

REOPRO[®]

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Solução Injetável

2 mg/mL

APRESENTAÇÕES

REOPRO é uma solução transparente, incolor, estéril e não pirogênica com concentração de 2 mg/mL de abciximabe. O pH da solução tamponada é de 7,2. Não são adicionados conservantes. É apresentado em frascos de dose única de 5 mL.

EXCLUSIVAMENTE PARA USO INTRAVENOSO**USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco contém:

abciximabe.....2 mg/mL

Excipientes: fosfato de sódio, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para injeção q.s.p.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**INDICAÇÕES**

REOPRO é indicado para adultos como um adjuvante da heparina e do ácido acetilsalicílico para a prevenção de complicações cardíacas isquêmicas em pacientes:

- submetidos à intervenção coronária percutânea (angioplastia com balão ou com stent e aterectomia).
- com angina instável refratária* à terapia convencional, com intervenção coronária percutânea planejada em 24 horas.

* angina instável refratária definida por: eletrocardiograma anormal, compatível com isquemia miocárdica (depressão do segmento ST, elevação do segmento ST ou onda T anormal) e um ou mais episódios de dor típica no peito, ou ambos.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Nos estudos clínicos, abciximabe demonstrou efeitos marcantes na redução de complicações trombóticas de intervenções coronárias tais como: angioplastia com balão, aterectomia e stent coronário. Esses efeitos foram observados dentro de horas após a intervenção e mantidas por 30 dias nos estudos EPIC, EPILOG, EPISTENT e CAPTURE. No estudo EPIC, que incluiu pacientes de angioplastia de alto risco, e em dois estudos clínicos intervencionistas que envolveram em sua maioria pacientes de angioplastia de alto risco – EPILOG (36% de baixo risco e 64% de alto risco) e EPISTENT (27% de baixo risco e 73% de alto risco) a dose de infusão foi mantida por 12 horas após o procedimento e a redução da taxa de eventos combinados [morte, infarto do miocárdio (IM) ou repetição da intervenção] foi mantida pelo período de seguimento, 3 anos (EPIC), 1 ano (EPILOG) e 1 ano (EPISTENT). No estudo EPIC, a redução da taxa de eventos combinados foi derivada primariamente do efeito sobre o IM e sobre a necessidade de revascularização urgente e não urgente. No estudo EPILOG e EPISTENT, a redução da taxa de eventos combinados foi derivada primariamente do efeito IM não-Q (identificado pelo aumento das enzimas cardíacas) e revascularização de urgência. No estudo CAPTURE, em pacientes com angina instável refratária à terapia convencional, abciximabe foi administrado em *bolus* seguido de infusão contínua por 24 horas antes do início do procedimento de angioplastia e mantido por 1 hora após o término do mesmo. Este esquema demonstrou estabilização dos pacientes pré-angioplastia, como evidenciado pelas taxas de redução do infarto do miocárdio, sendo que a redução das complicações trombóticas foi mantida aos 30 dias, mas não aos 6 meses.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: o abciximabe, REOPRO, é o fragmento Fab do anticorpo monoclonal murino-humano 7E3 quimérico. O abciximabe liga-se ao receptor glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) das plaquetas humanas e inibe a agregação plaquetária.

O anticorpo 7E3 quimérico é produzido por perfusão contínua em cultura de células de mamífero. O fragmento Fab 47.615 daltons é purificado a partir do sobrenadante da cultura de células, através de uma série de fases envolvendo inativação viral específica, procedimentos de extração e digestão com papaína e cromatografia por coluna.

Farmacologia clínica

Mecanismo de Ação: o abciximabe liga-se ao receptor glicoproteína GPIIb/IIIa plaquetário, que é um membro da família integrinas (receptores de adesão) e o principal receptor de superfície da plaqueta envolvido na agregação plaquetária. O abciximabe inibe a agregação plaquetária evitando a ligação do fibrinogênio, fator von Willebrand e outras moléculas de adesão ao receptor GPIIb/IIIa de plaquetas ativadas. O abciximabe também se liga ao receptor vitronectina ($\alpha_v\beta_3$) encontrado nas plaquetas e nas células endoteliais. Os receptores de vitronectina são mediadores das propriedades pró-coagulantes das plaquetas e das propriedades proliferativas nas células das paredes dos vasos e dos músculos lisos. Devido a esta dupla especificidade, abciximabe bloqueia a geração de trombina após a ativação das plaquetas mais eficientemente, em comparação com um inibidor do GPIIb/IIIa administrado isoladamente. Acredita-se que o mecanismo de ação envolve o bloqueio espacial ou conformacional do acesso de grandes moléculas ao receptor, ao invés de interagir diretamente com o RGD (sequência arginina-glicina-ácido aspártico) do local de ligação do GPIIb/IIIa.

Farmacologia pré-clínica: foi observada inibição máxima da agregação plaquetária *in vivo* quando $\geq 80\%$ dos receptores GPIIb/IIIa estavam bloqueados pelo abciximabe. Em primatas, o abciximabe em *bolus* de 0,25 mg/Kg alcançou geralmente um bloqueio de pelo menos 80% dos receptores de plaquetas e inibiu totalmente a agregação plaquetária. A inibição da função plaquetária foi temporária após uma dose em *bolus*, porém o bloqueio do receptor pode ser mantido em $\geq 80\%$ por infusão intravenosa contínua. Os efeitos inibitórios do abciximabe foram diminuídos substancialmente pela transfusão de plaquetas em macacos. A eficácia antitrombótica de anticorpos protótipos [Fab 7E3 murino e F(ab')₂] e abciximabe, foi avaliada em modelos de trombose em artéria coronária, carótida e femoral de cão, macaco e bugio. Doses da versão murina de 7E3 ou de abciximabe suficiente para produzir um alto grau ($\geq 80\%$) de bloqueio no receptor GPIIb/IIIa, preveniu a trombose aguda e produziu taxas mais baixas de trombose quando comparada com ácido acetilsalicílico e/ou heparina.

Farmacocinética: após a administração de *bolus* intravenoso, a concentração de abciximabe livre no plasma diminui rapidamente com uma meia-vida inicial inferior a 10 minutos e uma meia-vida de segunda fase de cerca de 30 minutos, provavelmente relacionada à rápida ligação aos receptores plaquetários GPIIb/IIIa. A função plaquetária geralmente se recupera em 48 horas, apesar do abciximabe permanecer na circulação por até 15 dias ou mais ligado à plaqueta. A administração intravenosa de um *bolus* com uma dose de 0,25 mg/Kg de abciximabe, seguida por infusão contínua de 10 mcg/min (ou um ajuste da infusão pelo peso de 0,125 mcg/Kg/min, a uma taxa máxima de 10 mcg/min) proporciona concentrações plasmáticas livres relativamente constantes durante toda a infusão. No término do período de infusão, as concentrações plasmáticas livres caem rapidamente por aproximadamente 6 horas e daí por diante declinam em uma velocidade mais baixa.

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: agentes antitrombóticos, inibidores da agregação plaquetária, excluindo heparina.

Em um estudo clínico de Fase I, a administração intravenosa em humanos de doses únicas em *bolus* de 0,15 a 0,30 mg/Kg de abciximabe, produziu rápida inibição dose dependente da função plaquetária, medida pela agregação plaquetária *in vitro* da resposta à adenosina difosfato (ADP) ou pelo prolongamento do tempo de sangramento. Nas duas doses mais altas (0,25 e 0,30 mg/Kg) em 2 horas após a injeção, mais de 80% dos receptores GPIIb/IIIa foram bloqueados e a agregação plaquetária em resposta a 20 mM de ADP foi quase abolida. Dados publicados mostraram que os níveis de inibição de plaquetas foram estabilizados dentro de 10 minutos da administração. Em estudo clínico Fase I, o tempo de sangramento médio aumentou para mais de 30 minutos em ambas as doses quando comparado com um valor inicial de aproximadamente 5 minutos. O bloqueio de 80% dos receptores foi selecionado como um alvo para a eficácia

farmacológica, porque em modelos animais com estenose coronária grave, demonstrou-se que a inibição plaquetária, associada com este grau de bloqueio, previne trombose plaquetária.

A administração intravenosa em humanos de uma dose única em *bolus* de 0,25 mg/Kg seguida por uma infusão contínua de 10 mcg/min por períodos de 12 a 96 horas manteve alto grau de bloqueio do receptor GPIIb/IIIa ($\geq 80\%$) e inibição da função plaquetária (agregação plaquetária *in vitro* em resposta a 20 mM de ADP menor do que 20% do valor basal e tempo de sangramento maior do que 30 minutos) durante a infusão na maior parte dos pacientes. Resultados similares foram obtidos quando a dose de infusão ajustada ao peso (0,125 mcg/Kg/min, a uma taxa máxima de 10 mcg/min) foi utilizada em pacientes com peso > 80 Kg. Os resultados em pacientes que receberam o *bolus* de 0,25 mg/Kg seguido por uma infusão de 5 mcg/min por 24 horas, mostraram um bloqueio do receptor como também inibição na agregação plaquetária semelhantes ao inicial, porém a resposta não foi mantida durante todo o período de infusão. Embora baixos níveis de receptores GPIIb/IIIa bloqueados estejam presentes por mais de 10 dias após o término da infusão, a função plaquetária retorna gradualmente ao normal, no período de 24 a 48 horas.

CONTRAINDICAÇÕES

Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao abciximabe, a qualquer componente deste produto, a anticorpos monoclonais murinos ou a papaína. Traços de papaína resultantes do processo de fabricação podem estar presentes.

Dado que a inibição da agregação plaquetária aumenta os riscos de sangramento, REOPRO é contraindicado nas seguintes situações clínicas:

- sangramento interno ativo;
- história de acidente vascular cerebral (AVC) há menos de dois anos;
- cirurgia ou trauma intracraniano ou intraespinhal recente (menos de 2 meses);
- cirurgia de grande porte recente (menos de 2 meses);
- tumor intracraniano, malformação arteriovenosa ou aneurisma;
- diátese hemorrágica conhecida ou hipertensão grave incontrolável;
- trombocitopenia preexistente;
- vasculite;
- retinopatia hipertensiva e
- insuficiência hepática grave.

Devido ao fato de haver apenas dados limitados disponíveis, a utilização de REOPRO é contraindicada em pacientes com insuficiência renal grave os quais precisem de hemodiálise.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uma avaliação cuidadosa do risco/benefício deve ser feita em cada paciente antes de iniciar o tratamento com REOPRO. Um resultado favorável na relação risco/benefício não foi estabelecido em pacientes de baixo risco com idade superior a 65 anos de idade.

REOPRO tem o potencial de aumentar o risco de sangramento, particularmente na presença de anticoagulantes, por exemplo: heparina, outros anticoagulantes ou trombolíticos (ver **Precauções de sangramento**).

O tratamento com REOPRO pode aumentar o risco de sangramentos maiores nos pacientes que estão recebendo trombolíticos. Deve-se considerar o risco/benefício antes do uso nessa situação. Se ocorrer sangramento grave não controlável com compressão, a infusão concomitante de REOPRO e heparina deve ser interrompida.

Tratamento concomitante com ácido acetilsalicílico e heparina

REOPRO deve ser usado como um adjuvante à terapia com ácido acetilsalicílico e heparina.

Ácido acetilsalicílico: deve ser administrado por via oral em uma dose diária aproximadamente, mas não inferior a 300 mg.

Heparina:

1. Angioplastia Transluminal Coronária (ATC)

- Heparina em *bolus* pré-ATC: se o tempo de coagulação ativado (TCA) do paciente for inferior a 200 segundos antes do início da ATC, um *bolus* inicial de heparina deve ser administrado após o estabelecimento do acesso arterial, de acordo com o seguinte algoritmo:

- TCA < 150 segundos: administrar 70 U/Kg.

- TCA 150-199 segundos: administrar 50 U/Kg.

A dose inicial de heparina em *bolus* não deve exceder 7.000 U.

O TCA deve ser verificado, aguardando-se pelo menos 2 minutos após o *bolus* de heparina. Se o TCA for < 200 segundos, devem ser administrados *bolus* adicionais de heparina de 20 U/Kg, antes do início da intervenção até que seja alcançado um TCA terapêutico (≥ 200 segundos).

Podem ocorrer situações em que doses altas de heparina são consideradas clinicamente necessárias, mesmo que o risco de sangramento seja aumentado, recomenda-se que a heparina seja cuidadosamente titulada em *bolus* ajustados ao peso e que o valor de TCA não exceda 300 segundos.

- *Bolus* de heparina durante a ATC: durante a ATC deve ser verificado o TCA a cada 30 minutos. Se o TCA for < 200 segundos, devem ser administrados *bolus* adicionais de heparina de 20 U/Kg até que seja alcançado um TCA terapêutico (≥ 200 segundos). Para verificar o TCA, deve-se aguardar um período mínimo de 2 minutos após cada *bolus* de heparina.

Como alternativa à administração de *bolus* adicionais (como descrito acima), uma infusão contínua de heparina pode ser iniciada após o *bolus* de heparina inicial até que se atinja um TCA ≥ 200 . A infusão contínua, neste caso, deve ocorrer a 7 U/Kg/h e assim permanecer enquanto durar o procedimento.

- Infusão de heparina após a ATC: recomenda-se veementemente a interrupção da heparina imediatamente após o término do procedimento e a remoção precoce do introdutor arterial em seis horas. Nos casos dos pacientes utilizarem heparinização prolongada após a ATC ou da remoção tardia do introdutor arterial, recomenda-se, então, uma infusão com velocidade inicial de 7 U/Kg/hora (ver **Precauções de sangramento – Remoção do introdutor da artéria femoral**). Em todas as circunstâncias, a heparina deve ser interrompida pelo menos duas horas antes da remoção do introdutor arterial.

2. Estabilização da angina instável

A anticoagulação deve ser iniciada com heparina até o valor de TTPA (tempo de tromboplastina parcial ativada) de 60-85 segundos. A infusão de heparina deve ser mantida durante a infusão de REOPRO. Após a angioplastia, o tratamento com heparina segue as recomendações do item 1. Angioplastia Transluminal Coronária (ATC).

Precauções de sangramento

A administração de REOPRO pode estar associada com um aumento nos eventos hemorrágicos, raramente, incluindo aqueles com um resultado fatal.

Locais potenciais de sangramento: deve-se ter cuidadosa atenção com todos os locais potenciais de sangramento, inclusive os locais de punção venosa e arterial, locais de inserção de cateter, locais de dissecação venosa (flebotomia) e locais de inserção de agulhas.

Local de acesso à artéria femoral: REOPRO está relacionado com um aumento no índice de sangramento, particularmente no local da incisão de acesso arterial para colocação de introdutor na artéria femoral. São as seguintes recomendações específicas de cuidados com o local de incisão para acesso arterial:

- Inserção do introdutor na artéria femoral:

1. quando apropriado, coloque somente um introdutor arterial para acesso vascular (evite uso de introdutor venoso);
2. puncionar somente a parede anterior da artéria ou veia quando efetuar o acesso vascular e
3. o uso de uma técnica "through and through" para identificar a estrutura vascular é fortemente desaconselhado.

- Enquanto o introdutor estiver na artéria femoral:

1. verificar o local de inserção do introdutor e a pulsação distal da(s) perna(s) manipulada(s) a cada 15 minutos durante 1 hora e daí por diante de hora em hora por 6 horas;
2. manter repouso absoluto com a cabeceira da cama a $\leq 30^\circ$;
3. manter a(s) perna(s) manipulada(s) esticada(s) pelo método da dobra no lençol ou leve imobilização;
4. medicar para dor na virilha ou costas quando necessário e
5. educar o paciente nos cuidados pós-ATC, com instruções verbais.

- Remoção do introdutor da artéria femoral:

1. a heparina deve ser suspensa pelo menos 2 horas antes da remoção do introdutor arterial;
2. verificar o TTPA ou o TCA antes da remoção do introdutor arterial: não remover o introdutor a menos que o TTPA ≤ 50 segundos ou o TCA ≤ 175 segundos;

3. aplicar pressão na incisão de acesso por pelo menos 30 minutos após a remoção do introdutor, usando compressão manual ou mecânica e
4. aplicar curativo compressivo após conseguir a hemostasia.

- Após remoção do introdutor da artéria femoral:

1. verificar a virilha quanto a sangramento/hematoma e o pulso distal a cada 15 minutos durante a 1ª hora ou até estabilização, daí por diante de hora em hora durante 6 horas após a remoção;
2. continuar o repouso absoluto com a cabeceira da cama a $\leq 30^\circ$ e manter a perna manipulada esticada por 6-8 horas após a remoção do introdutor da artéria femoral, ou por 6-8 horas após interrupção do REOPRO ou por 4 horas após interrupção da heparina, qualquer que seja o último;
3. providenciar a remoção do curativo compressivo antes de liberar a movimentação do paciente e
4. utilizar analgésicos em caso de desconforto.

- Tratamento do sangramento/formação de hematoma no local de acesso femoral:

No caso de sangramento na incisão na virilha com ou sem formação de hematoma, os seguintes procedimentos são recomendados:

1. abaixar a cabeceira da cama a 0° ;
2. aplicar pressão/compressão, manual ou mecânica, até a hemostasia;
3. qualquer hematoma deve ser medido e monitorado quanto ao aumento de tamanho;
4. trocar o curativo de compressão quando necessário;
5. se estiver sob administração de heparina, medir o TTPA e ajustar a dose de heparina, se necessário e
6. manter o acesso intravenoso se o introdutor houver sido removido.

Se o sangramento na incisão da virilha continuar ou o hematoma se expandir durante a infusão de REOPRO, a despeito das medidas acima, a infusão de REOPRO deve ser suspensa imediatamente e o introdutor arterial removido de acordo com as instruções acima. Após a remoção do introdutor arterial, o acesso venoso deve ser mantido até que o sangramento seja controlado (ver Transfusão para restauração da função plaquetária).

Sangramento retroperitoneal: REOPRO foi relacionado com um aumento no risco de sangramento retroperitoneal associado com punção vascular femoral. O uso de introdutores venosos é desaconselhado e nos casos necessários somente a parede anterior da artéria ou veia deve ser puncionada quando se efetuar o acesso vascular (ver **Precauções de sangramento – Local de acesso à artéria femoral**).

Hemorragia pulmonar (principalmente alveolar): REOPRO foi raramente associado à hemorragia pulmonar (principalmente alveolar). As situações a seguir podem ocorrer com uma ou em todas as situações relacionadas à administração de REOPRO: hipoxemia, infiltração alveolar demonstrada por radiografia de tórax, hemoptise ou queda inexplicável no nível de hemoglobina. Se confirmado, REOPRO e todos os outros medicamentos anticoagulantes e antiplaquetários devem ser imediatamente interrompidos.

Profilaxia de sangramento gastrointestinal (GI): para evitar sangramento GI espontâneo, recomenda-se que os pacientes sejam pré-tratados com antagonistas de receptor histamínico H_2 ou antiácidos líquidos. Devem ser administrados antieméticos quando necessário para prevenir vômito.

Cuidados gerais de enfermagem: deve-se evitar punções arteriais e venosas desnecessárias, injeções intramusculares, uso rotineiro de catéteres vesicais, intubação nasotraqueal, tubos nasogástricos e manguitos de aparelhos automáticos de pressão arterial. Para obtenção de acesso venoso, deve-se evitar locais não compressíveis (por exemplo: veias subclávia ou jugular). O uso de catéteres ou venóclise heparinizados para retirada do sangue deve ser considerado. Os locais de punção vascular devem ser documentados e monitorados. Deve-se ter cuidado quando da remoção de curativos.

Monitoramento do paciente: antes da administração de REOPRO, deve ser feita a contagem de plaquetas e as medidas de TCA, tempo de protrombina (TP) e TTPA, para se identificar coagulopatias preexistentes. Devem ser feitas contagens adicionais de plaquetas de 2 a 4 horas e depois em 24 horas após a administração em *bolus* de REOPRO. As medidas de hemoglobina e de hematócrito devem ser feitas antes e em 12 e 24 horas após a administração do *bolus* de REOPRO. Deve-se obter eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações antes da injeção em *bolus*

de REOPRO, repetido quando o paciente retornar da hemodinâmica para o leito e 24 horas após o *bolus* de REOPRO. Os sinais vitais (incluindo pressão arterial e pulso) devem ser medidos de hora em hora nas primeiras 4 horas e daí por diante em 6, 12, 18 e 24 horas após o *bolus* de REOPRO.

Trombocitopenia: trombocitopenia, incluindo trombocitopenia severa tem sido associada à administração de REOPRO (ver **REAÇÕES ADVERSAS**). Em estudos clínicos, a maioria dos casos de trombocitopenia severa (< 50.000 células/mcL) ocorreu dentro das primeiras 24 horas após a administração.

Para avaliar a possibilidade de trombocitopenia, a contagem de plaquetas deve ser monitorada antes do tratamento, 2 a 4 horas e 24 horas após administração do *bolus* de REOPRO. Se o paciente apresentar uma plaquetopenia súbita, devem ser determinadas contagens adicionais de plaquetas. Essas contagens de plaquetas devem ser feitas em tubos contendo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), citrato e heparina para excluir pseudo-trombocitopenia devido à interação com anticoagulante *in vitro*. Se for verificada trombocitopenia verdadeira, deve-se suspender imediatamente o REOPRO, monitorar e tratar apropriadamente a situação. Deve-se fazer uma contagem de plaquetas diariamente até que esta retorne ao normal. Se a contagem de plaquetas do paciente cair abaixo de 60.000 células/mm³, a heparina e o ácido acetilsalicílico devem ser suspensos. Se a contagem de plaquetas do paciente cair abaixo de 50.000 células/mm³, a transfusão de plaquetas deve ser considerada, especialmente se o paciente estiver sangrando e/ou se estiverem planejados procedimentos invasivos ou se os procedimentos estiverem em andamento. Se a contagem de plaquetas do paciente cair abaixo de 20.000 células/mm³, deve-se realizar uma transfusão de plaquetas. A decisão de se fazer a transfusão de plaquetas deve ser baseada no julgamento clínico de cada caso.

Transfusão para restauração da função plaquetária: no caso de sangramento grave de difícil controle ou necessidade de cirurgia, REOPRO deve ser interrompido. Na maioria dos pacientes, o tempo de sangramento retorna ao normal dentro de 12 horas. Se o tempo de sangramento permanecer prolongado ou houver inibição acentuada da função plaquetária ou se for necessária hemostasia rápida ou nos casos em que a hemostasia não for adequadamente restabelecida, deve-se considerar buscar a opinião de um hematologista experiente em diagnóstico e tratamento de disfunções hemorrágicas. A transfusão de plaquetas demonstrou restaurar a função plaquetária após a administração de REOPRO em estudos em animais. Transfusões de plaquetas frescas foram administradas experimentalmente para restaurar a função plaquetária em humanos. Quando considerar a necessidade de transfusão, o volume intravascular do paciente deve ser monitorado. Se hipovolêmico, o volume intravascular deve ser adequadamente restabelecido com soluções hidroeletrólíticas. Em pacientes assintomáticos, a anemia normovolêmica (hemoglobina 7-10 g/dL) pode ser bem tolerada; a transfusão não é indicada a menos que a diminuição nos sinais vitais seja visível ou o paciente apresente sinais e sintomas. Em pacientes sintomáticos (por exemplo: síncope, dispneia, hipotensão postural e taquicardia), devem ser usadas soluções hidroeletrólíticas para repor o volume intravascular. Se os sintomas persistirem, o paciente deve receber transfusões com concentrado de hemácias ou sangue total na base de um para um, uma unidade deve ser suficiente. Se for necessária uma hemostasia rápida, doses terapêuticas de plaquetas podem ser administradas (pelo menos $5,5 \times 10^{11}$ plaquetas). Pode haver redistribuição de REOPRO dos receptores plaquetários endógenos para as plaquetas transfundidas. Uma única transfusão pode ser suficiente para reduzir o bloqueio do receptor em 60-70%, a partir dos quais a função plaquetária é restaurada. Pode ser necessário repetir as transfusões de plaquetas para manter a hemostasia.

Uso de trombolíticos, anticoagulantes e outras drogas antiplaquetárias: dado que REOPRO inibe a agregação plaquetária, deve-se ter cuidado quando for usado com outras drogas que afetam a hemostasia, tais como a heparina ou dextranos de baixo peso molecular, anticoagulantes orais, tais como a varfarina, drogas trombolíticas e antiplaquetárias que não o ácido acetilsalicílico, tais como inibidores do P2Y₁₂ (por exemplo: ticlopidina, clopidogrel, prasugrel e ticagrelor) e dipiridamol.

Existem dados sobre o uso de REOPRO em pacientes recebendo drogas trombolíticas. Contudo, esses dados sugerem um aumento no risco de sangramento quando REOPRO é administrado a pacientes tratados com trombolíticos em doses suficientes para produzir um estado fibrinolítico sistêmico. Por isso, a utilização terapêutica de REOPRO como adjuvante na angioplastia em pacientes que tenham recebido tratamento trombolítico sistêmico deve ser considerada somente

após cuidadosa avaliação do risco/benefício para cada paciente. O risco de sangramento e hemorragia intracraniana parece ser maior quando REOPRO é administrado mais rapidamente após a administração de um trombolítico. Se for necessária intervenção urgente para sintomas refratários em um paciente recebendo REOPRO (ou que tenha recebido o medicamento nas 48 horas prévias), recomenda-se que se tente primeiro a angioplastia para controlar a situação. Antes de intervenções cirúrgicas, deve-se determinar o tempo de sangramento e este deve ser de 12 minutos ou menos. Se a angioplastia ou qualquer outro procedimento adequado falhar, e a angiografia sugerir que a etiologia é devido à trombose, deve-se considerar a administração de terapia trombolítica adjuvante, por via intracoronária. Deve-se evitar um estado fibrinolítico sistêmico.

Hipersensibilidade: as reações de hipersensibilidade podem ser antecipadas quando soluções de proteína, tais como REOPRO, são administradas. Adrenalina, dopamina, teofilina, anti-histamínicos e corticoides devem estar disponíveis para uso imediato. Se os sintomas de uma reação alérgica ou anafilaxia aparecerem, a infusão deve ser interrompida imediatamente. A administração subcutânea de 0,3 a 0,5 mL de solução aquosa de adrenalina (diluição 1:1.000) e uso de corticoides, assistência respiratória e outras medidas de ressuscitação são essenciais. As reações de hipersensibilidade ou alérgicas têm sido raramente observadas após o tratamento com REOPRO. Reações anafiláticas (às vezes fatais) foram reportadas muito raramente e podem potencialmente ocorrer a qualquer momento durante a administração.

Readministração: a administração de REOPRO pode resultar na formação de anticorpos antiquiméricos humanos (HACA) que podem causar reações alérgicas potenciais ou hipersensibilidade (incluindo anafilaxia), trombocitopenia ou diminuição do efeito da droga, em caso de readministração. Evidências disponíveis sugerem que anticorpos humanos a outros anticorpos monoclonais não reagem cruzadamente com REOPRO. Trombocitopenia foi observada em taxas maiores no estudo de readministração comparado aos estudos de fase III de primeira administração do produto, sugerindo que a readministração pode estar associada ao aumento da incidência e da gravidade de trombocitopenia (ver **REAÇÕES ADVERSAS**).

Doenças Renais: pacientes com doenças renais podem ter benefícios reduzidos. O uso de REOPRO em pacientes com insuficiência renal grave deve ser considerado somente após uma avaliação cuidadosa dos riscos/benefícios. Devido ao potencial do risco de sangramento em pacientes com doenças renais graves, os pacientes devem ser monitorados mais frequentemente para o risco de ocorrer sangramento. Na eventualidade da ocorrência de sangramentos graves, deve-se considerar transfusão de plaquetas (ver Transfusão para restauração da função plaquetária). Além disso, as precauções com sangramentos descritas acima devem ser consideradas. O uso de REOPRO em pacientes de hemodiálise é contraindicado.

Uso na gravidez – categoria C: não se sabe se REOPRO pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida. REOPRO só deve ser administrado a uma mulher grávida se extremamente necessário.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Mães lactantes: a amamentação deve ser interrompida pelas mães lactantes uma vez que a excreção de REOPRO no leite humano ou de animais não foi estudada.

Fertilidade: não foram efetuados estudos de reprodução animal com REOPRO. Também não se sabe se REOPRO pode afetar a capacidade de reprodução.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

REOPRO foi formalmente estudado como um adjuvante do tratamento com heparina e ácido acetilsalicílico. Na presença de REOPRO, a heparina é associada ao aumento na incidência de sangramento. Experiências limitadas com REOPRO em pacientes que receberam trombolíticos sugerem um aumento no risco de sangramento. Apesar de não ter sido estudado sistematicamente, o uso de REOPRO com outras drogas cardiovasculares de uso comum no tratamento de angina, infarto do miocárdio ou hipertensão não produziu reações adversas, nem com as soluções comuns para infusão intravenosa. Esses medicamentos incluem varfarina (antes e após, porém não durante), bloqueador de receptor beta-adrenérgico, antagonistas do canal de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina e nitrato intravenoso e oral.

Nenhum estudo clínico foi conduzido com o propósito de investigar a possível interação entre REOPRO e fitoterápicos, nicotina, álcool, alimentos, exames laboratoriais e não laboratoriais.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O prazo de validade do produto é de **36 meses**.

O medicamento deve ser mantido de 2 a 8°C. **Não congelar. Não agitar.** Desprezar a porção não usada.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se o produto não for administrado imediatamente, o armazenamento do produto e a manutenção das suas condições de uso ficam sob a responsabilidade do profissional de saúde encarregado da administração do medicamento, normalmente não excedendo 24 horas em temperatura de 2 a 8°C, desde que a diluição do produto tenha sido feita em condições assépticas controladas e validadas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, manter em temperatura refrigerada (2 a 8°C) por 24 horas.

Aspecto físico

REOPRO é uma solução transparente, incolor, estéril para uso intravenoso. Não são adicionados conservantes. É apresentado em frascos de dose única de 5 mL.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

A dose de REOPRO recomendada para adultos é um *bolus* intravenoso de 0,25 mg/Kg, seguido imediatamente por uma infusão intravenosa contínua de 0,125 mcg/Kg/min (até uma taxa máxima de 10 mcg/min).

Para a estabilização de pacientes com angina instável, a dose em *bolus*, seguida pela infusão contínua deve ser iniciada 24 horas antes de uma possível angioplastia transluminal coronária (ATC) e concluída 12 horas após a intervenção (ATC).

Para prevenção de complicações cardíacas isquêmicas em pacientes submetidos à angioplastia transluminal coronária, os quais não estão recebendo infusão do REOPRO, a dose em *bolus* deve ser administrada 10 a 60 minutos antes da intervenção (ATC) seguida, imediatamente, por uma infusão contínua por 12 horas.

A eficácia e segurança de REOPRO em crianças com idade inferior a 18 anos não foi estabelecida. Não há dados disponíveis.

Método de Administração

REOPRO deve ser administrado por via intravenosa em adultos.

REOPRO deve ser administrado apenas em condições de cuidados intensivos por parte da equipe médica e de enfermagem. Além disso, devem ser realizados e permanecer disponíveis os testes laboratoriais da função hematológica e infraestrutura para administração de derivados de sangue.

Instruções para Diluição

1. Os produtos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas antes da administração. **As preparações de REOPRO contendo partículas opacas visíveis NÃO devem ser usadas.**

2. Como com todos os produtos parenterais, devem ser usados procedimentos assépticos durante a administração de REOPRO.

3. Retirar em uma seringa a quantidade necessária de REOPRO para uma injeção em *bolus*, usando-se um filtro de 0,2/0,22 mcm ou 5,0 mcm de baixa ligação proteica, não pirogênico e estéril. O *bolus* deve ser administrado em pelo menos 1 (um) minuto.

4. Retirar em uma seringa a quantidade necessária de REOPRO para infusão contínua. Injetar em soro fisiológico a 0,9% ou soro glicosado a 5%, estéril, e infundir em uma velocidade calculada por intermédio de uma bomba de infusão. A infusão contínua deve ser filtrada usando um filtro de seringa de 0,2/0,22 mcm ou 5,0 mcm, estéril, não pirogênico, de baixa ligação proteica ou usando um filtro em linha de 0,2 ou 0,22 mcm, estéril, não pirogênico, de baixa ligação proteica. Desprezar a porção não usada no final da infusão.

5. Não foram observadas incompatibilidades com as soluções de infusão intravenosa ou drogas cardiovasculares comumente usadas. Contudo, o REOPRO deve ser administrado em uma linha intravenosa separada sempre que possível e não misturado com outros medicamentos.
6. Não foram observadas incompatibilidades com frascos de vidro ou bolsas de cloreto de polivinila e dispositivos de administração.

REAÇÕES ADVERSAS

Sangramento: no estudo EPIC, no qual foi usado um esquema de dose convencional de heparina não ajustada ao peso, a complicação mais comum durante o tratamento com REOPRO foi sangramento durante as primeiras 36 horas. A incidência de sangramento maior¹, sangramento menor² e transfusão de derivados de sangue foi aproximadamente dobrada. Nos pacientes com sangramento maior, 67% tiveram sangramento no local de acesso arterial na virilha.

¹ decréscimo na hemoglobina > 5 g/dL.

² hematúria espontânea ou hematêmese, ou perda de sangue observada com um decréscimo > 3 g/dL ou com um decréscimo na hemoglobina \geq 4 g/dL, sem observação de perda de sangue.

No estudo subsequente, EPILOG, que também utilizou heparina e REOPRO, mas promoveu a remoção precoce do introdutor e o uso de técnicas adequadas para o acesso arterial (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**), a incidência de sangramento maior não associado à cirurgia, nos pacientes tratados com REOPRO (1,1%), não foi diferente da incidência nos pacientes que receberam placebo (1,1%). Também não houve aumento significativo na incidência de hemorragia intracraniana. A redução no sangramento maior, observada no estudo EPILOG, foi obtida sem perda da eficácia. Do mesmo modo, no estudo EPISTENT, a incidência de sangramentos graves não associados à cirurgia em pacientes em uso de REOPRO com angioplastia (0,6%) ou REOPRO com a colocação de stent (0,8%), não foi significativa, diferentemente dos pacientes que receberam placebo com a colocação de stent (1,0%). No estudo CAPTURE, no qual não foi usado um esquema de dose baixa de heparina, a incidência de sangramento maior, não associado a cirurgia de revascularização do miocárdio (RM), foi maior nos pacientes recebendo REOPRO (3,8%) do que naqueles recebendo placebo (1,9%).

Embora os dados sejam limitados, o tratamento com REOPRO não foi associado a excesso de sangramento maior nos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. Alguns pacientes com tempos de sangramento prolongados receberam transfusões de plaquetas para corrigir o tempo de sangramento antes da cirurgia (ver Transfusão para restauração da função plaquetária).

Outras Doenças Vasculares: os estudos clínicos sugerem que o cumprimento do regime de ajuste do peso de heparina atualmente recomendado é associado a um risco menor de ocorrência de hemorragia intracraniana em relação a protocolos anteriores (quanto maior a dose, menor o ajuste de peso). A incidência total de hemorragia intracraniana e AVC não hemorrágico entre os quatro estudos clínicos foi similar, 9/3.023 (0,30%) para pacientes tratados com placebo e 15/4.680 (0,32%) para pacientes tratados com REOPRO. A incidência de hemorragia intracraniana foi 0,10% para pacientes tratados com placebo e 0,15% para pacientes tratados com REOPRO.

O estudo clínico GUSTO V randomizou 16.588 pacientes com infarto agudo do miocárdio para o tratamento combinado de REOPRO e meia dose de reteplase ou dose total de reteplase. A incidência de sangramento não intracraniano moderado ou grave aumentou em pacientes recebendo REOPRO e meia dose de reteplase em comparação aos pacientes que receberam apenas o reteplase (4,6 *versus* 2,3%, respectivamente).

Trombocitopenia: pacientes tratados com REOPRO estiveram mais sujeitos a experimentar a trombocitopenia (contagem de plaquetas inferior a 100.000 células/mcL), que os pacientes do grupo placebo. A incidência, nos estudos EPILOG e EPISTENT, nos quais REOPRO foi usado com heparina ajustada para o peso e em baixa dose, foi de 2,8% e 1,1% respectivamente, em pacientes no grupo placebo. A trombocitopenia foi observada em níveis mais elevados após a readministração.

Readministração: anticorpos antiquméricos humanos (HACA) apareceram, geralmente com um baixo título, em aproximadamente 5% a 6% dos pacientes, 2 a 4 semanas após receberem a primeira administração de REOPRO em estudos de fase III.

A readministração de REOPRO foi avaliada em 1.286 pacientes num estudo que incluiu 1.342 tratamentos. A maioria dos pacientes estava recebendo REOPRO pela segunda vez; 15% deles estavam recebendo o produto pela terceira vez ou mais. A taxa geral de HACA positivo, que antes da readministração era de 6%, aumentou para 27% posteriormente.

Em um estudo de readministração em pacientes recebendo duas ou mais doses de REOPRO, a incidência de qualquer nível de trombocitopenia foi de 5%, com uma incidência de trombocitopenia profunda de 2% (< 20.000 células/mm³). Os fatores associados ao aumento do risco de trombocitopenia foram: histórico de trombocitopenia em administração anterior de REOPRO, readministração dentro de 30 dias e dosagem de HACA positiva previamente à readministração.

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes são: sangramento, dor nas costas, hipotensão, náusea, dor no peito, vômito, cefaleia, bradicardia, pirexia, dor no local da punção e trombocitopenia. O tamponamento cardíaco, hemorragia pulmonar (principalmente alveolar) e síndrome de desconforto respiratória do adulto foram relatados raramente.

As reações adversas listadas abaixo foram baseadas na experiência dos estudos clínicos e em dados de pós-comercialização do produto no mundo:

Reação comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$): cefaleia, bradicardia, sangramento, hipotensão, edema periférico, hemorragia gastrointestinal, náusea, vômito e dor nas costas.

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$): hemorragia intracraniana.

Reação rara ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$): reação anafilática, reações de hipersensibilidade ou alérgicas, tamponamento cardíaco, sangramento fatal, hemorragia pulmonar e síndrome de desconforto respiratória do adulto.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

Não houve experiência de superdose nos estudos clínicos em humanos.

Entretanto, no caso de reações alérgicas agudas, trombocitopenia ou sangramento incontrolado, o uso de REOPRO deve ser imediatamente descontinuado (ver **Hipersensibilidade e Trombocitopenia**). No caso de trombocitopenia ou sangramento incontrolado, recomenda-se uma transfusão de plaquetas (ver Transfusão para restauração da função plaquetária).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro MS – 1.1260.0010

Farm. Resp.: Márcia A. Preda – CRF-SP nº 19189

Fabricado por:

HOSPIRA INC. - McPherson – EUA

Embalado por:

CILAG AG – Schaffhausen – Suíça

Importado e Registrado por:

ELI LILLY DO BRASIL LTDA.

Av. Morumbi, 8264 – São Paulo, SP – Brasil

CNPJ 43.940.618/0001-44

Venda sob prescrição médica – Uso restrito a hospitais.



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/04/2013	0284848/13-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2013	0284848/13-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2013	- CONTRAINDICAÇÕES - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - REAÇÕES ADVERSAS - SUPERDOSE	VPS	Frasco 5 mL
28/03/2014		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2014		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2014	- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Frasco 5 mL