

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

ReoPro 2 mg/ml, injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

ReoPro 2 mg/ml inneholder 10 mg abciximab i 5 ml vann til injeksjonsvæsker. Abciximab er Fab fragmentet til det kimære IgG1 monoklonale antistoffet produsert fra en murin hybridomcellelinje dyrket ved kontinuerlig perfusjon.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt  
Dette legemidlet inneholder 18,4 mg natrium per hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning.

ReoPro er en fargeløs og klar væske.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

ReoPro er indisert hos voksne som et tillegg til heparin og acetylsalisylsyre ved:

- Perkutan koronar intervensjon

Forebygging av iskemiske hjertekomplikasjoner hos pasienter som skal gjennomgå perkutan koronar intervensjon (ballongangioplastikk, atrektomi og stent) (se pkt 5.1)

- Ustabil angina

Korttidsreduksjon (1 måned) i risiko for hjerteinfarkt hos pasienter med ustabil angina, som ikke responderer på full konvensjonell terapi, og hvor perkutan koronar intervensjon er berammet.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

#### Dosering

Voksne

Den anbefalte dose av ReoPro er 0,25 mg/kg i.v. gitt som bolusdose umiddelbart etterfulgt av 0,125 mikrog/kg/min (maksimum 10 mikrog/min) kontinuerlig intravenøs infusjon.

Ved stabilisering av ustabile angina pasienter, skal bolusdosen etterfulgt av infusjon startes inntil 24 timer før mulig intervensjon og avsluttes 12 timer etter inngrepet.

Ved forebygging av iskemiske hjertekomplikasjoner hos pasienter som skal gjennomgå perkutan koronar intervensjon, og som ikke allerede får ReoPro infusjon, skal bolusen administreres 10 til 60 minutter før intervensjonen etterfulgt av 12 timers infusjon.

#### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av ReoPro hos barn under 18 år er ikke fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

ReoPro er for intravenøs (i.v.) administrasjon til voksne.

ReoPro skal anvendes kun når tilfredsstillende medisinsk ekspertise og overvåking er tilgjengelig. I tillegg må det være muligheter for hematologiske undersøkelser og tilgang til blodprodukter.

For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

#### Samtidig bruk av acetylsalisylsyre og heparin

ReoPro skal brukes som et tillegg til acetylsalisylsyre og heparinbehandling.

#### *Samtidig bruk av acetylsalisylsyre*

Acetylsalisylsyre bør gis peroralt i en daglig dose på omtrent, men ikke mindre enn 300 mg, med oppstart minst 2 timer før planlagt PCI, hvis mulig.

#### *Samtidig bruk av heparin ved perkutan koronar intervensjon*

Heparin bolus forut for PTCA

Dersom pasientens aktiverte blødningstid (ACT) er mindre enn 200 sek. før start av PTCA prosedyren, gi en initial bolusdose av heparin etter arteriepunksjon på følgende måte:

ACT < 150 sekunder: gi 70 U/kg

ACT 150-199 sekunder: gi 50 U/kg

Den initiale heparin bolusdosen skal ikke overskride 7000 U.

ACT skal sjekkes minimum 2 minutter etter heparin bolusdosen. Hvis ACT er < 200 sekunder, kan det gis ytterligere en bolusdose med heparin på 20 U/kg. Er ACT fortsatt < 200 sekunder, gis ytterligere bolusdoser på 20 U/kg til ACT  $\geq$  200 sekunder.

Skulle det av kliniske årsaker være nødvendig å øke heparindosen til tross for blødningsrisikoen, bør heparindosen tilpasses vekten og ACT ikke overskride 300 sekunder.

#### *Heparin bolus under PTCA prosedyren*

Under PTCA prosedyren skal ACT sjekkes hvert 30. minutt. Hvis ACT er < 200 sekunder, kan det gis ytterligere en bolusdose med heparin på 20 U/kg. Hvis ACT fortsatt er < 200 sekunder, gis tilleggsdoser på 20 U/kg til det oppnås en ACT  $\geq$  200 sekunder. ACT skal sjekkes forut for og minimum 2 minutter etter hver heparin bolusdose.

Som et alternativ til ytterligere bolusdoser som beskrevet ovenfor, kan en kontinuerlig heparininfusjon initieres etter at man har oppnådd en ACT  $\geq$  200 sekunder med bolusdoser av heparin..

Infusjonshastigheten skal være 7 U/kg/time og fortsette under hele prosedyren.

#### *Heparin infusjon etter PTCA*

Det er sterkt anbefalt å seponere heparin umiddelbart etter fullført PTCA og å fjerne den arterielle innføringshylsen innen 6 timer. I enkelte tilfeller, hvor man ønsker en forlenget heparinterapi etter PTCA eller en senere fjerning av den arterielle hylsen, anbefales en initial heparindosering med en

infusjonshastighet på 7 U/kg/time (Se forholdsregler ved blødning: Fjerning av innføringsshylsen fra arteria femoralis). Heparin skal i alle tilfelle seponeres minst 2 timer før fjerning av innføringsshylsen fra arteria femoralis.

#### *Samtidig heparinterapi for stabilisering av ustabil angina*

Antikoagulasjon skal initieres med heparin til APTT på 60-85 sekunder er oppnådd. Heparininfusjonen skal vedlikeholdes under ReoPro infusjon. Bruk av heparin etter angioplastikk er beskrevet under Samtidig bruk av heparin ved perkutan koronar intervensjon.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller for murine monoklonale antistoffer eller for papain. Spormengder av papain fra produksjonsprosessen kan være til stede.

Fordi hemming av plateaggregeringen øker risikoen for blødning, er ReoPro kontraindisert i følgende kliniske situasjoner: aktiv innvendig blødning, forekomst av cerebrovaskulær hendelse i løpet av de siste to år, nylig (siste to måneder) intrakranial eller intraspinal kirurgi eller traume, nylig (siste to måneder) stort kirurgisk inngrep, intrakranielt neoplasme, arteriovenøs malformasjon eller aneurysme, kjent disposisjon for blødning eller alvorlig, ukontrollert hypertensjon, eksisterende trombocytopeni, vaskulitt, hypertensiv retinopati, alvorlig leversvikt.

Fordi det kun er begrensede kliniske data tilgjengelig er ReoPro kontraindisert til pasienter med alvorlig nyresvikt som er på hemodialyse (se pkt. 4.4, avsnitt om nyresykdom).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Nøye overveielse av risiko/nytte-effekten for den enkelte pasient bør foretas før man starter behandling med ReoPro. Positivt risiko/nytte-forhold har ikke blitt fastslått hos lavrisikopasienter >65 år.

#### Sporbarhet

For å bedre sporbarheten av biologiske legemidler, skal handelsnavnet og batchnummeret til det administrerte legemiddelet tydelig registreres i pasientjournalen.

#### Forholdsregler ved blødning

Administrasjon av ReoPro kan være forbundet med økning i blødningstilfeller. Disse omfatter sjelden tilfeller med fatal utgang.

#### *Potensielle blødningssteder*

Nøye overvåkning må foretas av alle potensielle blødningssteder, inkludert arterielle og venøse infusjonssteder, kateterinnføringssteder, operasjonssteder og nålepunksjonssteder.

#### *Femoral arteriepunksjon.*

ReoPro er assosiert med en økning i blødningstendens fra arteria femoralis, spesielt fra punksjonsstedet for innføringsshylsen. Følgende hensyn vedrørende punksjonsstedet skal iakttas:

- Innføring av innføringsshylse
  - Hvis mulig, bruk arteriell innføringsshylse (unngå venøs innføringsshylse).
  - Punkter bare fremre vegg av arterien eller venen for å etablere vaskulær tilgang.

- Det *advares sterkt* mot å bruke en ”through and through” teknikk for å identifisere vaskulær tilgjengelighet.
- Med innføringshylsen i arteria femoralis på plass
  - Sjekk punksjonsstedet og den distale puls på det affiserte ben hvert 15. minutt i 1 time, deretter hver time i 6 timer.
  - Strengt sengeleie gjennomføres med hodet av sengen reist  $\leq 30^\circ$ .
  - Det eller de affiserte ben holdes rett ved hjelp av laken-metoden eller forankring til underlag.
  - Smertelindring foretas om nødvendig for rygg- eller lyskesmerter.
  - Gi pasienten muntlig instruksjon om post PTCA forsiktighetsregler.
- Fjerning av innføringshylsen fra arteria femoralis
  - Heparin skal stoppes minst 2 timer før innføringshylsen fjernes fra arterien.
  - Kontrollerer APTT eller ACT før fjerning av arteriell hylse: Fjern ikke hylsen med mindre APTT er mindre eller lik 50 sekunder, eller ACT mindre eller lik 175 sekunder.
  - Bruk kompresjon på innføringsstedet i minst 30 sekunder etter at hylsen er fjernet. Bruk enten manuell kompresjon eller mekanisk kompresjon.
  - Sett på en trykkbandasje etter at hemostase er oppnådd.
- Etter fjerningen av innføringshylsen fra arteria femoralis
  - Sjekk lysken for blødning, eventuelt hematom og distal puls hvert 15. minutt den første timen inntil det er stabilt, deretter hver time i de neste 6 timene etter fjerning av hylsen.
  - Oppretthold fullstendig sengeleie med hodet reist  $\leq 30^\circ$  og det/de affiserte ben rett utstrakt i 6-8 timer etter at innføringshylsen er fjernet fra arteria femoralis, 6-8 timer etter at infusjonen av ReoPro er stoppet, eller 4 timer etter at heparininfusjonen er stoppet, avhengig av hvilken av de to som er sist.
  - Fjern trykkbandasjen før flytting av pasienten.
  - Oppretthold medisinerer for smerte og ubehag.
- Behandling av blødning/hematom oppstått på punksjonsstedet
  - Hvis det oppstår blødning i lysken med eller uten hematombildning, anbefales følgende prosedyre:
    - Senk hodet på sengen til 0 grader.
    - Bruk manuelt trykk, eventuelt en annen kompresjonsform inntil hemostase er oppnådd.
    - Ethvert hematom skal markeres og kontrolleres med hensyn på en eventuell økning.
    - Bytt trykkbandasje når nødvendig.
    - Hvis heparin gis, skal APTT bestemmes og heparindosen justeres, hvis nødvendig.
    - Oppretthold en venøs tilgang etter at hylsen er fjernet.

Dersom lyskeblødningen fortsetter, eller hematomet øker under ReoPro infusjonen, på tross av de overfornevnte forholdsregler, skal RePro infusjonen øyeblikkelig stoppes, og den arterielle innføringshylsen fjernes som forskrevet ovenfor. Etter fjerning av innføringshylsen skal intravenøs adgang opprettholdes inntil blødningen er under kontroll (se avsnitt om Normalisering av blodplatefunksjonen).

#### *Retroperitoneal blødning*

ReoPro er assosiert med en økt risiko for retroperitoneal blødning i forbindelse med femoral vaskulær punksjon. Bruken av venøs innføringshylse skal minimaliseres og bare den fremre vegg av arterie eller vene skal punkteres når man etablerer vaskulær tilgjengelighet. (Se avsnitt om Forholdsregler ved blødning, *Femoral arteriepunksjon*).

### *Pulmonal (oftest alveolær) blødning*

ReoPro har sjelden blitt forbundet med pulmonal (oftest alveolær) blødning. Dette kan vise seg ved en eller alle av følgende forhold forbundet med administrering av ReoPro: hypoksemi, alveolære infiltrater ved røntgen av brystkasse, hemoptyse eller et uventet fall i hemoglobin. Om pulmonal blødning fastslås, skal ReoPro og alle antikoagulantia samt andre antiplatemidler seponeres umiddelbart.

### *Gastrointestinal blødnings-profylakse*

For å avverge spontan GI-blødning anbefales det at pasientene er forhåndsbehandlet med H<sub>2</sub>-histaminreseptorantagonister eller flytende antacider.

Antiemetika skal gis etter behov for å avverge brekninger.

### *Generell sykepleie*

Unødvendige arterielle og venøse punksjoner, intramuskulære injeksjoner, rutinebruk av urinkateterisering, nese-tracheal intubasjon, naso-gastrisk slange og automatiske blodtrykksmålemansjetter skal unngås. Intravenøs injeksjon skal unngås på steder hvor man ikke kan komprimere, f.eks. vena subclavia eller vena jugularis. Bruk natriumklorid eller heparinflush etter blodprøvetaking. Vaskulære punksjonssteder skal noteres og overvåkes. Forsiktighet skal utvises når man fjerner bandasjer.

### *Pasientovervåkning*

Før administrasjon av ReoPro skal platetelling, ACT, protrombin-tid (PT), og APTT cephotest måles for å påvise allerede eksisterende koagulasjonsabnormaliteter. Blodplatetelling bør også foretas 2-4 timer og 24 timer etter bolusdosen. Hemoglobin- og hematokritmålinger skal foretas forut for ReoPro administrasjon, likeledes 12 timer etter ReoPro bolusinjeksjon og igjen 24 timer etter bolusinjeksjon. 12-kanals elektrokardiogram EKG skal foretas forut for bolusinjeksjonen av ReoPro og gjentas med en gang pasienten er kommet tilbake til posten fra kateteriseringslaboratoriet og 24 timer etter bolusinjeksjon av ReoPro. Blodtrykk og puls skal kontrolleres hver time de første 4 timer etter ReoPro bolusinjeksjon, deretter etter 6. 12. 18. og 24. time etter ReoPro bolusinjeksjon.

### Trombocytopeni

Trombocytopeni, inkludert alvorlig trombocytopeni, er observert ved administrasjon av ReoPro (se pkt. 4.8). I kliniske studier oppstod de fleste tilfellene av alvorlig trombocytopeni (< 50 000 celler/mikrol) innen de første 24 timer med administrasjon av ReoPro.

For å vurdere muligheten for trombocytopeni skal platetallet bestemmes forut for behandling, etter 2-4 timer og deretter 24 timer etter en bolusdose av ReoPro. Dersom en pasient får et akutt fall i platetallet, skal flere platetellinger foretas. Disse plate-prøvene skal trekkes opp i tre separate rør som inneholder henholdsvis ethylenediamine-tetraacetic acid (EDTA), citrat og heparin, for å utelukke pseudotrombocytopeni forårsaket av *in vitro* antikoagulant interaksjon. Dersom en reell trombocytopeni blir bekreftet, skal ReoPro umiddelbart stoppes og tilstanden nøye overvåkes og behandles. Blodplater telles daglig inntil platetallet normaliseres. Dersom pasientens plater faller til 60.000 celler/mikrol, skal heparin og acetylsalisylsyre stoppes. Dersom platetallet faller under 50.000 celler/mikrol, bør plateinfusjon vurderes, spesielt ved blødning og/eller dersom det er planlagte eller pågående invasive prosedyrer. Dersom pasientens platetall faller under 20.000 celler/mikrol, bør platetransfusjon foretas. Beslutningen om platetransfusjon bør baseres på individuell klinisk vurdering av pasienten.

Trombocytopeni har blitt observert med større hyppighet etter readministrering (se avsnitt om readministrasjon).

### Normalisering av blodplatefunksjonen

Dersom det forekommer alvorlig, ukontrollert blødning eller behov for akutt kirurgi skal ReoPro seponeres.

Hos de fleste pasienter vil blødningstiden normaliseres i løpet av 12 timer. Dersom blødningstiden fremdeles er forlenget og/eller det foreligger en markert hemming av platefunksjon og/eller dersom hurtig hemostase er nødvendig og/eller i tilfelle(r) hvor hemostasen ikke er adekvat gjenopprettet, bør det vurderes å søke råd hos en hematolog med erfaring i diagnostisering og behandling av blødningsforstyrrelser. Transfusjon av donor-blodplater har vist seg å gjenopprette platefunksjonen etter ReoPro administrasjon til dyr. Transfusjon med friske, tilfeldige donorplater har vært gitt empirisk for å gjenopprette platefunksjonen hos mennesker.

Når man overveier behovet for å gi en pasient transfusjon, skal pasientens intravaskulære volum bestemmes. Er pasienten hypovolemisk bør det intravaskulære volum gjenopprettes med krystalloider. Er pasienten asymptomatisk, kan normo-volemisk anemi (hb 7-10 g/dl) aksepteres. Transfusjon er ikke påkrevet med mindre pasientens allmenntilstand er blitt dårligere, eller dersom andre tegn eller symptomer utvikles. For den symptomatiske pasient (f.eks. syncope, dyspnoe, postural hypotensjon, takykardi) skal krystalloider brukes for å gjenopprette det intravaskulære volum.

Bedres ikke tilstanden, skal pasienten få overføring med pakkede, røde blodceller eller fullblod, 1 enhet av gangen til symptomene forsvinner. 1 enhet kan være tilstrekkelig.

Dersom hurtig hemostase er nødvendig, kan det gis tearpeutiske doser med plater (minimum  $5,5 \times 10^{11}$  plater). Redistribusjon av ReoPro fra endogene plateresetorer til transfunderte plater kan forekomme. En enkelt transfusjon kan være tilstrekkelig for å redusere reseptorblokkaden til 60 eller 70 %. På dette nivå gjenoprettes platefunksjonen. Gjentatte transfusjoner med plater kan bli nødvendig for å opprettholde hemostasen.

Spesielle forholdsregler ved blødning fra punksjonssted er gitt ovenfor, under avsnitt om forholdsregler ved blødning, femoral arteriepunksjon.

#### Anvendelse av trombolytika, antikoagulantia eller andre antiplatemidler

Fordi ReoPro hemmer plateaggregering, må det utvises forsiktighet når medikamentet brukes sammen med medisiner som påvirker hemostase slik som heparin eller lavmolekylære dextraner, perorale antikoagulantia, f.eks. warfarin, trombolytika og andre antiplatemidler, enn acetylsalisylsyre, slik som P2Y<sub>12</sub>-hemmere (f.eks. ticlopidin, klopido-rel, prasugrel og tikagrelor) og dipyridamol. (Se pkt. 4.5).

Data tyder på en økning av blødningsrisiko når ReoPro blir anvendt til pasienter som behandles med trombolytiske midler og med doser tilstrekkelig til å produsere en systemisk fibrinolytisk tilstand. ReoPro bør derfor anvendes med forsiktighet, og etter en nytte/risikovurdering, hos de pasienter som gjennomgår haste-angioplastikk og som har fått systemisk trombolytisk behandling. Risikoen for blødning og ICH synes høyere dess tidligere ReoPro er administrert etter anvendelsen av trombolytika (se pkt. 4.8, avsnitt om andre karsykdommer).

Dersom det er behov for akutt intervensjon for refraktære symptomer hos en pasient som får ReoPro (eller som har fått det i løpet av de siste 48 timene), er det anbefalt å prøve PTCA som første valg for å løse situasjonen. Før videre kirurgisk intervensjon, bør blødningstiden bestemmes og være 12 minutter eller mindre. Dersom PTCA og andre aktuelle prosedyrer svikter, og det angiografiske bildet tyder på at etiologien er forårsaket av trombose, kan det vurderes å administrere ekstra trombolytisk terapi intrakoronart. Hvis i det hele tatt mulig, bør en systemisk fibrinolytisk tilstand unngås.

## Hypersensitivitet

Hypersensitive reaksjoner kan forventes ved enhver administrasjon av proteinløsninger, således også med ReoPro. Adrenalin, dopamin, teofyllin, antihistaminer og kortikosteroider skal være tilgjengelige for øyeblikkelig anvendelse. Hvis symptomer på en allergisk reaksjon eller anafylaksi forekommer, skal infusjonen stoppes øyeblikkelig. Subkutan administrasjon av 0,3 - 0,5 ml adrenalin (1:1000-oppløsning), bruk av kortikosteroider, respiratorisk assistanse og andre resusciteringsmåter må være tilgjengelige.

Hypersensitivitet eller allergiske reaksjoner er sjelden sett etter behandling med ReoPro.

Anafylaktiske reaksjoner (noen ganger fatale) er rapportert svært sjeldent og kan forekomme når som helst under administrasjonen.

## Readministrasjon

Administrasjon av ReoPro kan resultere i dannelsen av humant anti-kimært antistoff (HACA) som kan føre til allergiske hypersensitivitetsreaksjoner (inkludert anafylaksi), trombocytopeni eller redusert effekt ved readministrering (se pkt. 4.8, avsnitt om readministrasjon).

Tilgjengelige opplysninger tyder på at humane antistoffer overfor andre monoklonale antistoffer ikke kryssreagerer med ReoPro.

Trombocytopeni ble observert oftere i readministrerings-studien enn i fase III-studiene med førstegangs administrering, noe som kan tyde på at readministrering kan være forbundet med økt insidens og alvorlighetsgrad av trombocytopeni (se pkt. 4.8, avsnitt om readministrasjon).

## Nyresykdom

Nytteeffekten kan være redusert hos pasienter med nyresykdom. Bruk av ReoPro til pasienter med alvorlig nyresvikt skal kun foretas etter grundig vurdering av fordeler og ulemper. Blødningsrisikoen er økt hos pasienter med alvorlig nyresykdom, og disse pasientene bør overvåkes ekstra hyppig for blødning.

Dersom det skulle oppstå en alvorlig blødning, bør platetransfusjon vurderes (se avsnitt om forholdsregler ved blødning, normalisering av blodplatefunksjonen). I tillegg bør de ekstra forholdsregler for blødning beskrevet ovenfor tas i betraktning.

ReoPro er kontraindisert til dialysepasienter (se pkt. 4.3).

## Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 18,4 mg natrium per hetteglass. Dette bør tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

ReoPro er formelt undersøkt som et tillegg til heparin og acetylsalisylsyrebehandling. Heparin kan øke forekomsten av blødning når det gis sammen med ReoPro. Begrenset erfaring ved behandling med ReoPro hos pasienter som er behandlet med trombolytika antyder en økt blødningsrisiko. Selv om det ikke har vært foretatt noen formell studie med ReoPro og andre vanlig brukte kardiovaskulære medisiner, har det ikke i kliniske undersøkelser blitt rapportert om uventede reaksjoner ved samtidig bruk av medisiner, anvendt i behandlingen av angina, myokardinfarkt eller hypertensjon, heller ikke vanlige intravenøse infusjonsvæsker. Dette inkluderer warfarin, (før og etter, men ikke under PTCA), betablokkere, kalsiumantagonister, ACE-hemmere og intravenøse og perorale nitrater.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Det er ikke kjent om abciximab kan forårsake skade på fosteret når det administreres til gravide kvinner. ReoPro skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

### Amming

Ammende mødre bør avbryte ammingen da det ikke er undersøkt om abciximab skilles ut i human melk eller melk hos dyr.

### Fertilitet

Reproduksjonsstudier i dyr er ikke foretatt med ReoPro. Det er heller ikke kjent om abciximab kan påvirke reproduksjonsevnen.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Ikke relevant.

## 4.8 Bivirkninger

### Oversikt over sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene er blødning, ryggsmertor, hypotensjon, kvalme, brystsmertor, oppkast, hodepine, bradykardi, feber, smerte på punksjonsstedet og trombocytopeni. Hjertetamponade, pulmonær (oftest alveolær) blødning og adult respiratory distress syndrome (ARDS) har blitt rapportert i sjeldne tilfeller.

### Tabell: Bivirkninger

Bivirkningene i tabell 1 er basert på erfaring fra kliniske studier og fra global bruk av abciximab etter markedsføring. Innenfor hver organsystemklasse er bivirkningene presentert etter frekvens, ved bruk av følgende grupper: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ); ikke kjent (kan ikke anslås fra tilgjengelige data).

**Tabell 1**  
**Bivirkninger i tabellform\***

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige: Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne: Anafylaktisk reaksjon, overfølsomhet/allergiske reaksjoner
Nevrologiske sykdommer	Vanlige: Hodepine
Hjertesykdommer	Vanlige: Bradykardi Sjeldne: Hjertetamponade
Karsykdommer	Vanlige: Blødning, hypotensjon, perifer ødem Mindre vanlige: Intrakraniell blødning Sjeldne: Fatal blødning



Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Sjeldne: Lungesviktsyndrom, pulmonal blødning
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige: Gastrointestinal blødning, kvalme, oppkast
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige: Ryggsmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige: Brystmerter, feber, smerte ved punksjonsstedet, abdominal smerte

\*Se pkt. 4.4

Beskrivelse av enkelte bivirkninger

### Blødning

I EPIC studien, der ikke-vektjustert, standard heparindose ble brukt, var den mest vanlige komplikasjon under ReoPro behandling blødning i løpet av de første 36 timer. Forekomsten av alvorlig blødning, liten blødning og transfusjon av blodprodukter var omtrent doblet. Hos pasienter som hadde alvorlig blødning, var 67 % av blødningene relatert til arteriepunksjonen i lysken.

Alvorlig og liten blødning defineres som:

Alvorlig blødning: Fall i hemoglobin på mer enn 5 g/dl

Liten blødning: Spontan hematuri eller hematemes, eller observert blodtap med et hemoglobinfall på > 3 g/dl eller med et fall i hemoglobin på  $\geq 4$  g/dl uten observert blodtap.

I en oppfølgende klinisk studie, EPILOG, der heparinbruken, fjerning av innføringsshylsen og retningslinjer til pleie av den femorale tilgangen beskrevet i forsiktighetsreglene i pkt. 4.4. om forholdsregler ved blødning ble fulgt, ble insidensen av alvorlig blødning ikke assosiert med CABG-kirurgi hos pasienter behandlet med ReoPro (1,1 %) ikke forskjellig fra pasienter som fikk placebo (1,1 %), og det var ingen signifikant økning av insidensen av intrakraniell blødning. Reduksjonen av alvorlig blødning sett i EPILOG-studien ble oppnådd uten redusert effekt. Tilsvarende resultater fra EPISISTENT viste insidens av alvorlig blødning ikke assosiert med CABG-kirurgi hos pasienter på ReoPro + ballongangioplastikk (0,6 %) og ReoPro + stent (0,8 %), som ikke var forskjellig fra placebo + stent (1,0 %). I CAPTURE-studien, hvor lavdose heparin doseringsregime ikke ble brukt, var forekomsten av alvorlig blødning som ikke skyldes CABG kirurgi, høyere hos pasienter i ReoPro gruppen (3,8 %) enn hos placebogruppen (1,9 %).

Selv om det foreligger en begrenset mengde data, var ikke ReoPro behandling forbundet med økt alvorlig blødning hos pasienter som fikk CABG kirurgi. Noen pasienter med forlengede blødningstider fikk plate transfusjon for å korrigere blødningstiden før kirurgi. (se pkt. 4.4, avsnitt om normalisering av blodplatefunksjonen).

### Andre karsykdommer

Kliniske studier antyder at det nåværende anbefalte vektjusterte heparinregimet er forbundet med en lavere risiko for intrakraniell blødning enn tidligere doseringsregimer (høyere dose, ikke vekt-justert). Den totale forekomst av intrakraniell blødning og slag uten blødning i alle de 4 pivotale studiene var

likeverdig, 9/3023 (0,30 %) for placebopasienter og 15/4680 (0,32 %) for pasienter behandlet med ReoPro. Forekomsten av intrakranielle blødninger var 0,10 % hos placebopasienter og 0,15 % hos ReoPro pasienter.

I GUSTO V studien ble det randomisert 16.588 pasienter med akutt myokardinfarkt til behandling med enten en kombinasjon av ReoPro + halv dose reteplase eller full dose reteplase alene. Insidensen av moderat eller alvorlig ikke-intrakraniell blødning økte hos de pasientene som fikk ReoPro + halv dose reteplase sammenlignet med de som fikk reteplase alene (henholdsvis 4,6 % versus 2,3 %).

### Trombocytopeni

Pasienter behandlet med ReoPro hadde større sannsynlighet for trombocytopeni (platetall mindre enn 100.000 celler/mikrol) sammenlignet med placebopasienter. I studiene EPILOG og EPISTENT (ReoPro og anbefalt lavdose, vektjustert heparinregime) var insidensen 2,8 %, sammenlignet med 1,1 % hos placebopasientene. Trombocytopeni har vært rapportert med høyere insidens etter readministrering (se avsnittet nedenfor om readministrasjon).

### Readministrasjon

Dannelse av humant anti-kimært antistoff (HACA) oppsto, vanligvis i små mengder hos cirka 5 % til 6 % av pasientene, etter en enkel administrasjon av ReoPro i fase III-studiene.

Readministrasjon av ReoPro til pasienter under behandling med PTCA er undersøkt i et register som inneholder 1342 behandlinger av 1286 pasienter. De fleste pasientene ble behandlet med ReoPro for andre gang mens 15 % fikk behandlingen for tredje eller etterfølgende behandlinger. Antall HACA-positive før readministreringen var 6 % og dette økte til 27 % etter readministreringen.

I en readministrerings-registerstudie av pasienter som mottok sin andre eller etterfølgende ReoPro-behandlinger, var insidensen av enhver grad av trombocytopeni 5 %, og insidensen av uttalt trombocytopeni 2 % (<20.000 celler/ $\mu$ l). Faktorer forbundet med en økt risiko for trombocytopeni var tidligere trombocytopeni under ReoPro-behandling, readministrering innen 30 dager, samt en positiv HACA-prøve før readministrering.

### **Melding av mistenkte bivirkninger**

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering.

I tilfelle det oppstår akutte allergiske reaksjoner, trombocytopeni eller ukontrollert blødning må administrering av ReoPro umiddelbart seponeres (se pkt. 4.4, avsnittene Hypersensitivitet og Trombocytopeni). Ved trombocytopeni eller ukontrollert blødning anbefales overførsel av blodplater (se pkt 4.4, avsnittet Normalisering av blodplatefunksjonen).

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, hemmere av blodplateaggregasjon, ekskl. heparin.  
ATC-kode: B01A C13.

#### Virkningsmekanisme

ReoPro er Fab fragmentet til det kimære monoklonale antistoffet 7E3. Det reagerer mot glykoprotein (GP) IIb/IIIa ( $\alpha_{IIb}\beta_3$ ) reseptoren som er lokalisert på overflaten av humane plater. ReoPro hemmer plateaggregeringen ved å forhindre binding av fibrinogen, von Willebrand faktor og andre adhesive molekyler til GPIIb-IIIa reseptorstedet på aktiverte plater. ReoPro binder seg også til vitronektin ( $\alpha_v\beta_3$ ) reseptoren på plater og endotelceller.

Vitronektinreseptoren medierer de pro-koagulerende egenskapene til plater og proliferative egenskapene til endotel- og glatte muskelceller i åreveggen. På grunn av dets affinitet til begge disse reseptorene, blokkerer ReoPro trombindannelsen som følger plateaktivering mer effektivt enn substanser som kun hemmer GPIIb/IIIa.

#### Klinisk effekt

I en fase I studie medførte intravenøs administrasjon på mennesker av enkle bolusdoser med ReoPro fra 0,15 mg/kg til 0,30 mg/kg en rask dose-avhengig hemming av platefunksjonen. Dette er målt som adenosindifosfat (ADP)-mediert trombocyttaggregasjon *ex vivo*, eller som forlenget blødningstid. Ved de to høyeste doseringer (0,25 og 0,30 mg/kg) målt 2 timer etter injeksjon, var over 80 % av GP IIb-IIIa reseptorene blokkerte og plateaggregering med 20 mikromol ADP var tilnærmet opphørt. Publiserte data har vist at platehemming på dette nivået forekom innen 10 minutter etter administrasjonen. I fase I studien økte den gjennomsnittlige blødningstid til over 30 minutter med begge doser sammenlignet med en utgangsverdi på omtrent 5 minutter. 80 % nivået for reseptorblokkade ble valgt som et mål for farmakologisk effekt, fordi dyremodeller ved alvorlig koronar stenose har vist at hemming på dette nivå forebygger trombose.

Intravenøs administrasjon til mennesker av en bolusdose på 0,25 mg/kg etterfulgt av kontinuerlig infusjon med 10 mikrog/min over 12 - 96 timer, førte til en vedvarende høy grad GPIIb-IIIa reseptor blokkade (større eller lik 80 %) og hemming av platefunksjonen (*ex vivo* plateaggregering med 20 mikromol ADP var mindre enn 20 % av utgangsverdien og blødningstiden lengre enn 30 min). Dette holdt seg uforandret under hele infusjonsforløpet hos de fleste pasientene. Tilsvarende resultater ble funnet ved bruk av vektjustert infusjonsdose (0,125 mikrog/kg/minutt, maksimum 10 mikrog/minutt) hos pasienter opp til 80 kg. Pasienter som fikk en 0,25 mg/kg bolusdose etterfulgt av en 5 mikrog/min infusjon over 24 timer, hadde tilsvarende initial reseptorblokkade, og hemming av plateaggregeringen. Responsen ble imidlertid ikke opprettholdt gjennom hele infusjonsperioden. Platefunksjonen ble normalisert i løpet av 24 - 48 timer etter infusjonsstopp, selv om en lavgradig GP IIb-IIIa reseptor blokkade vedvarer i mer enn 10 dager.

I kliniske studier, har ReoPro vist markert effekt på reduksjon i trombotiske komplikasjoner ved koronare intervensjoner som ballongangioplastikk, aterektomi og stentplassering. Disse effektene ble observert timer etter intervensjonen og vedvarte i 30 dager i EPIC, EPILOG, EPISTENT og CAPTURE studien. I EPIC - studien, hvor pasientene var høy-risiko angioplastikk pasienter, og i de to studiene som inkluderte både lav-risiko og høy-risiko angioplastikk pasienter, EPILOG (36 % lav-risiko og 64 % høy-risiko) og EPISTENT (27 % lav-risiko og 73 % høy-risiko), ble infusjonsdosen gitt i 12 timer etter prosedyren. Reduksjonen i antall dødsfall, MI eller gjentatt intervensjon vedvarte i oppfølgingsperioden på henholdsvis 3 år (EPIC), 1 år (EPILOG) og 1 år (EPISTENT). I EPIC studien skyldes reduksjonen i dødelighet primært

effekten på myokardinfarkt (MI), samt akutt og ikke-akutt revaskularisering. I EPILOG og EPISTENT-studiene skyldes reduksjonen i de sammensatte endepunktene primært effekten på non-Q-wave MI (identifisert ved stigning i myokardenzymet) samt akutt revaskularisering. I CAPTURE studien hos pasienter med ustabil angina ikke-responderende til medisinsk terapi, ble ReoPro administrert som bolus pluss infusjon og ble startet opptil 24 timer før prosedyren til 1 time etter prosedyrens slutt. Doseringsregime viste stabilisering av pasientene før angioplastikk, vist for eksempel ved reduksjon av MI. Reduksjonen i trombotiske komplikasjoner vedvarte ved 30 dager men ikke ved 6 måneder.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Distribusjon/eliminering

Etter en intravenøs bolusadministrasjon av ReoPro faller plasmakonsentrasjonen meget raskt med en initiell halveringstid på mindre enn 10 min. og en sekundær fase med halveringstid på omtrent 30 minutter. Dette skyldes sannsynligvis den raske bindingen av ReoPro til plate GPIIb-IIIa reseptorene. Som oftest gjenopprettes platefunksjonene i løpet av 48 timer, selv om ReoPro forblir i sirkulasjonen i 15 dager eller mer i en platebundet form. Intravenøs administrasjon med 0,25 mg/kg bolus dose av ReoPro etterfulgt av kontinuerlig infusjon på 10 mikrog pr min. (eller en vektjustert infusjon på 0,125 mikrog/kg/min, maksimum 10 µg/min), resulterer i relativt konstante frie plasmakonsentrasjoner under infusjonen. Etter infusjonen faller fri plasmakonsentrasjon raskt i omtrent 6 timer, deretter avtar den med en lavere hastighet.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Tilgjengelige ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Vann til injeksjonsvæsker  
Dinatriumfosfatdihydrat  
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat  
Natriumklorid  
Polysorbat 80

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

Kjemisk og fysisk stabilitet etter anbrudd har vært vist i 24 timer ved romtemperatur (25 °C).

Ut ifra en mikrobiologisk vurdering skal produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er lagringstid og lagringsbetingelser etter anbrudd brukerens ansvar, og skal normalt ikke overskride 24 timer ved 2 °C til 8 °C, forutsatt at fortynningen har vært foretatt ved kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Skal ikke ristes.

Oppbevaringsbetingelser for fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

ReoPro foreligger som 5 ml oppløsning i type I borsilikat-hetteglass med Teflonbelagt gummiplugg og aluminiumskrage beskyttet med en plastikkplugg, i pakningsstørrelser på ett hetteglass.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Hetteglassene må ikke omrystes. ReoPro inneholder ikke konserveringsmiddel og er bare til engangsbruk. For brukerinstruksjon se pkt. 4.2.

### *Bruksanvisning:*

1. Legemidler til parenteral bruk skal inspiseres med hensyn til utfelling før bruk. ReoPro-oppløsninger som inneholder synlige partikler skal ikke brukes.
2. Aseptiske rutiner skal gjennomføres ved administrasjon av ReoPro som for ethvert annet parenteralt legemiddel.
3. Tilberedning av bolusinjeksjon: Trekk den nødvendige mengde ReoPro for bolusinjeksjon opp i en sprøyte. Filtrer bolusinjeksjonen gjennom et sterilt pyrogenfritt filter med lav proteinbindingsgrad og porestørrelse 0,2/0,22 µm eller 5,0 µm. Bolusinjeksjonen skal gis over ett (1) minutt.
4. Tilberedning av intravenøs infusjon: Trekk den nødvendige mengde ReoPro for kontinuerlig infusjon opp i en sprøyte. Overfør til en egnet beholder med steril 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid- eller 5 % glukoseoppløsning. Infunderes i beregnet hastighet via en kontinuerlig infusjonspumpe. ReoPro til kontinuerlig infusjon skal filtreres *enten* ved tilsetningen av ReoPro til 9 mg/ml natriumklorid- eller 50 mg/ml glukoseoppløsning gjennom et sterilt, pyrogenfritt filter med lav proteinbindingsgrad og porestørrelse 0,2/0,22 µm eller 5,0 µm *eller* ved administreringen av infusjonsvæsken med et innkoblet, sterilt, pyrogenfritt filter med lav proteinbindingsgrad og porestørrelse 0,2 µm eller 0,22 µm. Etter endt infusjon kastes resten av oppløsningen.
5. Selv om det ikke er påvist noen utfelling med intravenøse infusjonsvæsker eller vanlige brukte kardiovaskulære legemidler, anbefales det at ReoPro blir administrert gjennom et separat intravenøst infusjonssett når dette er mulig, og ikke blandes med andre legemidler.
6. Det er ikke observert uforlikelighet med glassflasker, polyvinylkloridposer eller administrasjonssett.
7. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

07-5566

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 5. februar 2009

Dato for siste fornyelse: 22. mars 2010

**10. OPPDATERINGSDATO**

02.10.2018