo rinnovo: 22 Marzo 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO