

**Použití inhibitorů glykoproteinových receptorů IIb/IIIa  
u pacientů s akutním koronárním syndromem.**

*Mgr. Iva Vaňková, 2008*

## **Obsah:**

<b>1. NÁZEV PRÁCE.....</b>	<b>- 1 -</b>
<b>OBSAH: .....</b>	<b>- 2 -</b>
<b>2. ÚVOD .....</b>	<b>- 3 -</b>
<b>3. CÍL PRÁCE .....</b>	<b>- 5 -</b>
<b>4. HISTORIE, VYSVĚTLENÍ POJMU A STRUČNÝ VÝVOJ LÉČBY AKUTNÍHO KORONÁRNÍHO SYNDROMU .....</b>	<b>- 6 -</b>
<b>5. PŘEHLED SOUČASNÉ FARMAKOTERAPIE AKUTNÍHO KORONÁRNÍHO SYNDROMU .....</b>	<b>- 8 -</b>
<b>6. METODA PRÁCE .....</b>	<b>- 9 -</b>
<b>7. TABULKY - VYSVĚTLIVKY.....</b>	<b>- 10 -</b>
<b>8. ZHODNOCENÍ .....</b>	<b>- 11 -</b>
<b>9. ZÁVĚR .....</b>	<b>- 12 -</b>
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY .....</b>	<b>- 13 -</b>
<b>11. PŘÍLOHY - TABULKY .....</b>	<b>- 14 -</b>
<b>12. PŘÍLOHA – TABULKY, SHRNUJÍCÍ POROVNÁNÍ VÝSLEDKŮ OBOU LÁTEK .....</b>	<b>- 21 -</b>
<b>13. PŘÍLOHA - SPC INTEGRILIN.....</b>	<b>- 22 -</b>
<b>14. PŘÍLOHA - SPC REOPRO .....</b>	<b>- 32 -</b>

## 2. Úvod

Od roku 1768, kdy jako první lékař angličan Wiliam Heberden popsal onemocnění Anginu pectoris, včetně vysvětlení častého výskytu náhlé smrti při tomto onemocnění, uběhlo mnoho času a současné možnosti léčby se vyvíjejí obrovským tempem vždy s konečným cílem zachránit co největší počet pacientů. Předpokladem pro udržení kontinuity vývoje je avšak dokonalé pochopení možností současných. Jedině tak je možné otevřít bránu poznání budoucímu.

Dnes jsme s poznáním tak daleko, že známe dost přesně a detailně patogenezi vedoucí v manifestaci akutního koronárního syndromu. A na základě této znalosti se soustředíme na použití nových látek při terapii.

Víme, že ve většině případů je příčinou kritické zúžení některé z koronárních tepen, často prasknutí aterosklerotického plátu. Po ruptuře plátu dojde k lokální trombóze, která vzniká jako důsledek komplexních interakcí mezi lipidy plátu, endotelem, hladkými svaly cévní stěny, makrofágy a kolagenem.

V některých případech se mohou efektivně uplatnit mechanismy, zajišťující rovnováhu mezi trombotickými a trombolytickými pochody uvnitř cév, a akutní cévní léze se může spontánně upravit.

Zpravidla se ovšem vytvoří krevní sraženina, dojde k aktivaci krevních destiček, jejich adhezi a agregaci, k aktivaci koagulačních mechanismů a tvorbě trombinu, přeměně fibrinogenu na fibrin a zesílení jeho vláken. Konečným důsledkem je úplný nebo neúplný uzávěr arterie, z klinického pohledu akutní infarkt myokardu, (Q-infarkt i non-Q infarkt) nebo nestabilní angina pectoris.

S ohledem na výše popsanou patogenezi je logické a absolutně správné použití protideštičkových léků.

Tradičním přípravkem je kyselina acetylosalicylová, slavným názvem aspirin, která irreverzibilní acetylací cyklooxygenázy brání vzniku tromboxanu A<sub>2</sub>. Protideštičková účinnost aspirinu je omezena tím, že inhibuje pouze jednu z cest aktivace destiček (zprostředkovanou tromboxanem A<sub>2</sub>), nebrání aktivaci destiček adenosin-difosfátem (ADP), kolagenem nebo nízkými koncentracemi trombinu a neinhibuje ani adhezi destiček k cévní stěně. Někteří pacienti jsou k působení aspirinu rezistentní, někteří ho nesnášejí, u jiných vyvolává hemoragické komplikace v GIT.

Ticlopidin je užíván buď jako alternativa aspirinu, nebo současně s ním při prevenci trombózy po implantaci stentu. Působí jiným mechanismem než aspirin, blokuje jednak ADP zprostředkovanou agregaci trombocytů, jednak přeměnu jejich receptoru pro fibrinogen na vysoce afinitní formu. Překážkou širokého využívání ticlopidinu je riziko vzniku závažné granulocytopenie.

Klopidogrel je chemicky blízký tiklopidinu, brání ADP-zprostředkované aktivaci glykoproteinového komplexu IIb/IIIa a účinně brání agregaci trombocytů. Má méně vedlejších účinků.

Zatímco dosud uváděné protideštičkové léky působí vždy jen na jednu část komplexního mechanismu agregace destiček, antagonisté jejich povrchového receptoru IIb/IIIa pro adhezivní proteiny (fibrinogen, von Willebrandův faktor aj) s maximální účinností blokují společnou závěrečnou fázi tohoto mechanismu, a brání tak adhezi, aktivaci i agregaci trombocytů. Dosud byly vyvinuty tři typy inhibitorů glykoproteinu IIb/IIIa : monoklonální protilátky (abciximab), syntetické peptidy (eptifibatid), a syntetické látky nepeptidové povahy (tirofiban a lamifiban).

V dosud provedených klinických studiích byly antagonisté receptoru IIb/IIIa zpravidla použity v kombinaci s dalšími léky, aspirinem a heparinem. Taková komplexní léčba byla účinnější než dosavadní, když byly hodnoceny výsledky s použitím kombinovaného kritéria (úmrtí, infarkt myokardu, potřeba revaskularizace), ale samotnou mortalitu se podařilo snížit jen v některých případech a zpravidla jen při hodnocení do 30 dní. Léčba s inhibitory IIb/IIIa je neúčinnější při časném zahájení. Ale řada klinicky významných otázek zatím zůstává otevřená (optimální dávkování zajišťující maximální inhibici destiček při co nejmenším riziku krvácení, nejvhodnější délka léčby pro dosažení nejlepšího klinického efektu, způsob aplikace zaručující co nejvyšší biologickou dostupnost léku, nalezení látky s nejvyšší účinností, nejvhodnější způsob kombinace s nízkomolekulárními hepariny a dalšími léky).

### **Poděkování**

Děkuji ze srdce mým kolegům MUDr. Janě Matouškové a MUDr. Pavlu Formánkovi, kteří při každodenní obětavé a náročné práci na svých klinických odděleních, vždy dokázali najít čas pro konzultace na téma této práce.

### **3. Cíl práce**

Cílem mé práce je zaměřit se v možnostech léčby akutního koronárního syndromu na výsledky a vzájemné porovnání podávání inhibitorů glykoproteinových receptorů IIb/IIIa.

#### **4. Historie, vysvětlení pojmu a stručný vývoj léčby akutního koronárního syndromu**

Pojem akutní koronární syndrom je souhrnné označení pro některé formy nestabilní anginy pectoris, akutní fázi infarktu myokardu a náhlé smrti v důsledku akutního uzávěru věnčité tepny.

Pokroky ve studiu patofyziologie prvních fází akutního infarktu myokardu, nestabilní anginy pectoris a rozšíření koronarografického vyšetřování v akutním stadiu onemocnění ukázaly, že obě klinické jednotky mají společnou příčinu a představují jen různé okraje spektra projevů důsledků ruptury aterosklerotického plátu a vzniku koronárního trombu.

První klinickou manifestací tohoto pochodu může být i náhlá smrt. Proto začal být pro uvedené klinické jednotky používán společný název akutní koronární syndrom.

Jak již bylo v úvodu zmíněno angina pectoris byla poprvé popsána v roce 1768 v tehdejší College of physicians v Londýně. Zatím nebyla známa příčina. Tu odhalil roku 1786 lékař Jenner.

První klinický popis akutní koronární trombózy pochází od ruských lékařů Obrazcova a Stražeska 1910.

Ovšem až začátek 60.let 20.století přinesly další poznatky a změnily přístup k akutním koronárním syndromům. Byla to nepřímá srdeční masáž, umělé dýchání, defibrilace, dočasná srdeční stimulace, intravenózně podávaná antiarytmika.

Velmi rychle se podařilo snížit mortalitu na akutní infarkt myokardu. Nadále však umírala značná část nemocných doma před hospitalizací. V nemocnici začalo být vedoucí příčinou smrti selhání srdce jako pumpy v důsledku nekrózy srdečního svalu.

Proto byly hledány prostředky ke zmenšení rozsahu infarktového ložiska. Pokrokem byla trombolytická léčba. Ukázalo se, že časná reperfúze myokardu zmenší infarktové ložisko a nadále snižuje mortalitu a vznik reinfarktů (studie GISSI, použita byla streptokináza). První použití streptokinázy u akutního infarktu myokardu nastalo v roce 1958.

V roce 1983 se datuje poprvé prokázané účinnosti mechanické rekanalizace věnčité tepny pomocí supertenkého vodiče s následnou koronární angioplastikou.

V současné době se používají nové metody jako především perkutánní transluminální koronární angioplastika s implantací koronárních stentů, které se též neobejdou bez podávání řady farmak. Velmi uspokoivým výsledkem je pokles mortality u pacientů s akutním koronárním syndromem dle řady studií až na 2 %.

Za zmínku jistě stojí studie Prague a Prague 2, organizované naším předním kardiologem, profesorem Widimským, které potvrzují efekt

mechanické reperfuze i u pacientů s akutním koronárním syndromem za podmínek časového zdržení při transportu z lokálních nemocnic do specializovaných center.

Přímá koronární angioplastika je i v současnosti léčebnou metodou volby u pacientů s akutním infarktem myokardu. Česká republika je v současné době v počtu provedených PCI výkonů u pacientů s akutním koronárním syndromem na prvním místě na světě na jeden milion obyvatel.

## **5. Přehled současné farmakoterapie akutního koronárního syndromu**

### **I. přednemocniční fáze**

Zkrácení přednemocniční fáze má rozhodující vliv na osud nemocného. Lékaři prvního kontaktu mají k dispozici následující paletu léčiv a záleží na individuálním stavu pacienta a jejich rozhodnutí, které z nich použijí:

Kyselina acetylosalicylová, nitráty, betablokátory, atropin, diuretika, vasopresory, trombolytika, opiáty, clopidogrel, heparin.

### **II. nemocniční fáze**

Zde je též širší výběr léčebných možností, lékař se rozhoduje dle aktuálního vývoje stavu nemocného (zprůchodnění infarktové tepny, léčba srdečního selhání v průběhu akutního infarktu myokardu, léčba arytmií v průběhu akutního infarktu myokardu, profylaktické používání léků v akutní fázi srdečního infarktu): trombolytika, diuretika, nitráty, ACE-inhibitory, dopamin, dobutamin, betablokátory, trimecain, amiodaron, digoxin, atropin, adrenalin, bikarbonát sodný, kyselina acetylosalicylová, heparin, nízkomolekulární heparin, blokátory destičkových IIb/IIIa receptorů, ticlopidin, clopidogrel, statiny.

### **III. ambulantní fáze**

Cílem následné ambulantní fáze je snížení rizika progresu ischemické choroby srdeční. Vedle nezbytných systémových opatření (snížení váhy, úprava stravovacích návyků, zákaz kouření, kontrola diabetu a hypertenze, tělesná aktivita, psychoterapie) jsou k dispozici antiagregancia, antikoagulantia, betablokátory, ACE-inhibitory a hypolipidimika, statiny.



## **6. Metoda práce**

Celkem bylo vybráno do této rigorózní práce 50 pacientů. Do vzorku byli vybráni ti pacienti, kteří splnovali základní vstupní parametry výběru tj. preventivní podání inhibitoru glykoproteinových receptorů IIb/IIIa před či v průběhu výkonu PCI. Jednalo se o vysoce rizikové nemocné, ohrožené intrakoronární trombózou v průběhu PCI, a zařazeni byli též obtížně stabilizovatelní pacienti, kde bylo nutné předléčení před provedením PCI. O podání inhibitoru glykoproteinových receptorů IIb/IIIa během výkonu PCI rozhodoval vždy dle stavu tvorby trombů lékař katetrizátor.

Nebyl žádným způsobem ohraničen věk, ani nerozhodovalo pohlaví .

Z možností výběru inhibitorů glykoproteinových receptorů IIb/IIIa aktuálně registrovaných a též používaných v ČR se jednalo o účinné látky abciximab a eptifibatid. Abciximab zaregistrovaný pod obchodním názvem Reopro, eptifibatid zaregistrovaný pod obchodním názvem Integrilin. Další účinné látky z této skupiny tirofiban a roxifiban ( první perorální účinná látka) nejsou bohužel v České republice dostupné, takže nemohly být zařazeny do této rigorózní práce.

U sledovaných pacientů byly sebrány, porovnány a ve výsledku zhodnoceny tzv.primární konečné body:

- 1) nutnost opakovat výkon PCI do 48 hodin
- 2) úmrtí pacienta do 30 dnů
- 3) komplikované krvácení
- 4) doba hospitalizace

## 7. Tabulky - vysvětlivky

Pro každou účinnou látku zvlášť byla data zpracována pro větší přehlednost do tabulek. Tabulky jsou součástí přílohy.

### Vysvětlivky tabulek

zkratka	popis
Hb	hemoglobin, tj. červené krevní barvivo v erytrocytech. Uvolňuje kyslík a přenáší oxid uhličitý. Hb1 je hemoglobin měřený před PCI, Hb2 je hemoglobin měřený následující den.
Ht	hematokrit, tj. podíl hustoty buněčných částí krve a krevní plazmy zjišťovaný centrifugováním krve v kalibrovaných trubičkách a vyjádřený v % celkového objemu krve. Ht1 je hematokrit měřený před PCI, Ht2 je hematokrit měřený následující den po PCI.
Tr	trombocyty, krevní destičky, vznikají v kostní dřeni a mají rozhodující úlohu při srážení krve. Tr1 je hodnota měřená před PCI, Tr2 je hodnota měřená následující den po PCI.
APTT	aktivovaný parciální tromboplastinový test, slouží k vyjádření vnitřní koagulační kaskády. Je to základní test srážení krve a používá se též k monitorování heparinové antikoagulační terapie. APPT1 je měřeno před PCI, APPT2 je měřeno následující den
Quick	protrombinový čas. Quick 1 je měřeno před PCI, Quick2 je měřeno následující den.
PCI	z angličtiny percutaneous coronary intervention

### Referenční rozmezí hodnot:

zkratka	pohlaví	Hodnota
Hb	muži	133-170g/l
Hb	ženy	115-148g/l
Ht	muži	0,4-0,5 arb. jednotek
Ht	ženy	0,35-0,45 arb. jednotek
Tr	muži	130-350g/l
Tr	ženy	130-350g/l
APTT	muži	0,8-1,2 ratio
APTT	ženy	0,8-1,2 ratio
Quick	muži	0,8-1,2 INR
Quick	ženy	0,8-1,2 INR

## **8. Zhodnocení**

Hodnocení prvního konečného bodu nutnost opakovat výkon PCI je velmi jednoznačné. U obou účinných látek u žádného z pacientů nebyl PCI výkon opakován. Obě účinné látky měly u všech pacientů zcela dostačující antiagregační efekt, zvolené dávky těchto látek i současně podávaného heparinu byly optimální.

Hodnocení druhého konečného bodu úmrtí pacienta je též velmi jednoznačné. V souvislosti s podáním inhibitorů glykoproteinových receptorů IIb/IIIa v průběhu PCI výkonu nedošlo u žádného ze sledovaných pacientů do 30 dnů k úmrtí.

Hodnocení třetího konečného bodu komplikované krvácení je poněkud složitější. K zásadním život ohrožujícím krvácením nedošlo, nicméně pravděpodobně obě účinné látky ovlivňují krevní obraz, tak jak je možno porovnat naměřené laboratorní hodnoty hemoglobinu, hematokritu, trombocytů, APTT a Quick. Jednoznačná interpretace je však obtížná, protože vždy byl podán současně heparin, jak při PCI výkonu, tak v některých případech již během transportu rychlou záchrannou službou. Stejně tak se nedá vyloučit ani podání dalších látek např. clopidogrelu či kyseliny acetylosalicylové, které by též ovlivnily naměřené laboratorní hodnoty. V dokumentaci nebyla u žádného ze sledovaných pacientů zaznamenána žádná krvácení do urologického a gynekologického systému, žádná krvácení v tříslech v místě zavedení katetru, žádná intracerebrální krvácení s projevy cévní mozkové příhody.

Hodnocení čtvrtého konečného bodu potvrzuje srovnatelnost obou účinných látek v souvislosti se sledováním doby hospitalizace. U obou je průměrný počet dní hospitalizace pacientů obdobný.

## **9. Závěr**

Výsledky ukazují, že kvalita obou účinných látek je obdobná, žádná z nich nemá při vzájemném srovnání výraznější výhodu či nedostatek v běžném praktickém použití, při podávání v indikovaných případech speciálně u vysoce rizikových pacientů, ohrožených intrakoronární trombózou v průběhu PCI.

Zároveň i tyto výsledky potvrzují, byť není vzorek respondentů dostatečně početný, že skutečně podávání inhibitorů glykoproteinových receptorů IIb/IIIa snižuje výskyt ischemických komplikací při výkonech PCI.

### **Seznam použité literatury**

- 1) Jiří Vítovec, Jindřich Špinar. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. Avicenum 2000
- 2) Jan Vojáček. Akutní koronární syndromy. Avicenum 1998
- 3) Jan Vojáček. Inhibitory destičkových IIb/IIIa receptorů – nové možnosti u intervenční léčby nemocných s akutními koronárními syndromy. JAMA-CS 1998.
- 4) SPC Integrilin. SÚKL. 1999
- 5) SPC Reopro.SÚKL. 1998
- 6) The PURSUIT Trial Investigators, E. Topol(chair). Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes.The New England Journal of Medicine.1998.
- 7) Pierluigi Tricoci, Eric D. Peterson. Timing of Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Use and Outcomes Among patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing percutaneous Coronary Intervention. Elsevier 2007.
- 8) Mauro Maioli, Francesco Bellandi, Mario Leoncini. Randomized Early Versus Late Abciximab in Acute Myocardial Infarction Treated With primary Coronary Intervention. Journal of the American College of Cardiology, 2007, 49:1517.
- 9) The ESPRIT Trial Investigators, Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation, randomised, placebo-controlled trial. Lancet, 2007, 356, 2037-44.
- 10) Kevin P. Bliden, Joseph diChiara,Udaya S.Tantry. Increased Risk in Patients With High Platelet Aggregation receiving Chronic Clopidogrel Therapy Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. Journal of the American College of Cardiology, 2007, Vol.49,No.6.

## **11. Přílohy - tabulky**

## Integrilin – laboratorní hodnoty krevního obrazu, naměřené před výkonem PCI

<i>pacient</i>	<i>Integrilin (ml)</i>	<i>Heparin (ml)</i>	<i>Hb 1 (g/l)</i>	<i>Ht 1 (arb.jedn)</i>	<i>Tr 1 (g/l)</i>	<i>APPT 1 (ratio)</i>	<i>Quick 1 (INR)</i>
1XY sip	5,8	1,2	148	0,44	225	2,18	1,1
2XX los	7,5	ne	114	0,34	173	2,22	1,15
3XY mik	7,6	1,2	133	0,39	308	1,98	1,04
4XY nos	6,4	1	143	0,42	298	2,52	1,01
5XY dus	7,6	1,6	145	0,43	221	2,21	1,12
6XY jel	7,6	1,2	131	0,38	246	1,1	0,98
7XX ple	7,2	0,6	111	0,34	376	1,01	0,98
8XY kly	6,8 + 13,5	1,4	139	0,4	265	1,97	0,99
9XY mas	7,2	0,8	146	0,41	134	1,02	1,94
10XX kos	7,2	0,6	92	0,3	360	2,6	1,14
11XY nyk	7,6	0,4	154	0,45	278	2,11	1,11
12XY dra	8,1	0,4	150	0,45	242	3,12	1,04
13XYjan	7,2	1	152	0,43	198	2,5	1,06
14XY dra	7,2	ne	152	0,44	258	3,25	1,13
15XY ben	10	0,3	162	0,47	276	0,94	1,03
16XY for	9	0,4	150	0,43	242	1,41	1,07
17XY hrb	8	0,6	176	0,49	226	3,22	1,19
18XY hno	3,5	0,4	178	0,51	228	3,3	1,21
19XY cip	8	0,3	152	0,45	259	3,21	1,02
20XY pro	8,1	0,5	151	0,44	257	3,25	1,01
21XY has	12	0,3	126	0,38	345	2,54	1,08
22XY mor	7,2	0,5	122	0,36	325	2,52	1,09
23XX pri	6,1 + 4	1,4	94	0,28	392	1,03	1,13
24XY liv	7,2	0,5	141	0,4	367	3,04	1,1
25XY str	8,5	0,3	145	0,36	325	2,22	1,13

## Integrilin - laboratorní hodnoty krevního obrazu, naměřené po výkonum PCI

<i>pacient</i>	<i>integrilin (ml)</i>	<i>heparin (ml)</i>	<i>Hb 2 (g/l)</i>	<i>Ht 2 (arb.jedn)</i>	<i>Tr 2 (g/l)</i>	<i>APTT 2 (ratio)</i>	<i>Quick 2 (INR)</i>
1XY sip	5,8	1,2	140	0,41	200	.1,28	1,06
2XX los	7,5	ne	.107	.0,31	156	0,96	1,07
3XY mik	7,6	1,2	.113	.0,34	169	.2,41	.1,63
4XY nos	6,4	1	149	0,46	288	0,91	0,91
5XY dus	7,6	1,6	139	0,39	195	0,98	1,06
6XY jel	7,6	1,2	122	0,36	274	.1,21	1,01
7XX ple	7,2	0,6	.107	0,31	325	.1,56	.1,25
8XY kly	6,8 + 13,5	1,4	.112	0,35	251	.1,95	.1,64
9XY mas	7,2	0,8	141	0,38	125	1,2	.1,98
10XX kos	7,2	0,6	.96	.0,29	367	1	1,05
11XY nyk	7,6	0,4	136	0,39	265	.2,15	1,15
12XY dra	8,1	0,4	139	0,39	194	0,96	0,96
13XYjan	7,2	1	130	0,38	212	.1,96	0,98
14XY dra	7,2	ne	155	0,47	201	1,03	1
15XY ben	10	0,3	133	0,39	278	.2,97	.1,25
16XY for	9	0,4	144	0,43	255	0,82	1,06
17XY hrb	8	0,6	139	0,39	199	.1,22	1,01
18XY hno	3,5	0,4	141	0,41	201	.1,24	1,02
19XY cip	8	0,3	158	0,49	222	1,13	0,94
20XY pro	8,1	0,5	156	0,46	218	1,11	0,92
21XY has	12	0,3	118	0,35	251	.2,21	1,01
22XY mor	7,2	0,5	116	.0,34	249	.2,11	1,01
23XX pri	6,1 + 4	1,4	.107	.0,33	432	1,2	0,96
24XY liv	7,2	0,5	140	0,41	329	.2,98	0,98
25XY str	8,5	0,3	138	.0,34	298	.2,1	0,96



## Integrilin – primární konečné body

<i>pacient</i>	<i>integrilin (ml)</i>	<i>heparin (ml)</i>	<i>RECURENCE</i>	<i>EXITUS</i>	<i>HOSPITAL.DNY</i>
1XY sip	5,8	1,2	NE	NE	3
2XX los	7,5	ne	NE	NE	5
3XY mik	7,6	1,2	NE	NE	9
4XY nos	6,4	1	NE	NE	6
5XY dus	7,6	1,6	NE	NE	12
6XY jel	7,6	1,2	NE	NE	10
7XX ple	7,2	0,6	NE	NE	18
8XY kly	6,8 + 13,5	1,4	NE	NE	4
9XY mas	7,2	0,8	NE	NE	5
10XX kos	7,2	0,6	NE	NE	3
11XY nyk	7,6	0,4	NE	NE	7
12XY dra	8,1	0,4	NE	NE	11
13XYjan	7,2	1	NE	NE	5
14XY dra	7,2	ne	NE	NE	6
15XY ben	10	0,3	NE	NE	4
16XY for	9	0,4	NE	NE	7
17XY hrb	8	0,6	NE	NE	5
18XY hno	3,5	0,4	NE	NE	3
19XY cip	8	0,3	NE	NE	5
20XY pro	8,1	0,5	NE	NE	12
21XY has	12	0,3	NE	NE	11
22XY mor	7,2	0,5	NE	NE	6
23XX pri	6,1 + 4	1,4	NE	NE	3
24XY liv	7,2	0,5	NE	NE	5
25XY str	8,5	0,3	NE	NE	5

## Reopro - laboratorní hodnoty krevního obrazu, naměřené před výkonem PCI

pacient	reopro (ml)	heparin (ml)	Hb 1 (g/l)	Ht 1 (arb.jedn)	Tr 1 (g/l)	APPT 1 (ratio)	Quick 1 (INR)
1XX jel	8,9	1	135	0,37	246	1,1	0,99
2XX pri	10	1,6	124	0,37	365	1,02	1,27
3XY lon	10	1	136	0,38	245	1,11	0,98
4XY tyr	10	0,8	147	0,43	202	0,96	0,12
5XY tet	9	1	147	0,44	217	1,21	0,99
6XY kru	10	1,6	108	0,33	242	0,99	1,01
7XX sit	9	1	142	0,42	193	3,74	1,25
8XX boh	8,9	1	130	0,39	171	0,87	0,93
9XX sef	10	0,8	140	0,38	247	1,2	1,01
10XY hal	10	1,6	122	0,39	221	1,02	1,01
11XX mar	9	1,2	139	0,41	255	1,12	1,05
12XY seb	8,8	0,8	145	0,45	262	2,25	1,06
13XX lis	9	0,8	139	0,38	246	1,1	0,99
14XY les	8,8	1	141	0,39	287	1,1	1,2
15XX sil	10	1	112	0,45	325	0,96	0,99
16XX bes	9	1	142	0,39	245	0,97	0,98
17XX tus	10	1,2	145	0,38	246	1,1	1,01
18 XX lej	10	0,8	125	0,39	195	1,02	0,98
19XX pes	9	0,8	121	0,43	225	1,98	0,99
20XX sej	10	1,2	145	0,37	235	1,1	1,05
21XY kol	10	1,4	141	0,38	195	1,1	0,98
22XX nas	9	1,1	136	0,36	257	0,97	0,98
23XY pog	10	0,8	142	0,37	282	1,11	0,97
24XX lah	9	1	137	0,41	195	1,2	0,12
25XY pol	10	1,6	140	0,43	328	1,2	1,27

## Reopro - laboratorní hodnoty krevního obrazu, naměřené po výkonu PCI

pacient	reopro (ml)	heparin (ml)	Hb 2 (g/l)	Ht 2 (arb.jedn)	Tr 2 (g/l)	APPT 2 (ratio)	Quick 2 (INR)
1XX jel	8,9	1	122	0,36	327	0,98	0,95
2XX pri	10	1,6	122	0,36	286	1,08	0,98
3XY lon	10	1	125	0,35	311	0,98	0,96
4XY tyr	10	0,8	131	0,39	225	0,94	0,1
5XY tet	9	1	138	0,41	229	1	0,94
6XY kru	10	1,6	92	0,28	299	1,2	0,95
7XX sit	9	1	127	0,38	183	3,25	1,05
8XX boh	8,9	1	120	0,34	145	0,96	0,91
9XX sef	10	0,8	125	0,39	329	1,01	0,99
10XY hal	10	1,6	118	0,32	325	0,97	0,94
11XX mar	9	1,2	131	0,39	335	1,25	0,96
12XY seb	8,8	0,8	130	0,38	275	1,78	1,1
13XX lis	9	0,8	124	0,33	225	0,97	1,2
14XY les	8,8	1	126	0,36	264	1,3	1,35
15XX sil	10	1	110	0,4	315	1,2	1,1
16XX bes	9	1	118	0,34	210	1,1	0,99
17XX tus	10	1,2	132	0,38	215	1,2	1,2
18 XX lej	10	0,8	118	0,39	190	1,56	0,99
19XX pes	9	0,8	110	0,35	230	2,25	1,25
20XX sej	10	1,2	121	0,39	202	1,2	0,97
21XY kol	10	1,4	118	0,4	250	1,3	1,3
22XX nas	9	1,1	125	0,35	190	1,01	0,99
23XY pog	10	0,8	139	0,36	245	1,3	1,1
24XX lah	9	1	110	0,37	180	0,98	1,2
25XY pol	10	1,6	121	0,33	295	1,11	0,96

## Reopro – primární konečné body

pacient	reopro (ml)	heparin (ml)	RECURENCE	EXITUS	HOSPITAL.DNY
1XX jel	8,9	1	NE	NE	3
2XX pri	10	1,6	NE	NE	5
3XY lon	10	1	NE	NE	9
4XY tyr	10	0,8	NE	NE	5
5XY tet	9	1	NE	NE	15
6XY kru	10	1,6	NE	NE	6
7XX sit	9	1	NE	NE	7
8XX boh	8,9	1	NE	NE	12
9XX sef	10	0,8	NE	NE	6
10XY hal	10	1,6	NE	NE	3
11XX mar	9	1,2	NE	NE	3
12XY seb	8,8	0,8	NE	NE	4
13XX lis	9	0,8	NE	NE	7
14XY les	8,8	1	NE	NE	8
15XX sil	10	1	NE	NE	5
16XX bes	9	1	NE	NE	6
17XX tus	10	1,2	NE	NE	10
18 XX lej	10	0,8	NE	NE	5
19XX pes	9	0,8	NE	NE	4
20XX sej	10	1,2	NE	NE	11
21XY kol	10	1,4	NE	NE	4
22XX nas	9	1,1	NE	NE	5
23XY pog	10	0,8	NE	NE	8
24XX lah	9	1	NE	NE	5
25XY pol	10	1,6	NE	NE	10

## 12. Příloha – tabulky, shrnující porovnání výsledků obou látek

	odchylky Hb2		odchylky Ht2		odchylky Tr2	
	počet pacientů	procent	počet pacientů	procent	počet pacientů	procent
Integrilin	6 pacientů	24%	6 pacientů	24%	0 pacientů	0%
Reopro	4 pacienti	16%	4 pacienti	16%	0 pacientů	0%

	odchylky APTT2		odchylky Quick2	
	počet pacientů	procent	počet pacientů	procent
Integrilin	9 pacientů	36%	5 pacientů	20%
Reopro	5 pacientů	20%	4 pacienti	16%

	průměrná doba hospitalizace	počet úmrtí do 30 dnů	počet rekurence PCI
Integrilin	6,8 dne	0 pacientů	0 pacientů
Reopro	6,64 dne	0 pacientů	0 pacientů

## 13. Příloha - SPC Integrilin

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU  
INTEGRILIN 0,75 mg/ml  
infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ  
INTEGRILIN obsahuje eptifibatidum 0,75 mg/ml.  
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA  
Infuzní roztok.  
Čirý, bezbarvý roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1. Terapeutické indikace

INTEGRILIN je indikován pro použití s kyselinou acetylsalicylovou a nefrakcionovaným heparinem.

INTEGRILIN je indikován k prevenci časného infarktu myokardu u pacientů s nestabilní anginou pectoris nebo s non-Q infarktem myokardu s poslední epizodou bolesti na hrudi, která se vyskytla během posledních 24 hodin a s EKG změnami a/nebo zvýšením srdečních enzymů.

Léčba přípravkem INTEGRILIN bude pravděpodobně nejvíce přínosná pro pacienty, u kterých je vysoké riziko vývoje infarktu myokardu během prvních 3-4 dní po začátku symptomů akutní anginy pectoris včetně např. těch pacientů, kteří pravděpodobně podstoupí časnou PTCA (Perkutánní transluminální koronární angioplastika) (viz bod 5.1.).

#### 4.2. Dávkování a způsob podání

Tento přípravek je určen pouze pro použití v nemocničních zařízeních, kde by měl být podáván odborným lékařem, který má zkušenosti s léčbou akutních koronárních syndromů.

INTEGRILIN infuzní roztok může být podáván pouze spolu s přípravkem INTEGRILIN injekční roztok.

Dospělí ( $\geq 18$  let) s nestabilní anginou pectoris nebo s non-Q infarktem myokardu  
Doporučená dávka je 180 mikrogramů/kg ve formě intravenózního bolusu, podaná co nejdříve po stanovení diagnózy, a poté následovaná kontinuální infúzí v dávce 2,0 mikrogramů/kg/min, podávanou až 72 hodin do zahájení rekonstrukčního výkonu na koronárních tepnách (CABG) nebo do propuštění z nemocnice (podle toho, které z těchto kritérií je splněno dříve). Pokud je během podávání eptifibatidu třeba provést perkutánní koronární intervenci (PCI), pokračuje se podáváním infúze po dobu 20-24 hodin po jejím provedení, a to v celkovém maximálním trvání terapie 96 hodin.

#### Náhlá příhoda nebo semi-elektivní chirurgický výkon

Pokud je u nemocného v průběhu léčby eptifibatidem nutno provést akutní nebo urgentní rekonstrukční chirurgický výkon, přerušete neprodleně infúzi. Pokud je nutný semi-elektivní rekonstrukční chirurgický výkon, ukončete infúzi eptifibatidu ve vhodnou dobu tak, aby se mohla normalizovat funkce trombocytů.

#### Snížená jaterní funkce

Zkušenosti s léčbou pacientů, u nichž je snížena jaterní funkce, jsou jen velmi omezené. Nemocným se zhoršenou jaterní funkcí, která může ovlivnit koagulaci, je proto nutno podávat lék se zvýšenou opatností (viz bod 4.3., protrombinový čas).

#### Snížená renální funkce

U pacientů se středně těžkým renálním poškozením (clearance kreatininu  $\geq 30$  -  $< 50$  ml/min) by měla být podána intravenózní bolusová dávka 180 mikrogramů/kg následovaná kontinuální infúzí v dávce 1,0 mikrogram/kg/min po celou dobu léčby.

Zkušenosti u pacientů s těžším renálním selháním jsou omezené (viz bod 4.3).

#### Podávání dětským pacientům

Podávání dětem a dospívajícím do 18 let se vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

#### 4.3. Kontraindikace

INTEGRILIN se nesmí užívat k léčbě pacientů s:

- hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku;

- známkami gastrointestinálního krvácení, silným urogenitálním krvácením nebo jiným typem aktivního abnormálního krvácení v období 30 dnů před zahájením léčby;
- cévní mozkovou příhodou v období 30 dnů před zahájením léčby nebo hemoragickou cévní mozkovou příhodou v anamnéze;
- známou anamnézou intrakraniálního onemocnění (neoplazma, arteriovenózní malformace, aneurysma);
- větším chirurgickým výkonem nebo vážným úrazem v uplynulých 6 týdnech;
- hemoragickou diatézou v anamnéze;
- trombocytopenií ( $< 100\ 000$  buněk/mm<sup>3</sup>);
- protrombinovým časem  $> 1,2$  násobek kontrolních hodnot nebo mezinárodní normalizovaný poměr (INR)  $\geq 2,0$ ;
- těžkou hypertenzí (sTK  $> 200$  mm Hg nebo dTK  $> 110$  mm Hg při antihypertenzní léčbě);
- těžkým renálním poškozením (clearance kreatininu  $< 30$  ml/min) nebo dialyzovaných pacientů;
- klinicky významným poškozením jater;
- současným nebo plánovaným podáváním dalšího parenterálního inhibitoru GP IIb/IIIa.

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

##### Krvácení

INTEGRILIN je antitrombotikum, které působí prostřednictvím inhibice agregace trombocytů; vzhledem k tomu je třeba léčené pacienty v průběhu léčby pečlivě sledovat pro známky krvácení (viz bod 4.8). U žen, starších pacientů a pacientů s nízkou tělesnou hmotností může být zvýšené riziko krvácení. Tyto pacienti je nutné z hlediska krvácení pečlivě monitorovat.

Ke krvácení dochází nejčastěji u pacientů podstupujících perkutánní arteriální intervenční výkony, a to v přístupových místech. Proto je nutno pečlivě sledovat všechna potenciální místa krvácení, tzn. místa zavedení katetru; místa napíchnutí tepny, žíly nebo místa vpichu jehly; místa řezu; gastrointestinální a urogenitální oblast. Ostatní potenciální místa krvácení, jako je centrální a periferní nervový systém a retroperitoneální místa je nutné též pečlivě sledovat.

Protože INTEGRILIN inhibuje agregaci trombocytů, je nutná opatrnost, když se používá s ostatními léčivými, která ovlivňují hemostázu, včetně ticlopidinu, klopidogrelu, trombolitik, orálních antikoagulancií, roztoků dextransu (viz 6.2), adenosinu, sulfinpyrazonu, prostacyklinu, nesteroidních protizánětlivých léčiv nebo dipyridamolu (viz bod 4.5).

Žádné zkušenosti nejsou se současným podáváním přípravku INTEGRILIN a nízkomolekulárních heparinů.

Zkušenosti s léčbou přípravkem INTEGRILIN u pacientů, pro které je obvykle indikována trombolytická terapie (např. akutní transmuralní infarkt myokardu s novými patologickými Q-vlnami nebo elevací úseků ST, nebo blokádu levého raménka na EKG) jsou omezené. Proto se za těchto okolností nedoporučuje užívání přípravku INTEGRILIN.

Infúzi přípravku INTEGRILIN je nutné okamžitě zastavit v případech, kdy je nutná trombolytická terapie nebo pokud se musí pacient podrobit naléhavému CABG operačnímu zákroku nebo jeho stav vyžaduje intraaortální balónkovou pumpu.

Jestliže nastane vážné krvácení, které není kontrolovatelné tlakem, je nutné okamžitě zastavit infúzi přípravku INTEGRILIN a nefrakcionovaného heparinu, který je podáván současně.

##### Arteriální procedury

Během léčby eptifibatidem nastává signifikantní zvýšení četnosti krvácení, hlavně v oblasti femorální artérie, kde je zavedeno pouzdro katétru. Je třeba dbát na to, aby byla napíchnutá jen přední stěna femorální artérie. Arteriální pouzdro může být odstraněno, když se koagulace vrátí k normálu, např. když aktivovaný čas srážlivosti (ACT) je menší než 180 sekund (obvykle za 2-6 hod po vysazení heparinu). Po odstranění zaváděcího pouzdra musí být hemostáza zajištěna pečlivou kontrolou.

##### Trombocytopenie

INTEGRILIN inhibuje agregaci trombocytů, avšak s největší pravděpodobností neovlivňuje jejich životaschopnost. Incidence trombocytopenie v klinických studiích byla nízká, a obdobná ve skupině léčené eptifibatidem a ve skupině placebové. Při podávání eptifibatidu byla pozorována trombocytopenie, včetně akutní hluboké trombocytopenie (viz bod 4.8). Počet trombocytů by měl být monitorován před léčbou, během 6 hodin podávání a pak nejméně jednou denně během léčby a okamžitě při klinických známkách tendence neočekávaného krvácení. Jestliže se u pacienta vyskytne prokázaný pokles trombocytů na  $< 100\ 000$ /mm<sup>3</sup>, je třeba přerušit podávání přípravku INTEGRILIN a nefrakcionovaného heparinu a pacienta přiměřeně monitorovat a léčit. Rozhodnutí o transfúzi trombocytů by mělo být na základě individuálního klinického posouzení. Nejsou dostupné informace o používání přípravku INTEGRILIN u pacientů s předešlou trombocytopenií, způsobenou jiným

parenterálním GP IIb/IIIa inhibítorem, a proto musí být tito pacienti pečlivě monitorováni, jak je uvedeno výše.

#### Podávání heparinu

Pokud nejsou přítomny kontraindikace (jako např. trombocytopenie v souvislosti s užíváním heparinu v anamnéze), doporučuje se podávání heparinu.

UA/NQMI: U pacientů s tělesnou hmotností  $\geq 70$  kg se doporučuje podat heparin v dávce 5000 jednotek ve formě bolusu, s následnou konstantní intravenózní infúzí v dávce 1000 jednotek/hodinu. U nemocných s tělesnou hmotností  $< 70$  kg se doporučuje podat heparin v dávce 60 jednotek/kg jako bolus, a poté pokračovat infúzí v dávce 12 jednotek/kg/hod. V průběhu léčby je nutno monitorovat aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), aby byl udržován v rozmezí 50-70 sekund, při aPTT vyšším než 70 sekund může vzrůstat riziko krvácení.

Pokud je třeba provést perkutánní koronární intervenci (PCI) u pacientů s UA/NQMI, je nutno monitorovat hodnoty aktivovaného času srážlivosti (ACT) a udržovat je v rozmezí 300-350 sekund. Pokud tato hodnota překročí 300 sekund, musí se přerušit podávání heparinu a lze je zahájit opět až poté, kdy tato hodnota klesne pod 300 sekund.

#### Monitorování laboratorních hodnot

Před infúzí přípravku INTEGRILIN se doporučuje provést tyto laboratorní testy pro identifikaci preexistujících poruch hemostázy: protrombinový čas (PT) a aPTT, sérový kreatinin, počet trombocytů a hladiny hemoglobinu a hematokritu. Hemoglobin, hematokrit a počet trombocytů se monitorují během 6 hodin po začátku léčby a nejméně jedenkrát denně při pokračování léčby (nebo častěji, jestliže se vyskytne zřetelný pokles). Jestliže počet trombocytů klesne pod 100000/mm<sup>3</sup>, je třeba dalšího stanovení pro vyloučení pseudotrombocytopenie. Přerušit se podávání nefrakcionovaného heparinu. U pacientů, podstupujících PCI je třeba měřit také aktivovaný čas srážlivosti (ACT). Krvácivost u pacientů musí být monitorována a pokud je to nutné, musí být v případě potřeby léčena (viz bod 4.9.).

#### Imunogenicita

V izolovaných případech u pacientů ještě neléčených nebo ve vzácných případech u pacientů opětovně léčených eptifibatidem byla pozorována imunogenní reakce nebo vznik protilátek proti eptifibatidu. Jen omezené informace jsou o opakovaném podávání přípravku INTEGRILIN. Při opakované léčbě přípravkem INTEGRILIN se neočekává žádné snížení terapeutické odpovědi.

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

Nebylo prokázáno, že by INTEGRILIN při současném podání s warfarinem a dipyridamolem zvyšoval riziko závažného či mírného krvácení. U pacientů léčených přípravkem INTEGRILIN, u nichž byl protrombinový čas (PT)  $> 14,5$  sekund a kteří byli současně léčeni warfarinem, nebylo zaznamenáno vyšší riziko krvácivých komplikací.

S podáváním přípravku INTEGRILIN pacientům léčeným trombolitiky jsou dosud jen omezené zkušenosti. O tom, že by eptifibatid zvyšoval riziko závažného či mírného krvácení v souvislosti s podáním tkáňového aktivátoru plasminogenu u pacientů léčených PCI nebo s akutním infarktem myokardu, nepřinesly dosud provedené studie konzistentní důkazy; nicméně ve studii provedené u pacientů s akutním infarktem myokardu se riziko krvácení po podání eptifibatidu současně se streptokinázou zvýšilo.

Ve studii zahrnující 181 pacientů s akutním infarktem myokardu byl eptifibatid podáván (v dávkovacím režimu bolus v dávce 180 mikrogramů/kg s následující infúzí 2 mikrogramů/kg/min po dobu 72 hod.) současně se streptokinázou (1,5 mil. m.j. po 60 min.). Při nejvyšší sledované rychlosti infúze (1,3 mikrogramů/kg/min a 2,0 mikrogramů/kg/min), bylo podání eptifibatidu spojeno se vzrůstem incidence krvácení a transfúzí ve srovnání s incidencí při podávání samotné streptokinázy.

#### 4.6. Těhotenství a kojení

Adekvátní údaje o podávání eptifibatidu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech jsou nedostatečné z hlediska posouzení účinků na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. INTEGRILIN by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Není dosud známo, zda je eptifibatid vylučován do mateřského mléka. Proto se v průběhu léčby doporučuje přerušit kojení.

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

Není relevantní, neboť INTEGRILIN je určen pro hospitalizované pacienty.

#### 4.8. Nežádoucí účinky



Většina nežádoucích účinků, které se projevují u pacientů léčených eptifibatidem, souvisí s krvácivými komplikacemi nebo s kardiovaskulárními příhodami, které jsou u těchto nemocných poměrně časté.

Při doporučené terapeutické dávce, jak byla podávána ve studii PURSUIT zahrnující celkem 11 000 pacientů, bylo nejčastějším nežádoucím účinkem během léčby eptifibatidem krvácení. Podávání eptifibatidu je spojeno se zvýšením závažného i mírného krvácení, (klasifikovaného dle kritérií studijní skupiny trombolýzy u infarktu myokardu (TIMI)).

#### Krvácení

Mírné krvácení bylo velmi častou (>1/10) komplikací spojenou s podáváním eptifibatidu (13,1% ve skupině léčené eptifibatidem, ve srovnání s 7,6% ve skupině placebové). Za mírné krvácení byly považovány spontánní zjevná hematurie, spontánní hemateméza, zjevné krvácení s poklesem hemoglobinu o více než 3 g/dl, nebo krevní ztráty s poklesem hemoglobinu o více než 4 g/dl při nepozorovatelném místě krvácení. Krvácení bylo častější u pacientů léčených současně heparinem při podstoupení PCI, když ACT převýšilo 350 sekund (viz bod 4.4, podávání heparinu).

Závažné krvácení bylo také velmi často (>1/10) pozorováno častěji u nemocných léčených eptifibatidem (10,8%) než u pacientů placebové skupiny (9,3%). Závažné krvácení bylo definováno buď jako intrakraniální hemoragie nebo pokles koncentrace hemoglobinu o více než 5 g/dl (viz tabulka 1).

Incidence závažných, život ohrožujících krvácivých komplikací byla častá (>1/100, <1/10); 1,9% ve skupině léčené eptifibatidem a 1,1% ve skupině placebové. Podávání eptifibatidu vedlo k mírnému vzestupu potřeby krevní transfúze (11,8% versus 9,3% ve skupině placebové).

V podskupině pacientů, kteří podstoupili PCI, bylo závažné krvácení pozorováno často u 9,7% pacientů léčených eptifibatidem ve srovnání se 4,6% pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

#### Ostatní nežádoucí účinky

Závažné, jiné než krvácivé nežádoucí účinky se v téže studii vyskytovaly podobně často ve skupině léčené eptifibatidem i ve skupině placebové.

Často (>1/100, <1/10) uváděnými nežádoucími účinky (pozorovanými u  $\geq$  2% pacientů v obou skupinách) ve studii PURSUIT byly příhody související se základním onemocněním, jako je fibrilace síní, hypotenze, městnavé srdeční selhání, srdeční zástava a šok.

Nežádoucí účinky hlášené v průběhu 30 dnů od začátku léčby přípravkem INTEGRILIN ve studii PURSUIT jsou uvedeny níže, v tabulce 1. Pacienti s nestabilní anginou/non-Q infarktem myokardu (NQM) (studie PURSUIT) dostávali i.v. bolus v dávce 180 mikrogramů/kg následně s infúzí 2,0 mikrogramů/kg/min po 72 hod. (96 hod. jestliže podstoupili PCI).

V následující tabulce jsou v každé skupině četností nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Hlášené nežádoucí účinky ve studii PURSUIT za 30 dnů\*

Velmi časté (>1/10), Časté (>1/100, <1/10), Méně časté (>1/1000, <1/100), Vzácné (>1/10000, <1/1000), Velmi vzácné (<1/10000)

Nežádoucí účinek	Placebo (N=4 696)	Eptifibatid (N=4 679)
Poruchy krve a lymfatického systému		
Velmi časté		
Závažné krvácení	9,3%	10,8%
-----		
Typ nebo místo závažného krvácení:		
Přístup do femorální artérie	1,3	2,7
Ve vztahu k CABG	6,7	6,5
Urogenitální	0,3	0,8
Gastrointestinální	0,4	1,5
Retroperitoneální	0,04	0,2
Orální/orofaryngeální	0,2	1,6
Pokles hemoglobinu/hematokritu	1,5	1,4
Intrakraniální	0,06	0,1
-----		
Velmi časté		
Mírné krvácení	7,6%	13,1%
-----		
Typ nebo místo mírného krvácení:		

Přístup do femorální artérie	1,3	3,3
Ve vztahu k CABG	2,7	2,8
Urogenitální	1,6	3,9
Gastrointestinální	0,8	2,8
Orální/orofaryngeální	0,3	3,0
Pokles hemoglobinu/hematokritu	1,4	1,4
<hr/>		
Méně časté		
Trombocytopenie	<0,1	0,2
<hr/>		
Velmi časté		
Jiný nežádoucí účinek bez krvácení	18,7%	19,0%
<hr/>		
Srdeční poruchy		
Časté		
Srdeční zástava	2,7	2,3
Ventrikulární fibrilace	1,4	1,3
Ventrikulární tachykardie	1,1	1,1
<hr/>		
Městnavé srdeční selhání	5,5	5,1
<hr/>		
Atrioventrikulární blok	1,3	1,5
Síňová fibrilace	6,4	6,3
<hr/>		
Cévní poruchy		
Časté		
Šok	2,5	2,6
Hypotenze	6,2	6,9
Flebitida	1,5	1,4
<hr/>		
Poruchy nervového systému		
Méně časté		
Cerebrální ischemie	0,5	0,4

\*Příčinná souvislost nebyla prokázána pro všechny nežádoucí účinky

Tabulka 2 (níže) popisuje incidenci krvácení podle TIMI kritérií při invazivních srdečních výkonech v PURSUIT studii:

Tabulka 2. Krvácení (TIMI kritéria) při výkonech v PURSUIT studii

	Závažné		Mírné	
	Placebo n%	Eptifibatid n%	Placebo n%	Eptifibatid n%
Pacienti	4577	4604	4577	4604
Celková incidence krvácení	425 (9,3%)	498 (10,8%)	347 (7,6%)	604 (13,1%)
Rozdělení dle výkonů:				
CABG	375 (8,2%)	377 (8,2%)	157 (3,4%)	156 (3,4%)
Angioplastika bez CABG	27 (0,6%)	64 (1,4%)	102 (2,2%)	197 (4,3%)
Angiografie bez angioplastiky nebo CABG	11 (0,2%)	29 (0,6%)	36 (0,8%)	102 (2,2%)
Jen medikamentózní léčba	12 (0,3%)	28 (0,6%)	52 (1,1%)	149 (3,2%)

Uvedené hodnoty jsou na základě celkového počtu pacientů, u nichž byla klasifikace podle TIMI kritérií provedena.

Nejčastější komplikace krvácení byly spojeny s invazivními srdečními výkony (vztahující se k CABG nebo k přístupovému místu na femorální artérii). Závažné krvácení nebylo časté v PURSUIT studii u velké většiny pacientů, kteří nepodstoupili CABG během 30 dní od zařazení.

Hlášené nežádoucí účinky ve studii ESPRIT jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3. Nežádoucí účinky ve studii ESPRIT\*

Velmi časté (>1/10), Časté (>1/100, <1/10), Méně časté (>1/1000, <1/100), Vzácné (>1/10000, <1/1000), Velmi vzácné (<1/10000)

Nežádoucí účinek	Placebo	Eptifibatid
------------------	---------	-------------

	(N=1024)	(N=1040)
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>		
<b>Časté</b>		
Závažné krvácení	(4) 0,4%	(13) 1,3%
<b>Typ nebo umístění závažného krvácení:</b>		
Přístup do femorální tepny	0,1	0,8
Urogenitální	0,0	0,1
Retroperitoneální	0,0	0,3
Intrakraniální	0,1	0,2
Hematemeze	0,0	0,1
Hematurie	0,0	0,1
Ostatní	0,2	0,4
<b>Časté</b>		
Mírné krvácení	(18) 1,8%	(29) 2,8%
<b>Typ nebo lokalizace mírného krvácení:</b>		
Přístup do femorální tepny	0,9	1,0
Gastrointestinální	0,2	0,1
Hematemeze	0,4	0,6
Hematurie	0,9	1,4
Ostatní	0,2	0,5
<b>Méně časté</b>		
Trombocytopenie	0,0	0,2
<b>Časté</b>		
Jiný nežádoucí účinek bez krvácení	(35) 3,4%	(34) 3,3%
<b>Srdeční poruchy</b>		
<b>Méně časté</b>		
Srdeční zástava	0,4	0,3
Ventrikulární fibrilace	0,0	0,1
Ventrikulární tachykardie	0,1	0,1
Srdeční selhání	0,5	0,0
Atrioventrikulární blok	0,1	0,0
Síňová fibrilace	0,3	0,3
<b>Cévní poruchy</b>		
Hypotenze	0,2	0,0
<b>Poruchy nervového systému</b>		
<b>Méně časté</b>		
Cerebrální ischemie	0,1	0,2

\*Příčinná souvislost nebyla pro všechny nežádoucí účinky určena. Krvácivé stavy byly hlášeny do 48 hodin a nekrvácivé stavy byly hlášeny do 30 dnů.

#### Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

##### Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi vzácné: fatální krvácení (většina byla spojena s poruchami centrálního a periferního nervového systému; cerebrální nebo intrakraniální hemoragie); plicní hemoragie, akutní hluboká trombocytopenie, hematom, anemie.

##### Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: anafylaktické reakce.

##### Poruchy kůže a podkoží

Velmi vzácné: vyrážka, potíže v místě aplikace, jako je kopřivka.

##### Laboratorní hodnoty

Změny, k nimž dochází v průběhu léčby eptifibatidem, vyplývají z jeho známé farmakologické aktivity, tzn. inhibice agregace trombocytů. Vzhledem k tomu jsou časté a předpokládané především změny

laboratorních parametrů souvisejících s krvácením (např. doby krvácivosti). V hodnotách jaterních testů (SGOT/AST, SGPT/ALT, bilirubinu, alkalické fosfatázy) a ukazatelích renálních funkcí (sérovém kreatininu, dusíku močoviny v plazmě) nebyly mezi pacienty léčenými eptifibatidem a pacienty placebové skupiny žádné nápadné rozdíly.

#### 4.9. Předávkování

Zkušenosti s předávkováním eptifibatidem v humánní medicíně jsou mimořádně malé. Nebyly pozorovány žádné známky závažných nežádoucích účinků spojených s náhodným podáním nadměrně velké dávky ve formě bolusu, příliš rychlou infúzí nebo nadměrnou kumulací léku při dlouhodobém podávání. Ve studii PURSUIT bylo zaznamenáno devět pacientů, kterým byly ve formě bolusu a/nebo infúze podány dávky více než dvakrát vyšší než jaké byly specifikovány v protokolu, nebo u nichž bylo investigátorem identifikováno předávkování. U žádného z těchto pacientů nebylo zaznamenáno silnější krvácení; ačkoliv u jednoho nemocného, u něhož byl proveden rekonstrukční výkon na koronárních tepnách (aortokoronární bypas), bylo pozorováno středně silné krvácení. U žádného nemocného nedošlo k intrakraniálnímu krvácení.

Předávkování eptifibatidem může potenciálně vést ke krvácivým komplikacím. Vzhledem k jeho krátkému eliminačnímu poločasu a rychlé clearance lze však aktivitu eptifibatidu rychle zastavit přerušením infúze. Ačkoliv je eptifibatid dialyzovatelný, potřeba dialýzy je nepravděpodobná.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotika (inhibitory agregability trombocytů s výjimkou heparinu).  
ATC kód: B01AC16

Eptifibatid, syntetický cyklický heptapeptid obsahující šest aminokyselin, včetně jednoho rezidua amidocysteinu a jednoho rezidua merkaptopropionylu (desaminocysteinylu), je inhibitorem agregace trombocytů, patří do skupiny RGD (arginin-glycin-aspartát)-mimetik.

Eptifibatid vede k reverzibilní inhibici agregace trombocytů tím, že brání vazbě fibrinogenu, von Willebrandova faktoru a ostatních adhezivních ligandů na glykoproteinové receptory (GP) IIb/IIIa.

Inhibice agregace trombocytů eptifibatidem závisí na velikosti dávky a na dosažené koncentraci, jak bylo prokázáno pomocí ex vivo agregace destiček za užití adenosindifosfátu (ADP) a ostatních agonistů navozujících agregaci destiček. Účinek eptifibatidu byl zaznamenán okamžitě po intravenózním podání dávky 180 mikrogramů/kg ve formě bolusu. Pokud následovala kontinuální infúze v dávce 2,0 mikrogramů/kg/min, bylo při fyziologických koncentracích kalcia dosaženo vyšší než osmdesátiprocentní inhibice ex vivo agregace trombocytů, navozené ADP, u více než 80% pacientů.

Inhibice agregace trombocytů byla rychle reverzibilní; k návratu destičkových funkcí směrem k výchozí hodnotě (> 50% agregace destiček) dochází již za 4 hodiny po přerušení infúze v dávce 2 mikrogramů/kg/min. Měření ex vivo agregace destiček navozené ADP při fyziologických koncentracích kalcia (antikoagulace D-fenylalanyl-L-prolyl-L-arginin chlormetyl ketonem - PPACK) u pacientů s nestabilní anginou pectoris a non-Q infarktem myokardu ukazují inhibici, závislou na velikosti koncentrace, při IC<sub>50</sub> (50% inhibiční koncentrace) ve výši přibližně 550 ng/ml a při IC<sub>80</sub> (80% inhibiční koncentrace) ve výši přibližně 1100 ng/ml.

#### Studie PURSUIT

Pivovní klinickou studií pro nestabilní anginu (UA)/non-Q infarkt myokardu (NQMI) byla studie PURSUIT. Tato studie probíhala ve 726 centrech, 27 zemích, byla dvojitě zaslepená, randomizovaná, kontrolovaná placebem a účastnilo se jí 10 948 pacientů s UA nebo NQMI. Do studie byli zařazeni jen pacienti, kteří měli srdeční ischemii v klidu ( $\geq$  10 minut) v průběhu posledních 24 hod a u nichž byly dále zaznamenány:

- buď změny v úseku ST: ST deprese > 0,5 mm méně než 30 minut nebo přetrvávající ST elevace > 0,5 mm nevyžadující reperfuční terapii nebo trombolytickou léčbu, inverze T-vlny (> 1 mm);
- nebo zvýšení CK-MB.

Pacienti byli randomizováni buď do větve dostávající placebo, eptifibatid 180 mikrogramů/kg bolus s následnou infúzí 2,0 mikrogramů/kg/min (180/2,0) nebo eptifibatid 180 mikrogramů/kg bolus s následnou infúzí 1,3 mikrogramů/kg/min (180/1,3).

Infúze pokračovala až do propuštění z nemocnice, do doby přemostění koronární artérie štěpem (CABG) nebo až po dobu 72 hodin podle toho, co nastalo první. Jestliže byla provedena PCI, infúze eptifibatidu pokračovala po dobu 24 hodin po výkonu, s celkovou maximální délkou trvání infúze do 96 hodin.

Větev s dávkováním 180/1,3 byla zastavena na základě interim analýzy, jak bylo předem stanoveno v protokolu, když obě skupiny s aktivní léčbou měly podobnou incidenci krvácení.

Pacienti byli léčeni podle obvyklých standardů v místě provádění studie; proto se frekvence angiografie, PCI a CABG výrazně liší podle míst a zemí. U 13% pacientů ve studii PURSUIT byla provedena PCI během infúze eptifibatidu, z nichž přibližně 50% dostalo intrakoronární stenty; 87% bylo léčeno medikamentózně (bez PCI během infúze eptifibatidu).

Veliká většina pacientů dostávala kyselinu acetylsalicylovou (75-325 mg jednou denně). Nefrakcionovaný heparin byl podáván intravenózně nebo subkutánně, podle úsudku lékaře, nejčastěji jako intravenózní bolus v dávce 5 000 jednotek s následnou infúzí 1 000 jednotek/hod. Byla doporučena cílová hodnota aPTT 50-70 sekund. Celkem u 1 250 pacientů byla během 72 hodin po randomizaci provedena PCI. V těchto případech dostávali pacienti intravenózně nefrakcionovaný heparin k udržení aktivovaného času srážení (ACT) v hodnotách 300-350 sekund.

Primárním výsledným ukazatelem studie byl výskyt úmrtí z jakýchkoliv příčin nebo nový infarkt myokardu (MI) (vyhodnoceno zaslepenou Komisí pro klinické události - CEC) v průběhu 30 dnů randomizace. Kompenzační MI byla definována též jako asymptomatická se zvýšením enzymu CK-MB nebo novou Q vlnou.

Ve srovnání s placebem, eptifibatid v dávkování 180/2,0 signifikantně redukuje incidenci primárních ukazatelů (tabulka 4): zabránil se přibližně 15 případům na 1000 léčených pacientů:

Tabulka 4

Incidence úmrtí/CEC stanovených infarktů myokardu (populace "Treated as Randomised")

Čas	Placebo	eptifibatid	p-hodnoty
30 dnů	743/4697 (15,8%)	667/4680 (14,3%)	0,034a

a: Pearsonův chi-square test pro rozdíl mezi placebem a eptifibatidem.

Výsledky primárních hodnocených ukazatelů byly v zásadě úměrné incidenci výskytu infarktu myokardu. Redukce incidence základních výsledných ukazatelů u pacientů léčených eptifibatidem nastala brzy v průběhu léčby (72-96 hod.) a tato redukce se udržela během 6 měsíců, bez signifikantního vlivu na mortalitu.

Léčba eptifibatidem je pravděpodobně nejvíce přínosná pro ty pacienty, u kterých je vysoké riziko vývoje infarktu myokardu během prvních 3-4 dnů po začátku akutní angíny pectoris.

Podle epidemiologických nálezů je vysoká incidence kardiiovaskulárních případů spojena s určitými indikátory, jako jsou např.:

- věk;
- zvýšená srdeční frekvence nebo krevní tlak;
- trvalí nebo opakující se ischemické srdeční bolesti;
- zřetelné EKG změny (týkající se zejména změny úseku ST);
- zvýšené srdeční enzymy nebo markery (jako CK-MB, troponiny) a
- srdeční selhání.

#### Studie ESPRIT

Studie ESPRIT (Zvýšená suprese destičkového receptoru IIb/IIIa v důsledku terapie eptifibatidem) byla dvojitě slepá, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie (n=2 064) pro neurgentní PCI s implantací koronárních stentů.

Všem pacientům byla poskytována standardní péče a randomizovaně byli rozděleni do dvou skupin - první dostávala placebo, druhá eptifibatid (2 dávky 180 mikrogramů/kg ve formě bolusu a kontinuální infúze až do propuštění z nemocničního ošetřování nebo po dobu maximálně 18-24 hodin).

První bolusová dávka a infúzní aplikace byly zahajovány současně, bezprostředně před vlastní PCI, další dávka ve formě bolusu pak byla aplikována za deset minut po první. Infúze byla podávána rychlostí 2,0 mikrogramů/kg/min u pacientů se sérovou koncentrací kreatininu  $\leq$  175 mikromol/l, nebo 1,0 mikrogramů/kg/min u nemocných se sérovou koncentrací kreatininu v rozmezí  $>$  175-350 mikromol/l.

V rámci studie, kde byl podáván eptifibatid, dostávali prakticky všichni pacienti rovněž aspirin (99,7%) a 98,1% bylo léčeno rovněž thienopyridinem (klopidogrelem v 95,4% a ticlopidinem ve 2,7%). V den, kdy měla být provedena PCI, před katetrizací, byl 53,2% pacientům podán thienopyridin (klopidogrel 52,7%, ticlopidin 0,5%), a to většinou ve formě nárazové dávky (300 mg nebo více). Placebová skupina byla srovnatelná (aspirin 99,7%, klopidogrel 95,9%, ticlopidin 2,6%).

Ve studii ESPRIT bylo během PCI použito zjednodušeného schématu podávání heparinu, spočívajícího v podání počáteční dávky 60 jednotek/kg ve formě bolusu, s cílovým ACT (aktivovaným koagulačním časem) v rozmezí 200-300 sekund. Primárním hodnotícím ukazatelem studie byl kombinovaný parametr, který tvořily počet úmrtí (D), MI, nutných urgentních revaskularizací cílových cév (UTVR) a nutnosti akutní antitrombotické záchranné léčby pomocí inhibitoru glykoproteinových destičkových receptorů GP IIb/IIIa (RT) během 48 hodin od randomizace.

MI byl pro účely studie definován pomocí laboratorního kritéria koncentrace enzymů CK-MB. Pro tuto diagnózu bylo nutné, aby v průběhu 24 hodin po indexové proceduře PCI byly minimálně dvě naměřené hodnoty CK-MB  $\geq$  3krát vyšší než horní hranice normálu; vzhledem k tomu nebyla nutná validizace komisí (CEC). Výskyt MI bylo možno nahlásit i po schválení zprávy investigátora studie příslušnou komisí CEC.

Analýza podle primárního hodnotícího ukazatele [čtyřnásobný parametr složený z počtu úmrtí, MI, nutných urgentních revaskularizací cílových cév (UTVR) a trombolytického bail-out (TBO) během 48 hodin] prokázala, že ve skupině léčené eptifibatidem došlo k relativnímu poklesu o 37% a k absolutnímu poklesu o 3,9% (6,6% versus 10,5%;  $p = 0,0015$ ). Tyto výsledky ve vztahu k primárnímu hodnotícímu ukazateli byly důsledkem především významného poklesu incidence enzymaticky prokázанého MI, identifikovaného pomocí časného zvýšení srdečních enzymů po PCI (80 z 92 MI v placebové skupině versus 47 z 56 MI ve skupině léčené eptifibatidem). Klinická relevance tohoto typu enzymatického průkazu MI je ovšem zatím kontroverzní.

Obdobných výsledků bylo dosaženo i ve vztahu ke dvěma sekundárním hodnotícím ukazatelům studie hodnoceným po 30 dnech: prvním byl kombinovaný parametr počtu úmrtí, MI a UTVR, druhým pak robustnější kombinace počtu úmrtí a MI.

Pokles incidence uvedených příhod u pacientů léčených eptifibatidem se projevil v časně fázi léčby. Při dalším sledování, až po dobu 1 roku, nebyl pozorován žádný opětovný vzestup.

#### Prodloužení krvácivosti

Podávání eptifibatidu intravenózně v bolusu nebo infúzi způsobuje až pětinasobné prodloužení doby krvácení. Toto prodloužení je po přerušení infúze rychle reverzibilní, doba krvácení se vrací k normálu přibližně po 6 (2-8) hodinách. Eptifibatid nemá měřitelný efekt na protrombinový čas (PT) nebo na aktivovaný tromboplastinový čas (aPTT), pokud se podává samostatně.

#### 5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Eptifibatid má lineární, na dávce proporcionálně závislou farmakokinetiku při bolusových dávkách v rozpětí 90-250 mikrogramů/kg a při infúzích podávaných rychlostí 0,5-3,0 mikrogramů/kg/min. Ustálené rovnovážné plazmatické koncentrace eptifibatidu se u pacientů s ischemickou chorobou srdeční při infúzi podávané rychlostí 2,0 mikrogramů/kg/min pohybují v rozmezí 1,5-2,2 mikrogramů/ml. Těchto plazmatických koncentrací se dosahuje rychle, pokud je před zahájením infúze podán INTEGRILIN v dávce 180 mikrogramů/kg ve formě bolusu. Přibližně 25% eptifibatidu je vázáno na plazmatické bílkoviny. U stejné populace činí poločas eliminace přibližně 2,5 hodiny, plazmatická clearance je 55-80 ml/kg/hod a distribuční objem cca 185-260 ml/kg. Renální exkrece odpovídá u zdravých osob přibližně 50% celkové tělesné clearance; přibližně 50% odbouraného množství je vyloučeno nezměněné. U pacientů se středně těžkou až těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu  $< 50$  ml/min) je clearance eptifibatidu snížena přibližně o 50% a plazmatické hladiny v ustáleném stavu jsou přibližně dvojnásobné.

Formální studie farmakokinetických interakcí nebyly provedeny. Nicméně, v populačních farmakokinetických studiích nebyly zaznamenány farmakokinetické interakce mezi eptifibatidem a následujícími současně podávanými látkami: amlodipin, atenolol, atropin, kaptopril, cefazolin, diazepam, digoxin, diltiazem, difenhydramin, enalapril, fentanyl, furosemid, heparin, lidokain, lisinopril, metoprolol, midazolam, morfin, nitráty, nifedipin a warfarin.

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

Toxikologické studie provedené s eptifibatidem zahrnují studie s jednorázovým i opakovaným podáním u potkanů, králíků a primátů, reprodukční studie provedené u potkanů a králíků, in vitro a in vivo studie genotoxicity, a studie iritability, hypersenzitivity a antigenicity. Nebyly zaznamenány žádné toxické účinky, které by byly u léku s tímto farmakologickým profilem neočekávané a zjištěné nálezy předpověděly klinickou zkušenost, kde hlavním nežádoucím účinkem byly krvácivé stavy. Nebyla pozorována žádná genotoxicita v důsledku podávání eptifibatidu.

V teratologických studiích se podával eptifibatid kontinuální intravenózní infúzí březím potkanům v celkové denní dávce do 72 mg/kg/den (asi čtyřnásobek doporučeného maxima denní dávky u lidí, počítáno na povrch těla) a březím králíkům v celkové denní dávce do 36 mg/kg/den (asi čtyřnásobek doporučeného maxima denní dávky u lidí, počítáno na povrch těla). Tyto studie neprokázaly poruchy

těhotenství nebo poškození plodu vlivem eptifibatidu. Reprodukční studie u zvířecích druhů, kde eptifibatid má podobnou farmakologickou aktivitu jako u lidí, však nebyly provedeny. Výsledky těchto studií nemohou tedy vyhodnotit toxický vliv eptifibatidu na reprodukční funkci (viz bod 4.6).

Karcinogenní potenciál eptifibatidu nebyl hodnocen v dlouhodobých studiích.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1. Seznam pomocných látek

Monohydrát kyseliny citronové, hydroxid, sodný, voda na injekci.

### 6.2. Inkompatibility

INTEGRILIN není kompatibilní s furosemidem.

Z důvodů absence studií kompatibility nesmí být INTEGRILIN mísen s jinými léčivými přípravky, s výjimkou těch, které jsou uvedeny v 6.6.

### 6.3. Doba použitelnosti

3 roky.

### 6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2-8 st. C). Uchovávejte v originální krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### 6.5. Druh obalu a velikost balení

Skleněná injekční lahvička o objemu 100 ml Typ I, uzavřená zátkou z bromobutylové pryže a aluminiovou pertlí.

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

Z testů fyzikální a chemické kompatibility vyplývá, že INTEGRILIN může být aplikován touž intravenózní linkou spolu s monohydrátem atropinu-sulfátu, dobutaminem, heparinem, lidocainem, meperidinem, metoprololem, midazolamem, morfinem, nitroglycerinem, tkáňovým aktivátorem plasminogenu nebo verapamilem. INTEGRILIN je kompatibilní s 0,9% roztokem chloridu sodného na infúzi a 5% dextrózou v Normosolu R, a to v přítomnosti i nepřítomnosti chloridu draselného.

Před použitím zkontrolujte obsah injekční lahvičky. Nepoužívejte lék, pokud obsahuje viditelné částice nebo pokud je neobvykle zbarven. Během podávání není nutné, aby byl roztok přípravku INTEGRILIN chráněn před světlem. Po otevření veškerý nepoužitý materiál znehodnoťte.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glaxo Group Ltd  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Velká Británie

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/99/109/001

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu>.

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

1.7.1999/1.7.2004

## **14. Příloha - SPC Reopro**

### **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

#### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

ReoPro

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

Léčivá látka - Abciximabum 10 mg v 5 ml

#### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Injekční roztok.

Popis přípravku: čirá, bezbarvá tekutina

#### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

##### **4.1 Terapeutické indikace**

ReoPro je indikován jako přídavný 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, atereotomie, umístění stentu).

##### 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.

##### Dospělí:

Doporučená dávka ReoPro je 0,25 mg/kg ve formě iniciálního i.v. bolusu s následnou kontinuální 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 předléčeni infuzí ReoPro, by měl být bolus podán 10 až 60 minut před intervencí s následnou 12-ti hodinovou infuzí přípravku.



Způsob podání:

1. Parenterálně podávané léky by měly být před použitím vždy vizuálně zkontrolovány na přítomnost pevných částic. Přípravek ReoPro obsahující viditelné částice NESMÍ být podán.
2. Roztok ReoPro obsahuje proteiny a je proto nezbytné, stejně jako u jakýchkoli jiných proteinových roztoků, předpokládat možnost vzniku hypersenzitivní reakce. Kvůli této možnosti je třeba mít připraveny k okamžitému podání adrenalin, dopamin, theofylin 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.
3. Stejně jako u ostatních parenterálních léků musí být při podání ReoPro dodržovány aseptické zásady.
4. Bolusová injekce: požadované množství přípravku ReoPro natáhněte do injekční stříkačky. Používá se sterilní, apyrogenní injekční filtr s nízkou vazebnou kapacitou pro bílkoviny - 0,20/0,22  $\mu\text{m}$  nebo 5,0  $\mu\text{m}$ . Bolus by měl být podán během jedné (1) minuty.
5. Kontinuální infuze : požadované množství ReoPro natáhněte do injekční stříkačky, naředte potřebným množstvím sterilního fyziologického roztoku nebo roztoku 5% glukózy a aplikujte stanovenou rychlostí infuzní pumpou. Kontinuální infuze se podává přes sterilní, apyrogenní injekční filtr s nízkou vazebnou kapacitou pro bílkoviny - 0,20/0,22  $\mu\text{m}$  nebo 5,0  $\mu\text{m}$  nebo přes sériově zapojený sterilní apyrogenní filtr s nízkou vazebnou kapacitou pro bílkoviny - 0,20 nebo 0,22  $\mu\text{m}$ . Nespotřebované množství přípravku po ukončení infuze odstraňte.
6. Přestože nebyly zjištěny inkompatibility s intravenózními infuzními roztoky nebo s běžně používanými kardiovaskulárními léky, doporučuje se podávat ReoPro pokud možno zvláštním vstupem a nemísit jej s ostatními léky.
7. Nebyly pozorovány inkompatibility se skleněnými láhvemi, vaky z polyvinylchloridu nebo aplikačními sety

#### 4.3 Kontraindikace

ReoPro nesmí být podáván pacientům se známou hypersensitivitou na abciximab či jakoukoliv součást přípravku a nebo na myší monoklonální protilátky.

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

akutní vnitřní krvácení, cévní mozková příhoda prodělaná v posledních dvou letech, nedávný (poslední dva měsíce) intrakraniální nebo intraspinální chirurgický zákrok či úraz, nedávný (poslední dva měsíce) 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 hemodializovaných pacientů (viz bod 4.4).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní 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.

Požadavky na vybavení a zajištění léčby:

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.

Současná léčba kyselinou acetylsalicylovou a heparinem:

ReoPro je používán jako doplněk k této léčbě.

##### *Kyselina acetylsalicylová*

Kyselina acetylsalicylová se podává perorálně v jedné denní dávce přibližně 300mg.

##### *Heparin*

#### 1. Perkutánní intervenční zákroky

*Podání heparinu před PTCA* (PTCA=perkutánní transluminální koronární angioplastika)

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 iniciální 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  $\geq$  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.

##### *Heparin 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  $\geq$  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 zahájíme po iniciální dávce heparinu a dosažení ACT  $\geq$  200 sekund.

#### *Heparin 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.

## 2. Stabilizace 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 (1. Perkutánní intervenční zákroky).

### **Prevence krvácení:**

#### *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
- 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  $\leq$  30 stupňů
- dolní končetinu/y se zavaděčem je nutno udržovat nataženou, případně jí i fixovat (popruhy, prostěradlem)
- bolesti zad či třísla tlumte dle potřeby

poučte ústně pacienta o zásadách péče po zákroku

#### *Odstranění arteriálního zavaděče*

- podávání heparinu ukončete nejméně 2 hodiny před odstraněním zavaděče
- před vytažením zavaděče zkontrolujte APTT a 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 tříslo 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 nejpозději.
- odstraňte tlakový obvaz dříve než pacient začne chodit pokračujte v analgezií dle potřeby

#### *Postup při krvácení nebo hematoma 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
- případný hematoma pečlivě sledujte
- 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 ukončena a arteriální zavaděč odstraněn podle výše uvedených zásad. Žilní vstup ponecháváme *in situ* i po odstranění arteriálního zavaděče až do zástavy krvácení (viz. Předávkování, *Závažné krvácení*).

#### *Místa možného 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.

#### *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 jakýkoliv 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 vstupů, intramuskulárních injekcí, rutinnímu zavádění močových katetrů a žaludečních sond, nasotracheální intubaci a automatickému měření neinvazivního tlaku manžetou. K žilním vstupům není vhodné využívat nestlačitelná místa ( v. subclavia nebo v. jugularis). Při odebírání 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 bolusu přípravku

#### *Obnovení funkce krevních destiček*

Trombocytární funkce po podávání ReoPro byly ve studiích na zvířatech obnoveny po transfúzi dárcovských destiček, u lidí je empiricky podáván čerstvý randomizovaný trombocytární náplav. V případě závažného krvácení či urgentního chirurgického zákroku je nutno podávání ReoPro okamžitě přerušit.

U většiny pacientů dojde do 12 hodin k normalizaci času krvácivosti. V případe, 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.

Jestliže je zapotřebí rychlé zastavení krvácení, mohou být podány terapeutické dávky krevních destiček (nejméně  $5,5 \times 10^{11}$ ). Potom může dojít k uvolnění ReoPro z endogenních receptorů trombocytů. I jediná transfuze trombocytů tak může zredukovat blokádu receptorů na 60 až 70%, kdy se již vrací trombocytární funkce. K udržení hemostázy může být zapotřebí opakované podání transfuze trombocytů.

*Použití trombolitik, antikoagulancií a ostatních antiagregačních přípravků:*

Protože ReoPro inhibuje agregaci trombocytů, je třeba věnovat zvýšenou pozornost při souběžném 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 dextrany (viz bod 4.5).

Podle dostupných údajů lze předpokládat zvýšení rizika krvácení při podávání ReoPro pacientům léčeným trombolytiky v dávce dostatečné pro systémovou fibrinolýzu.

Z tohoto důvodu by mělo být použití přípravku ReoPro u pacientů, kteří obdrželi systémovou trombolytickou léčbu, při angioplastice pečlivě zváženo s ohledem na rizika a přínos léčby pro každého pacienta. Riziko krvácení a ICH (intracranial haemorrhagia) se zdá tím větší, čím dříve je podán ReoPro po aplikaci trombolytika.

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 středního nebo závažného neintrakraniálního krvácení bylo zvýšeno u pacientů, kteří obdrželi ReoPro a poloviční dávku reteplázy ve srovnání s reteplázou samotnou (4,6% oproti 2,3%).

Pokud je nutná okamžitá intervence u pacientů s neustupujícími obtížemi, kteří jsou léčeni přípravkem ReoPro (nebo jim byl podán v posledních 48 hodinách) je doporučeno provést 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 potvrzena trombóza jako příčina obtíží, je nutné zvážít lokální trombolytickou terapii intrakoronární cestou. Systémové fibrinolýze je třeba se pokud možno vyhnout.

#### *Trombocytopenie:*

Případná možnost vzniku rizikové 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 lze předpokládat náhlý pokles počtu trombocytů, je třeba provést další vyšetření jejich počtu. Krev se odebírá 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 pacient léčen. Je třeba denně kontrolovat krevní obraz, dokud se počet trombocytů neupraví. Pokud počet trombocytů poklesne pod 60 000/ $\mu$ l, mělo by být přerušeno podávání heparinu a kyseliny acetylsalicylové. Pokud poklesne hodnota trombocytů pod 50 000/ $\mu$ l, mělo by být zváženo podání transfúze trombocytů, obzvláště u pacientů u kterých jsou plánována nebo prováděna krvácivá nebo invazivní vyšetření. Pokud poklesne hodnota trombocytů pod 20 000/ $\mu$ l, měla by být podána transfúze trombocytů. Rozhodnutí podat transfúzi trombocytů by mělo být založeno na klinických zkušenostech a individuálním přístupu.

#### *Opakované podávání ReoPro:*

Podávání přípravku ReoPro může vést ke vzniku lidských antichimerických protilátek (HACA), což potencionálně může způsobit alergické nebo hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe), trombocytopenii nebo snížení prospěchu po opakovaném podání.

HACA byly po jednorázovém podání přípravku ReoPro klinických hodnoceních fáze III nalezeny v nízkém titru u 5 až 6% pacientů (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). Lidské protilátky proti jiným monoklonálním protilátkám nevykazují podle dostupných údajů zkříženou reakci s ReoPro.

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 tři nebo i další dávky. Průměrně byl pozitivní titr HACA nalezen v 6% před opakovaným podáním a zvýšen na 27% po opakovaném podání. Nebyly hlášeny žádné případy závažné alergické reakce nebo anafylaxe. Ve studii opakovaného podání byla častěji než v hodnoceních fáze III pozorována trombocytopenie (viz Nežádoucí účinky), což naznačuje, že opakované podání může být spojeno se zvýšeným výskytem trombocytopenie a její závažností.

#### *Onemocnění ledvin:*

Efekt léčby může být snížený u pacientů s renálním onemocněním. Použití ReoPro u pacientů se závažným renálním selháním by mělo být zváženo pouze po pečlivém vyhodnocení rizika a přínosu léčby. Vzhledem k potenciálně vyššímu riziku krvácení u pacientů se závažným onemocněním ledvin by pacienti měli být na přítomnost krvácení monitorováni častěji. V případě závažného krvácení by mělo být zváženo podání transfúze trombocytů (viz Obnovení funkce krevních destiček). Dále by měla být vzata do úvahy zde popsána opatření při krvácení.

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

#### *Děti a pacienti starší 80-ti let*

Nejsou dostupné informace, studie dosud neproběhly.

### **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, antagonisty kalciových kanálů, ACE inhibitory a intravenózní a orální 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

V pilotní EPIC studii, 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 (hemoglobin snížen více než o 50 g/l), menšího krvácení (spontánní velká hematurie nebo hematemese nebo jiná krevní ztráta s poklesem hemoglobinu o 30 g/l nebo poklesem hemoglobinu o 40 g/l bez viditelné krevní ztráty) a transfuzních převodů byla u pacientů léčených ReoPro přibližně dvojnásobná ve srovnání s placebem. Mezi pacienty s velkým krvácením bylo v 67 % případů krvácení lokalizováno v tříselné oblasti v místě arteriálního vstupu.

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 (nesouvisející s CABG) po ReoPro (1,1 %) významně nelišila od placebo (1,1 %), ani nebyl zvýšen výskyt intrakraniálního krvácení. Snížení výskytu větších krvácení v EPILOG studii bylo dosaženo bez ztráty účinnosti. Rovněž ve studii EPISTENT se incidence velkého krvácení (nesouvisejícího s CABG) po podávání ReoPro v kombinaci s balónkovou angioplastikou (0,6%) nebo v kombinaci se zavedením stentu (1,0%) 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 (nesouvisejícího s CABG) vyšší u pacientů užívajících ReoPro (3,8%) než u pacientů užívajících placebo (1,9%)

Ačkoli jsou údaje dosud omezené, u pacientů po koronárním bypassu nebyl pozorován vyšší výskyt většího krvácení. Některým pacientům s prodlouženou krvácivostí bylo třeba podat před chirurgickým výkonem transfuzi krevních destiček (viz Prevence krvácení: Obnovení funkce krevních destiček).

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 pilotních studiích, 9/3023 (0,30%) u placebo a 15/4680 (0,32%) u pacientů léčených ReoPro. Incidence intrakraniálního krvácení byla 0,10 % u placebo a 0,15 % u pacientů léčených ReoPro.

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 byla 2,8% oproti 1,1% u pacientů léčených placebem. 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/ $\mu$ l). Dalšími faktory spojenými se zvýšeným rizikem trombocytopenie byla předchozí trombocytopenie při předešlém podání ReoPro, opakované podání v průběhu 30 dnů a pozitivní titr HACA před opakovaným podáním.



Nejčastější nežádoucí účinky byly: bolesti v zádech, hypotenze, nauzea, bolesti na hrudníku, zvracení, bolesti hlavy, bradykardie, horečka, bolest v místě vpichu a trombocytopenie. Vzácně byla uváděna srdeční tamponáda, pulmonární hemoragie (převážně alveolární) a ARDS. Lidské antichimerické protilátky (HACA) se objevily obvykle v nízkých titrech přibližně u 5-6 % pacientů 2 až 4 týdny po prvním podání přípravku v klinických hodnoceních fáze III. Vzácně byla po léčbě ReoPro pozorována hypersensitivní nebo alergická reakce, nelze však vyloučit možnost vzniku anafylaxe kdykoli během léčby (viz Způsob podání).

#### 4.9 Předávkování

S předávkováním nejsou žádné zkušenosti. V případě akutní alergické příhody, trombocytopenie nebo nezvládnutelného krvácení by mělo být podávání ReoPro ihned přerušeno. V případě trombocytopenie nebo závažného krvácení je doporučena transfuze krevních destiček.

##### *Alergická reakce:*

Z důvodu možné alergické reakce je třeba mít k dispozici léky jako adrenalin, dopamin, theofylin, antihistaminika a kortikosteroidy. V případě, že se objeví příznaky alergické či anafylaktické reakce, podávání ReoPro musí být okamžitě přerušeno, je nutno subkutánně aplikovat 0,3-0,5 ml adrenalinu 1:1000, podat kortikosteroidy, zajistit ventilaci a další nezbytné resuscitační postupy.

##### *Trombocytopenie:*

Možnost vzniku trombocytopenie vyhodnotíme vyšetřením počtu krevních destiček před zahájením léčby, za 2 až 4 hodiny po zahájení léčby jednorázovým podáním ReoPro a za 24 hodin od prvního podání přípravku. U pacientů, u kterých lze předpokládat náhlý pokles počtu trombocytů, je třeba provést další vyšetření jejich počtu. Krev se odebírá 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 přerušeno a stav pacienta musí být pečlivě monitorován a léčen. Je třeba denně kontrolovat krevní obraz, dokud se počet trombocytů neupraví. Pokud počet trombocytů klesne pod 60 000/ $\mu$ l, mělo by být přerušeno podávání heparinu a kyseliny acetylsalicylové. Pokud poklesne hodnota trombocytů pod 50 000/ $\mu$ l, mělo by být zvážena transfuze trombocytů, obzvláště u pacientů u kterých jsou plánována nebo prováděna krvácivá nebo invazivní vyšetření. Pokud poklesne hodnota trombocytů pod 20 000/ $\mu$ l, měla by být podána transfuze trombocytů. Rozhodnutí podat transfuzi trombocytů by mělo být založeno na klinických zkušenostech a individuálním přístupu

##### *Nekontrolované krvácení:*

(Specifický doporučený postup pro případ krvácení z místa vpichu je popsán výše v odstavci Prevence krvácení : Místo vstupu do femorální artérie)

Při zvažování indikace transfuze 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 transfúzní jednotka může být účinná. Trombocytární funkce po podávání ReoPro byly ve studiích na zvířatech obnoveny po transfúzi dárcovských destiček, u lidí je empiricky podáván čerstvý randomizovaný trombocytární náplav.

V případě vážného nezvládnutelného krvácení nebo potřeby urgentního chirurgického zákroku by mělo být podávání přípravku ReoPro přerušeno. U většiny pacientů dochází během 12 hodin k normalizaci doby 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.

Jestliže je zapotřebí rychlé zastavení krvácení, mohou být podány terapeutické dávky krevních destiček (nejméně  $5,5 \times 10^{11}$ ). Potom může dojít k uvolnění ReoPro z endogenních receptorů trombocytů. 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.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina : Inhibitory agregace trombocytů kromě heparinu  
ATC kód : B01A C13

ReoPro je Fab fragment chimerické monoklonální protilátky 7E3. Je zaměřen proti glykoproteinovému IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) receptoru umístěnému na povrchu lidských 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 efektivněji spuštění kaskády vzniku trombinu, která následuje po aktivaci destiček, než přípravky, které jsou zaměřené pouze na GP IIb/IIIa.

Ve studii fáze I intravenózní podání izolovaného bolusu ReoPro v dávce od 0,15 mg/kg do 0,30 mg/kg vedla 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 přes 80% GPIIb/IIIa receptorů blokováno 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 nad 30 minut při obou dávkách 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 infuzí 10  $\mu$ g/min. po dobu 12 až 96 hodin vedla 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% krvácivost delší než 30 minut) po dobu trvání infuze. Ekvivalentní výsledky byly zjištěny, když se podávala na tělesnou

hmotnost vztažená dávka (0,125 µg/kg/min do maxima 10 µg/min) u pacientů s hmotností do 80 kg. Výsledky u pacientů, kteří dostali 0,25 mg/kg v bolusu s následnou infuzí 5 µg/min. po dobu 24 hodin, ukázaly podobný stupeň receptorové blokády a inhibice agregace destiček, ale tato odpověď netrvala po celou dobu 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 umístění stentu. Ve studiích EPIC, EPILOG, EPISTENT a CAPTURE byly tyto účinky pozorovány v průběhu intervečních výkonů a přetrvávaly po dobu 30 dnů. 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 výskytu infarktu myokardu a naléhavého i nenaléhavého revaskularizačního výkonu. Ve studiích EPILOG a EPISTENT bylo snížení výskytu cílových ukazatelů odvozeno primárně od výskytu non-Q infarktu myokardu diagnostikovaného na podkladě elevace kardiálních enzymů. Ve studii CAPTURE byl u pacientů s nestabilní anginou 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 dnů po výkonu, nikoli však 6 měsíců po výkonu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Po intravenózním bolusu ReoPro klesají volné plasmatické 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 navázáno 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 vztažené k tělesné hmotnosti (0,125 µg/kg/min do maxima 10 µg/min) způsobila relativně konstantní volnou plasmatickou koncentraci po dobu infuze. Po skončení infuze volná plasmatická koncentrace rychle klesala po dobu přibližně 6 hodin a potom byl pokles pomalejší.

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

Studie toxicity u potkanů a opic nepřinesly žádné další informace o poměru mezi prospěchem a rizikem ReoPro v porovnání s klinickými studiemi u člověka. ReoPro byl všeobecně dobře tolerován. Příznaky krvácení pokládané za zvýšenou farmakologickou odpověď byly pozorovány u opic při vysokých dávkách. Opakované denní dávky vedly u opic k signifikantní tvorbě antichimerických protilátek tak, jak lze předpokládat po opakovaném podání dávek cizí bílkoviny. Důsledkem této reakce byla trombocytopenie s následným krvácením a anémií. Studie mutagenity *in vitro* a

*in vivo* neukázaly žádný mutagenní efekt. Dlouhodobé studie u zvířat ověřující kancerogenitu a vliv na fertilitu nebyly provedeny.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, hydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

Přípravek může obsahovat stopová množství enzymu papain pocházejícího z výrobního procesu.

### **6.2 Inkompatibility**

Nebyly pozorovány žádné inkompatibility s intravenózními roztoky nebo běžně užívanými kardiovaskulárními léky. Přesto se doporučuje podávat ReoPro zvláštním vstupem a nemísit jej s ostatními léky.

Žádná inkompatibilita nebyla pozorována se skleněnými lahvemi, vaky z polyvinylchloridu nebo infuzními sety.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

Chemická a fyzikální stabilita byla stanovena na 24 hodin při teplotě 25°C. Z mikrobiologického hlediska se doporučuje spotřebovat lék ihned. V případě, že není ihned spotřebován, lze jej uchovávat maximálně 24 hodin při teplotě 2°C až 8°C za dodržení aseptických podmínek a při správném skladování.

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

Uchovávejte při teplotě 2°C až 8°C.  
Chraňte před mrazem. Neprotřepávejte.

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

ReoPro je dodáván ve skleněných lahvičkách s gumovou zátkou, perlem a plastickým krytem, krabička.

Velikost balení: 1x10 mg/ 5 ml

### **6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním**

Lahvičku neprotřepávejte. ReoPro neobsahuje konzervační látky a je určen pouze k jednorázovému použití. Nespotřebované množství přípravku odstraňte. Způsob podání viz výše bod 4.2.

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

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

1. Parenterálně podávané léky by měly být před použitím vizuálně zkontrolovány na nepřítomnost částic. Přípravek ReoPro obsahující viditelné částice NESMÍ být použit.
2. Stejně jako u ostatních parenterálních léků musí být při podání ReoPro dodržovány aseptické zásady.
3. Bolusová injekce: požadované množství přípravku ReoPro určené k bolusovému podání natáhněte do injekční stříkačky. Používá se sterilní apyrogenní injekční filtr s nízkou vazebnou kapacitou pro bílkoviny - 0,20/0,22  $\mu\text{m}$  nebo 5,0  $\mu\text{m}$ . Bolus by měl být podán během jedné (1) minuty.
4. Kontinuální infuze : Požadované množství ReoPro natáhněte do injekční stříkačky, naředte potřebným množstvím sterilního fyziologického roztoku nebo roztoku 5% glukózy a aplikujte stanovenou rychlostí infuzní pumpou buď přes sterilní apyrogenní injekční filtr s nízkou vazebnou kapacitou pro bílkoviny 0,20/0,22  $\mu\text{m}$  nebo 5,0  $\mu\text{m}$  nebo přes sériově zapojený sterilní apyrogenní filtr s nízkou vazebnou kapacitou pro bílkoviny - 0,20 nebo 0,22  $\mu\text{m}$ .  
Nespoteřované množství přípravku je třeba po ukončení infuze odstranit.
5. Ačkoliv nebyla pozorována inkompatibilita s intravenózními roztoky nebo běžně užívanými kardiovaskulárními léky, je doporučeno podávat ReoPro pokud možno zvláštním vstupem a nemísit jej s ostatními léky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Centocor B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Nizozemí

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

16/373/98-C

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

23.12.1998/22.2.2006

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

22.2.2006