

REOPRO®
Abciximab (c 7E3 Fab)

FORME ET PRESENTATION

REOPRO 2 mg/mL, solution injectable ou pour perfusion

REOPRO est une solution incolore et transparente.

COMPOSITION

REOPRO 2 mg/mL contient 10 mg d'abciximab dans 5 mL d'eau pour préparations injectables. L'abciximab est le fragment Fab de l'anticorps monoclonal chimérique IgG1 obtenu à partir d'une lignée cellulaire recombinante cultivée en perfusion continue.

Excipients :

Phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique monohydraté, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

INDICATIONS

REOPRO est indiqué, en complément de l'administration d'héparine et d'acide acétylsalicylique dans :

1. Intervention coronarienne percutanée

Prévention des complications cardiaques ischémiques chez les patients qui font l'objet d'une intervention coronarienne percutanée (angioplastie à ballonnet, athérectomie et pose d'un stent) (voir rubrique Propriétés Pharmacodynamiques).

2. Angor instable

Réduction à court terme (1 mois) du risque d'infarctus du myocarde chez les patients souffrant d'angor instable réfractaire au traitement médical conventionnel, chez lesquels une intervention coronarienne percutanée est programmée.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

REOPRO est administré par voie intraveineuse (I.V.) chez l'adulte.

REOPRO ne doit être administré que conjointement à des soins médicaux spécialisés et des soins infirmiers intensifs. De plus, des examens hématologiques doivent pouvoir être réalisés et l'infrastructure doit permettre l'administration de produits sanguins.

Adultes :

La dose de REOPRO recommandée est de 0,25 mg/kg en bolus intraveineux suivi immédiatement après d'une perfusion intraveineuse continue de 0,125 µg/kg/min (jusqu'à un maximum de 10 µg/min).

Pour la stabilisation de l'angor instable, le bolus suivi de la perfusion doit être administré 24 heures avant l'éventuelle intervention et la perfusion doit s'achever 12 heures après l'intervention.

Pour la prévention des complications cardiaques ischémiques chez les patients qui font l'objet d'une intervention coronarienne percutanée et qui ne sont pas alors sous perfusion de REOPRO, le bolus doit être administré 10 à 60 minutes avant l'intervention et suivi d'une perfusion de 12 heures.

Enfants :

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent en dessous de 18 ans compte tenu du manque de données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité.

Pour les modalités de préparation en vue de l'administration (voir rubrique Précautions particulières d'élimination et de manipulation)

CONTRE-INDICATIONS

REOPRO ne doit pas être administré à des patients ayant une hypersensibilité connue à l'abciximab, à un des composants du produit, aux anticorps monoclonaux murins ou aux papaïnes. Des traces de papaïnes, secondaires au processus de fabrication, peuvent être présentes.

Étant donné que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire augmente le risque de saignement, REOPRO est contre-indiqué dans les situations cliniques suivantes : présence d'une hémorragie interne ; antécédent d'accident vasculaire cérébral au cours des deux années précédentes ; chirurgie ou traumatisme intracrânien ou intrarachidien récent (moins de deux mois) ; chirurgie majeure récente (moins de deux mois) ; tumeur intracrânienne, malformation artério-veineuse ou anévrisme ; anomalie connue de la coagulation ou hypertension sévère non contrôlée ; thrombocytopénie préexistante ; vascularite ; rétinopathie hypertensive; insuffisance hépatique sévère.

Les seules données disponibles étant limitées, l'utilisation de REOPRO chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère nécessitant une hémodialyse est contre-indiquée (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi paragraphe sur Néphropathies).

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au cas par cas avant d'entreprendre un traitement par REOPRO. Un rapport bénéfice/risque favorable n'a pas été établi chez les patients à faible risque, âgés de plus de 65 ans.

Administration simultanée d'acide acétylsalicylique et d'héparine

REOPRO doit être utilisé en complément d'un traitement par acide acétylsalicylique et héparine.

Administration simultanée d'acide acétylsalicylique:

L'acide acétylsalicylique doit être administré par voie orale à une dose quotidienne d'au moins 300 mg environ.

Administration simultanée d'héparine lors d'une intervention coronarienne percutanée :

Bolus d'héparine avant l'ACTP

Si le temps de coagulation activée (ACT) est inférieur à 200 secondes avant le début de la procédure d'ACTP, un bolus initial d'héparine doit être administré au moment de la mise en place de l'abord artériel, selon la règle suivante :

- ACT < 150 secondes : administrer 70 U/kg.
- ACT : 150 - 199 secondes : administrer 50 U/kg.

La posologie d'héparine pour le bolus initial ne doit pas dépasser 7000 U.

L'ACT doit être contrôlé au minimum 2 minutes après l'administration du bolus initial d'héparine. S'il est inférieur à 200 secondes, des bolus supplémentaires d'héparine de 20 U/kg peuvent être administrés. Si l'ACT reste inférieur à 200 secondes, administrer des bolus d'héparine de 20 U/kg jusqu'à l'obtention d'un ACT \geq 200 secondes.

Si la situation est telle que des doses supérieures d'héparine sont estimées cliniquement nécessaires malgré la possibilité d'un plus grand risque de saignement, il est recommandé de titrer soigneusement l'héparine en utilisant des doses ajustées au poids et en visant un ACT ne dépassant pas 300 secondes.

Administration du bolus d'héparine en cours d'ACTP

Pendant la procédure d'ACTP, l'ACT doit être vérifié toutes les 30 minutes. S'il est inférieur à 200 secondes, des bolus supplémentaires d'héparine de 20 U/kg peuvent être administrés. Si l'ACT reste inférieur à 200 secondes, réadministrer des bolus d'héparine de 20 U/kg jusqu'à obtention d'un ACT \geq 200 secondes. L'ACT doit être contrôlé avant et au minimum 2 minutes après chaque bolus d'héparine.

En alternative à l'administration de bolus supplémentaires d'héparine selon la procédure décrite ci-dessus, une perfusion continue d'héparine, à une vitesse de perfusion de 7 U/kg/heure, peut être mise en place lorsque les premiers bolus d'héparine ont permis d'atteindre un ACT \geq 200 secondes et peut être poursuivie pendant toute la durée de la procédure.

Perfusion d'héparine après l'ACTP :

Il est fortement recommandé d'arrêter l'héparine dès la fin de la procédure en retirant l'abord artériel dans les 6 heures. Cependant, dans certains cas, si l'héparinothérapie doit être poursuivie après l'ACTP ou si le retrait plus tardif de l'abord est indiqué, la vitesse de perfusion initiale de 7 U/kg/heure est recommandée (voir le paragraphe sur Prévention du risque hémorragique - *Site de ponction de l'artère fémorale*). Dans tous les cas, l'administration d'héparine doit être interrompue au moins 2 heures avant le retrait de l'abord artériel.

Administration simultanée d'héparine lors de la stabilisation de l'angor instable

L'anticoagulation doit être débutée par héparine afin d'obtenir une valeur de TCA de 60-85 secondes. La perfusion d'héparine doit être maintenue tout au long de celle de REOPRO.

Après l'angioplastie, le schéma d'administration de l'héparine est celui décrit dans le paragraphe Administration simultanée d'héparine lors d'une intervention coronarienne percutanée.

Prévention du risque hémorragique:

Sites de saignement potentiels

Il convient de porter une attention particulière à tous les sites de saignement potentiels, en particulier les sites de ponction artériels et veineux, les sites d'insertion des cathéters, les incisions cutanées, et les sites de ponctions à l'aiguille.

Site de ponction de l'artère fémorale

REOPRO est associé à une augmentation de l'incidence des saignements, notamment au niveau du site de ponction de l'artère fémorale pour la mise en place de l'abord dans l'artère fémorale. Les recommandations suivantes concernent spécifiquement les soins pour le site de ponction :

- Insertion de l'abord dans l'artère fémorale
 - Chaque fois que possible, limiter l'accès vasculaire à un abord artériel (éviter la mise en place d'un abord veineux).
 - Ponctionner seulement la paroi antérieure de l'artère ou de la veine lors de la mise en place de l'abord vasculaire.
 - Il est fortement déconseillé d'utiliser la technique du va et vient pour identifier la structure vasculaire.

- Pendant que l'abord artériel fémoral est en place
 - Vérifier le site d'insertion de l'abord et les pouls distaux du (des) membre(s) concerné(s) toutes les 15 minutes pendant 1 heure, puis toutes les heures pendant 6 heures.
 - Assurer un repos au lit absolu, avec la tête du lit \leq à 30°.
 - Immobiliser le(s) membre(s) en position de rectitude, à l'aide de draps roulés ou de moyens de contention douce.
 - Si nécessaire, administrer une analgésie médicamenteuse pour les douleurs dorsales / inguinales.
 - A l'aide d'instructions verbales, apprendre au patient à participer aux soins après ACTP.

- Retrait de l'abord artériel fémoral
 - L'héparine doit être arrêtée au moins 2 heures avant le retrait de l'abord artériel.
 - Vérifier le TCA ou l'ACT avant le retrait de l'abord artériel : ne pas procéder au retrait de l'abord tant que le TCA n'est pas \leq 50 secondes ou que l'ACT n'est pas \leq 175 secondes.
 - Comprimer le point de ponction pendant au moins 30 minutes après le retrait de l'abord, soit manuellement, soit à l'aide d'un dispositif mécanique.
 - Appliquer un pansement compressif une fois que l'hémostase a été obtenue.

- Après le retrait de l'abord artériel fémoral
 - Vérifier l'absence de saignement / d'hématome au creux inguinal, ainsi que les pouls distaux toutes les 15 minutes pendant la première heure ou jusqu'à

- stabilisation, puis toutes les heures pendant les 6 heures suivant le retrait de l'abord.
 - Maintenir le repos au lit absolu, avec la tête du lit \leq à 30° et le(s) membre(s) concerné (s) en position de rectitude pendant 6-8 heures après le retrait de l'abord artériel, ou 6-8 heures après l'arrêt du REOPRO, ou 4 heures après l'arrêt de l'héparine, en fonction de l'événement qui survient en dernier.
 - Retirer le pansement compressif avant la marche.
 - Continuer l'administration des médicaments permettant d'assurer le confort du patient.
- Conduite pratique en cas d'hémorragie ou de formation d'hématome au site de ponction fémoral
 - Si un saignement au niveau du creux inguinal survient, qu'il y ait ou non formation d'hématome, les procédures suivantes sont recommandées :
 - Abaisser la tête du lit à 0°.
 - Comprimer le creux inguinal manuellement ou à l'aide d'un dispositif mécanique jusqu'à ce que l'hémostase soit obtenue.
 - Tout hématome doit être mesuré et surveillé à la recherche d'une expansion.
 - Changer le pansement compressif si nécessaire.
 - Si le patient reçoit de l'héparine, vérifier le TCA et adapter la posologie d'héparine si nécessaire.
 - Maintenir l'accès intraveineux si l'abord artériel a été retiré.

Si le saignement au niveau du creux inguinal persiste ou si l'hématome s'étend pendant la perfusion de REOPRO en dépit des mesures décrites ci-dessus, la perfusion de REOPRO doit être immédiatement interrompue et l'abord artériel retiré en suivant les recommandations indiquées ci-dessus. Après le retrait de l'abord, une voie d'accès intraveineux doit être conservée jusqu'à ce que le saignement soit contrôlé (voir le paragraphe sur Transfusion pour rétablir la fonction plaquettaire).

Saignement rétropéritonéal

L'administration de REOPRO est associée à un risque accru de saignement rétropéritonéal en rapport avec la ponction vasculaire fémorale. L'utilisation d'abords veineux doit être évitée dès que possible, et seule la paroi antérieure de l'artère ou de la veine doit être ponctionnée lors de la mise en place de l'abord vasculaire (voir paragraphe sur Prévention du risque hémorragique-*Site de ponction de l'artère fémorale*).

Hémorragie pulmonaire (principalement alvéolaire)

Dans de rares cas, REOPRO a été associé à une hémorragie pulmonaire (principalement alvéolaire). Cet effet peut se présenter peu après l'administration de REOPRO associé à un ou plusieurs des effets suivants : hypoxémie, infiltrations alvéolaires sur la radiographie pulmonaire, hémoptysie, ou chute inexplicée du taux d'hémoglobine. Si l'hémorragie est confirmée, REOPRO et tous les médicaments anticoagulants et antiagrégants plaquettaires doivent être immédiatement arrêtés.

Prévention des saignements gastrointestinaux

Afin de prévenir un saignement gastrointestinal spontané, il est recommandé d'administrer préalablement aux patients soit des inhibiteurs des récepteurs histaminiques H2, soit des antiacides en solution. Si nécessaire, des antiémétiques seront administrés pour prévenir tout vomissement.

Soins infirmiers

Chaque fois qu'elles ne sont pas nécessaires, les ponctions artérielles et veineuses, les injections intramusculaires, l'utilisation courante de sondes urinaires, l'intubation nasotrachéale, les sondes nasogastriques et l'utilisation de brassards de mesure automatique de la pression artérielle doivent être évitées. Pour l'abord veineux, les sites non comprimables (par exemple, veines sous-clavières ou jugulaires) doivent être évités. Il faut envisager de purger le cathéter avec une solution de chlorure de sodium ou de l'héparine lorsqu'il est utilisé pour des prélèvements sanguins. Les sites de ponction vasculaires doivent être surveillés et les informations consignées. Les pansements doivent être ôtés avec précaution.

Surveillance du patient

Avant l'administration de REOPRO, une numération plaquettaire, un ACT, un temps de prothrombine (TP), et un TCA doivent être pratiqués pour rechercher des anomalies préexistantes de la coagulation. Une numération plaquettaire complémentaire doit être pratiquée 2 à 4 heures après le bolus et à 24 heures. Des mesures du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite doivent être obtenues avant l'administration de REOPRO, 12 heures après l'injection du bolus de REOPRO, puis à nouveau 24 heures après l'injection du bolus. Un électrocardiogramme (ECG) comportant 12 dérivations doit être effectué avant l'injection du bolus de REOPRO, puis au retour du patient en secteur d'hospitalisation à sa sortie du laboratoire de cathétérisme, puis 24 heures après l'injection du bolus de REOPRO. Les paramètres vitaux (en particulier la pression artérielle et la fréquence cardiaque) doivent être notés toutes les heures dans les 4 premières heures suivant l'injection du bolus de REOPRO, puis à 6, 12, 18 et 24 heures suivant celle-ci.

Thrombocytopénie

Afin de rechercher une éventuelle thrombocytopénie, la numération plaquettaire doit être effectuée avant traitement, 2 à 4 heures après l'administration du bolus de REOPRO et à 24 heures. Si le patient présente une diminution aiguë du nombre de plaquettes, il faut faire des numérations plaquettaires supplémentaires. Ces numérations plaquettaires doivent être effectuées dans trois tubes séparés contenant respectivement de l'acide éthylènediaminetétracétique (EDTA), du citrate et de l'héparine, afin d'exclure une pseudothrombocytopénie due à une interaction *in vitro* avec l'anticoagulant utilisé. S'il s'agit d'une thrombocytopénie véritable, il faut interrompre immédiatement l'administration de REOPRO et surveiller et traiter le malade de manière appropriée. Une numération plaquettaire quotidienne doit être pratiquée jusqu'au retour à la normale. Si le nombre de plaquettes chute jusqu'à 60 000 cellules/ μ L, l'administration d'héparine et d'acide acétylsalicylique doit être interrompue. Si le nombre de plaquettes chute en-dessous de 50 000 cellules/ μ L, une transfusion plaquettaire doit être envisagée, en particulier si le patient saigne et/ou si des actes invasifs sont en cours ou sont prévus. Si le nombre de plaquettes chute au-dessous de 20 000 cellules/ μ L, des plaquettes doivent être transfusées. La décision d'une transfusion plaquettaire doit se baser sur une évaluation clinique individuelle. Une thrombocytopénie a été observée à des taux plus élevés après réadministration (voir le paragraphe sur Réadministration).

Transfusion pour rétablir la fonction plaquettaire

En cas d'hémorragie importante non contrôlée, ou lorsqu'une intervention chirurgicale urgente est nécessaire, l'administration de REOPRO doit être interrompue.

Dans la majorité des cas, le temps de saignement revient à la normale en 12 heures. Si le temps de saignement reste augmenté et/ou s'il y a une inhibition marquée de la fonction plaquettaire et/ou si une hémostase rapide est nécessaire et/ou dans le(s) cas où l'hémostase n'est pas restaurée de façon appropriée, il faut envisager de demander l'avis d'un hématologue expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge des saignements. Chez l'animal, il a été montré qu'une transfusion homologue de plaquettes rétablissait la fonction plaquettaire après administration de REOPRO, et chez l'homme, des transfusions de plaquettes fraîches provenant de donneurs ont été administrées de façon empirique afin de rétablir la fonction plaquettaire.

Quand la nécessité de transfuser les patients est envisagée, le volume intravasculaire du patient doit être mesuré. En cas d'hypovolémie, le volume intravasculaire doit être alors restauré à l'aide de solutés cristalloïdes. Chez les patients asymptomatiques, une anémie normovolémique (taux d'hémoglobine 7-10 g/dL) peut être bien tolérée ; il n'y a pas d'indication à la transfusion sauf en cas de détérioration des fonctions vitales ou si le patient présente des signes et des symptômes. Chez les patients symptomatiques (ex : syncope, dyspnée, hypotension orthostatique, tachycardie), le volume intravasculaire doit être restauré à l'aide de solutés cristalloïdes.

Si les symptômes persistent, le patient doit être transfusé à l'aide de concentrés érythrocytaires ou de sang total à raison d'une unité à la fois, jusqu'à disparition des symptômes ; une seule unité peut suffire.

Si une hémostase rapide est requise, des doses thérapeutiques de plaquettes peuvent être transfusées (au moins $5,5 \times 10^{11}$ plaquettes). Une redistribution de REOPRO des récepteurs des plaquettes endogènes vers les récepteurs des plaquettes transfusées peut se produire. Une seule transfusion peut suffire à réduire le blocage des récepteurs de 60 à 70 %, niveau auquel la fonction plaquettaire est rétablie. Il peut être nécessaire de répéter les transfusions de plaquettes afin de maintenir l'hémostase.

Les recommandations spécifiques, concernant les saignements au site d'abord, figurent ci-dessus dans le paragraphe Prévention du risque hémorragique - Site de ponction de l'artère fémorale.

Utilisation de thrombolytiques, d'anticoagulants et d'autres agents antiplaquettaires

Reopro inhibant l'agrégation plaquettaire, la prudence est recommandée lors de l'administration d'autres médicaments affectant l'hémostase tels que l'héparine, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les thrombolytiques et les antiplaquettaires, autres que l'acide acétylsalicylique, tels que le dipyridamole, la ticlopidine ou les dextrans de faible poids moléculaires (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Les données disponibles chez des patients recevant des agents thrombolytiques suggèrent une augmentation du risque de saignement quand REOPRO est administré à des patients traités par des thrombolytiques à des doses suffisamment élevées pour entraîner une fibrinolyse aiguë

généralisée. Par conséquent, l'utilisation d'un traitement par REOPRO en cas d'angioplastie de sauvetage chez ces patients ayant reçu un traitement thrombolytique par voie systémique doit être envisagée uniquement après une évaluation attentive des risques et des bénéfices pour chaque patient. Le risque de saignement et d'hémorragie intracrânienne apparaît d'autant plus élevé que l'administration de REOPRO est précoce après l'utilisation d'un thrombolytique (voir rubrique Effets indésirables, paragraphe sur Autres affections vasculaires).

Si une intervention en urgence s'impose chez un patient présentant des symptômes réfractaires et recevant du REOPRO (ou ayant reçu ce médicament dans les 48 heures précédentes), il est recommandé que le premier geste de sauvetage soit une ACTP. Avant de pratiquer une éventuelle intervention chirurgicale, il faut déterminer le temps de saignement qui doit être inférieur ou égal à 12 minutes. En cas d'échec de l'ACTP ou d'autres procédures appropriées et si l'aspect angiographique suggère que la cause de cet échec est une thrombose, il faut envisager l'administration d'un traitement thrombolytique adjuvant par voie intracoronarienne. Dans la mesure du possible, toute fibrinolyse aiguë généralisée doit être évitée.

Hypersensibilité

La possibilité de réactions d'hypersensibilité doit être envisagée chaque fois que les solutions à base de protéines, comme le REOPRO, sont utilisées. De l'adrénaline, de la dopamine, de la théophylline, des antihistaminiques et des corticoïdes doivent être disponibles pour une administration immédiate. Si des signes de réaction allergique ou d'anaphylaxie surviennent, l'administration de REOPRO doit être immédiatement arrêtée. L'injection sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mL d'une solution aqueuse d'adrénaline (diluée à 1 pour 1000), l'administration de corticoïdes, une assistance respiratoire et d'autres mesures de réanimation sont essentielles.

Des réactions d'hypersensibilité ou allergiques ont été rarement observées après traitement par REOPRO. Cependant, une réaction anaphylactique peut potentiellement se produire à tout moment au cours de l'administration.

Réadministration

L'administration de REOPRO peut entraîner la formation d'anticorps humains anti-chimériques qui peuvent potentiellement provoquer des réactions allergiques ou d'hypersensibilité (y compris une anaphylaxie), une thrombocytopénie ou une diminution du bénéfice lors de la réadministration (voir rubrique Effets indésirables, paragraphe sur Réadministration).

Les données disponibles suggèrent qu'il n'y a pas de réaction croisée entre les anticorps humains dirigés contre d'autres anticorps monoclonaux et REOPRO.

Au cours d'une étude de réadministration, les taux de thrombocytopénie observés ont été plus élevés que dans les études de phase III qui concernaient une première administration, ce qui suggère que la réadministration peut être associée à une augmentation de l'incidence et de la sévérité des thrombocytopénies (voir rubrique Effets indésirables, paragraphe sur Réadministration).

Néphropathies

Le bénéfice du traitement peut se trouver diminué chez les patients atteints d'une néphropathie.

L'utilisation de REOPRO chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère doit être envisagée uniquement après évaluation attentive des risques et des bénéfices. Etant donné que le risque potentiel de saignement est augmenté chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, un contrôle plus fréquent des saignements doit être effectué. En cas de saignement grave, une transfusion de plaquettes doit être envisagée (voir paragraphe sur Prévention du risque hémorragique – Transfusion pour rétablir la fonction plaquettaire). En outre, les précautions en terme de prévention du risque hémorragique telles que décrites ci-dessus doivent être prises en compte.

L'utilisation de REOPRO chez les patients dialysés est contre-indiquée (voir rubrique Contre-indications).

Enfants ou patients âgés de plus de 80 ans

Aucune étude n'a été menée chez les enfants ou les patients de plus de 80 ans.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

REOPRO a été spécifiquement étudié en tant qu'adjuvant au traitement par l'héparine et l'acide acétylsalicylique. En présence de REOPRO, l'administration d'héparine est associée à une augmentation de la fréquence des saignements. Le nombre limité de données relatives au REOPRO chez des patients recevant des agents thrombolytiques suggère une augmentation du risque de saignement. Bien qu'il n'y ait eu aucune étude formelle de REOPRO avec les médicaments à usage cardio-vasculaire couramment utilisés, il n'a pas été noté lors des études cliniques, d'événements indésirables liés à l'administration concomitante d'autres médicaments utilisés dans le traitement de l'angor, de l'infarctus du myocarde ou de l'hypertension, ni avec les solutés injectables communément utilisés. Ces médicaments incluent la warfarine (avant et après mais pas pendant l'ACTP), les bêtabloquants, les antagonistes calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les dérivés nitrés intraveineux et oraux.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Aucune étude de reproduction animale n'a été faite avec REOPRO. On ignore également si l'abciximab peut entraîner des lésions fœtales lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou affecter les fonctions de reproduction. REOPRO ne doit pas être utilisé durant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

L'allaitement des nouveau-nés doit être interrompu chez les femmes allaitantes puisque la sécrétion de l'abciximab dans le lait animal ou humain n'a pas été étudiée.

EFFETS INDESIRABLES

Les événements indésirables les plus fréquents sont : saignements, douleur dorsale, hypotension, nausées, douleur thoracique, vomissements, céphalées, bradycardie, fièvre (pyrexie), douleur au site de ponction et thrombocytopénie. Des tamponnades cardiaques, des hémorragies intrapulmonaires (surtout alvéolaires) et des syndromes de détresse respiratoire de l'adulte ont rarement été rapportés.

Les effets indésirables listés dans le tableau 1 sont basés sur l'expérience acquise lors des essais cliniques. Au sein de chaque classe d'organe, les effets indésirables sont listés selon leur

groupe de fréquence en utilisant les catégories suivantes : fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$).

Tableau 1
Effets indésirables recueillis lors des essais cliniques

Affections hématologiques et du système lymphatique Fréquent:	Thrombocytopénie
Affections cardiaques Fréquent: Rare:	Bradycardie Tamponnade cardiaque
Affections gastro-intestinales Fréquent:	Nausées, vomissements
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquent:	Douleur thoracique, fièvre, douleur au site de ponction
Affections du système immunitaire Rare:	Hypersensibilité/réactions allergiques
Affections musculo-squelettiques et systémiques Fréquent:	Douleur dorsale
Affections du système nerveux Fréquent:	Céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Rare:	Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte
Affections vasculaires Fréquent: Peu fréquent: Rare:	Saignements; hypotension Hémorragie intracrânienne Hémorragie intrapulmonaire

Saignement :

Au cours de l'étude EPIC, où l'héparine était administrée à des doses standard non ajustées au poids, la complication la plus fréquente sous REOPRO était un saignement survenant lors des 36 premières heures. L'incidence des saignements majeurs, des saignements mineurs et celle des transfusions sanguines étaient pratiquement doublées. Les saignements majeurs étaient dans 67 % des cas en rapport avec le site d'abord artériel au creux inguinal.

Les saignements majeurs et les saignements mineurs sont définis ainsi :

Saignements majeurs : Chute du taux d'hémoglobine > 5 g/dL

Saignements mineurs : Hématurie macroscopique ou hématurie spontanée, ou hémorragie observée avec une chute du taux d'hémoglobine > 3 g/dL, ou chute du taux d'hémoglobine ≥ 4 g/dL sans hémorragie extériorisée.

Au cours d'une nouvelle étude clinique EPILOG, associant un traitement héparinique, un retrait des abords fémoraux et des soins des abords fémoraux selon les directives indiquées à la rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi- paragraphe sur Prévention du risque hémorragique, l'incidence des saignements majeurs non associés à une intervention chirurgicale pour pontage coronarien chez des patients traités par REOPRO (1,1%) n'a pas été différente de celle des patients sous placebo (1,1%) et il n'y a pas eu d'augmentation significative du taux d'hémorragie intracrânienne. La diminution des saignements majeurs observée au cours de l'étude EPILOG a été obtenue sans perte d'efficacité du traitement. De la même façon, dans l'étude EPISTENT, l'incidence des saignements majeurs non associés à une intervention chirurgicale pour pontage coronarien chez des patients traités par REOPRO et angioplastie à ballonnet (0,6%) ou traités par REOPRO associé à la pose d'un stent (0,8 %) n'a pas été significativement différente de celle observée chez des patients sous placebo associé à la pose d'un stent (1,0%). Au cours de l'étude CAPTURE qui n'incluait pas de traitement héparinique à faible dose, l'incidence des saignements majeurs non associés à une intervention chirurgicale pour pontage coronarien était plus élevée chez les patients traités par REOPRO (3,8%) que chez les patients sous placebo (1,9%).

Bien que les données soient limitées, le traitement par REOPRO n'a pas été associé à des saignements majeurs chez les patients faisant l'objet d'une intervention chirurgicale pour pontage coronarien. Certains patients ayant des temps de saignement prolongés ont reçu des plaquettes par transfusion afin de corriger le temps de saignement avant l'intervention. (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi – paragraphe sur Transfusion pour rétablir la fonction plaquettaire).

Autres affections vasculaires

Les études cliniques suggèrent que l'administration associée d'un traitement par l'héparine avec une posologie d'héparine adaptée au poids, tel qu'actuellement recommandé, est associée à un risque plus faible d'hémorragie intracrânienne que les précédents protocoles thérapeutiques (qui utilisaient une dose d'héparine plus élevée et non adaptée au poids). L'incidence totale des accidents ischémiques cérébraux hémorragiques et non-hémorragiques était la même au cours des quatre études pivotales, 9/3023 (0,30 %) pour les patients sous placebo et 15/4680 (0,32 %) pour les patients traités par REOPRO. L'incidence des hémorragies intracrâniennes était de 0,10 % pour les patients sous placebo et de 0,15 % pour les patients traités par REOPRO.

L'étude randomisée GUSTO V a inclus 16 588 patients présentant un infarctus du myocarde aigu ayant été traités soit par l'association REOPRO et reteplase à demi-dose soit par reteplase seule à dose totale. L'incidence des hémorragies non intracrâniennes modérées ou sévères était plus élevée chez les patients ayant reçu REOPRO et reteplase à demi-dose que chez les patients ayant reçu reteplase seul (respectivement 4,6 % vs 2,3 %).

Thrombocytopénie

Les patients traités par REOPRO ont eu tendance à présenter plus de thrombocytopénies (numération plaquettaire inférieure à 100 000 cellules/ μ L) que les patients sous placebo. Leur incidence dans les études EPILOG et EPISTENT utilisant REOPRO et recommandant un traitement par héparine à faible dose et ajustée au poids des patients, étaient de 2,8% par rapport à 1,1% chez les patients sous placebo. Les taux de thrombocytopénies observés ont été plus élevés après réadministration (voir paragraphe ci-dessous sur Réadministration).

Réadministration

Lors des études cliniques de phase III, la formation d'anticorps humains anti-chimériques est apparue, généralement à un faible titre, chez environ 5 à 6 % des patients 2 à 4 semaines après avoir une première exposition au REOPRO.

La réadministration de REOPRO chez les patients traités par angioplastie a été évaluée dans une étude observationnelle incluant 1342 traitements chez 1286 patients. La plupart des patients étaient exposés à une deuxième administration de REOPRO ; 15 % étaient exposés à une troisième administration ou au-delà. Le taux de dosages positifs des anticorps humains anti-chimériques était de 6 % avant la réadministration et de 27 % après la réadministration. Aucun cas de réaction allergique sévère ni d'anaphylaxie n'a été rapporté.

Dans une étude observationnelle de réadministration chez des patients exposés à REOPRO pour la deuxième fois ou au-delà, l'incidence des thrombocytopénies (tous degrés confondus) était de 5 % avec une incidence de thrombocytopénie profonde de 2 % (< 20 000 cellules / μ L). Les facteurs associés à un risque augmenté de thrombocytopénie étaient un antécédent de thrombocytopénie lors d'une exposition précédente à REOPRO, une réadministration dans les 30 jours et un dosage des anticorps humains anti-chimériques positif avant réadministration.

SURDOSAGE

Il n'a pas été rapporté d'événements indésirables liés à un surdosage.

Cependant, en cas de réaction allergique aiguë, de thrombocytopénie ou de saignement incontrôlé, l'administration de REOPRO doit être interrompue immédiatement (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, paragraphes sur Hypersensibilité et Thrombocytopénie). En cas de thrombocytopénie ou de saignement incontrôlé, une transfusion de plaquettes est recommandée (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, paragraphe sur Transfusion pour rétablir la fonction plaquettaire).

PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue, code ATC : B01AC13.

REOPRO est le fragment Fab de l'anticorps monoclonal chimérique 7E3. Son action est dirigée contre le récepteur de la glycoprotéine (GP) IIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$) qui se trouve sur la surface des plaquettes humaines. REOPRO inhibe l'agrégation plaquettaire en empêchant la liaison du fibrinogène, du facteur von Willebrand et des autres molécules adhésives aux récepteurs GPIIb/IIIa des plaquettes activées. REOPRO se lie également au récepteur de la vitronectine ($\alpha_V\beta_3$) des plaquettes et des cellules endothéliales.

Le récepteur de la vitronectine est un médiateur des propriétés pro-coagulantes des plaquettes et des propriétés prolifératives des parois endothéliales des vaisseaux et des cellules des muscles lisses. En raison de sa double spécificité, REOPRO empêche la brusque formation de thrombine qui suit l'activation plaquettaire de façon plus efficace que les agents inhibant uniquement le récepteur GPIIb/IIIa.

Efficacité clinique

Lors d'une étude clinique de phase I, l'administration chez l'homme en bolus intraveineux d'une dose unique de 0,15 à 0,30 mg/kg de REOPRO a produit une inhibition rapide, dose-dépendante, de la fonction plaquettaire mesurée par la réponse *ex vivo* à l'adénosine diphosphate (ADP) ou par un allongement du temps de saignement. Avec les deux plus fortes doses (0,25 et 0,30 mg/kg), deux heures après l'injection, plus de 80% des récepteurs GPIIb/IIIa étaient bloqués et l'agrégation plaquettaire en réponse à 20 µM d'ADP était presque abolie. Des études publiées ont montré que ce niveau d'inhibition plaquettaire était atteint dans les dix minutes suivant l'administration. Dans l'étude de phase I, la valeur médiane du temps de saignement a augmenté jusqu'à plus de 30 minutes avec ces deux doses, par rapport à une valeur initiale de 5 minutes environ. Ce taux de 80% de blocage des récepteurs a été retenu comme objectif en terme d'efficacité pharmacologique, car des modèles animaux de sténose coronarienne sévère ont montré que l'inhibition de la fonction plaquettaire associée à ce degré de blocage prévenait la survenue d'une thrombose d'origine plaquettaire.

Chez l'homme, l'administration en bolus intraveineux d'une dose unique de 0,25 mg/kg, suivie d'une perfusion continue de 10 µg/minute pendant 12 à 96 heures a entraîné un blocage prolongé et important des récepteurs GPIIb/IIIa (≥80%) ainsi que l'inhibition de la fonction plaquettaire (agrégation plaquettaire *ex vivo* en réponse à 20 µM d'ADP 20% inférieure par rapport à la valeur initiale et un temps de saignement supérieur à 30 minutes) pendant toute la durée de la perfusion chez la plupart des patients. Des résultats équivalents ont été obtenus en ajustant la dose de perfusion au poids (0,125 µg/kg/min avec un maximum de 10 µg/min) chez des patients pesant jusqu'à 80 kg. Chez les patients qui ont reçu un bolus de 0,25 mg/kg suivi d'une perfusion de 5µg/minute pendant 24 heures, les résultats relatifs au blocage des récepteurs et de l'inhibition de la fonction plaquettaire ont été similaires, mais la réponse ne s'est pas maintenue pendant toute la durée de la perfusion. Bien que de faibles taux de blocage des récepteurs GPIIb/IIIa soient présents jusqu'à plus de 10 jours après l'interruption de la perfusion, la fonction plaquettaire revient habituellement à la normale en 24 à 48 heures.

Au cours d'études cliniques, REOPRO a réduit les complications thrombotiques lors des interventions coronariennes telles qu'angioplastie à ballonnet, athérectomie et pose d'un stent. Ces effets ont été observés dans les heures qui ont suivi l'intervention et ont persisté pendant 30 jours au cours des études EPIC, EPILOG, EPISTENT et CAPTURE. Lors de l'étude EPIC qui concernait des patients avec angioplastie à haut risque, et lors des deux études interventionnelles qui concernaient majoritairement des patients avec angioplastie à haut risque, EPILOG (36% à faible risque et 64% à haut risque) et EPISTENT (27% à faible risque et 73% à haut risque), la perfusion était poursuivie 12 heures après la procédure et la réduction du critère composite (décès, infarctus du myocarde ou réintervention) a persisté pendant la période de suivi qui était respectivement de 3 ans (EPIC), 1 an (EPILOG) et 1 an (EPISTENT). Dans l'étude EPIC, la réduction du critère composite était essentiellement relative à l'effet sur l'incidence des infarctus du myocarde et des revascularisations urgentes et non-urgent. Dans les études EPILOG et EPISTENT, la réduction du critère composite était essentiellement relative à l'effet sur l'incidence des infarctus du myocarde sans onde Q (diagnostiqués par l'augmentation des enzymes cardiaques) et des revascularisations urgentes. Au cours de l'étude CAPTURE chez des patients avec angor instable ne répondant pas à un traitement médical, REOPRO était administré en bolus suivi d'une perfusion 24 heures avant la procédure et poursuivie 1 heure après sa réalisation. Ce schéma thérapeutique a montré une stabilisation des patients avant l'angioplastie ; celle-ci est mise en évidence, par exemple, par une réduction des infarctus du myocarde et la réduction des complications thrombotiques qui persistait à 30 jours mais pas à 6 mois.

PHARMACOCINETIQUE

Après administration d'un bolus intraveineux de REOPRO, les concentrations plasmatiques du produit sous forme libre diminuent très rapidement, vraisemblablement par fixation rapide sur les récepteurs GPIIb/IIIa des plaquettes, avec une phase initiale dont la demi-vie est inférieure à 10 minutes et une phase secondaire dont la demi-vie est d'environ 30 minutes. En général, la fonction plaquettaire se rétablit en 48 heures, bien que REOPRO reste lié aux plaquettes dans la circulation pendant 15 jours ou plus. L'administration intraveineuse d'un bolus de 0,25 mg/kg de REOPRO suivi d'une perfusion continue de 10 µg/minute (ou d'une perfusion ajustée au poids de 0,125 µg/kg/min avec un maximum de 10 µg/min) entraîne des concentrations plasmatiques du produit sous forme libre relativement constantes tout au long de la perfusion. A la fin de la perfusion, les concentrations plasmatiques du produit sous forme libre chutent rapidement pendant environ 6 heures, puis, décroissent plus lentement.

DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE

Il n'existe pas de risques particuliers déterminés.

INCOMPATIBILITES

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Précautions particulières d'élimination et de manipulation.

DUREE DE CONSERVATION

3 ans.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante (25°C).

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être administré immédiatement. S'il n'est pas administré immédiatement, la durée et les conditions de conservation du produit avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C, à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8 °C). Ne pas congeler. Ne pas agiter.

Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir rubrique Durée de conservation.

NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR

REOPRO se présente comme une solution de 5 mL dans un flacon (verre borosilicaté de type I), muni d'un bouchon (caoutchouc enduit de téflon), serti d'aluminium et protégé par un capuchon (plastique) Boîte de 1.

PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET DE MANIPULATION

Ne pas agiter les flacons. REOPRO ne contient pas de conservateur et il est destiné à un usage unique. Pour les modalités d'administration, voir rubrique Posologie et mode d'administration.

REOPRO s'administre par voie intraveineuse chez l'adulte.

Adultes :

La dose de REOPRO recommandée est de 0,25 mg/kg en bolus intraveineux suivi immédiatement après d'une perfusion intraveineuse continue de 0,125 µg/kg/min (jusqu'à un maximum de 10 µg/min).

Instructions pour la dilution :

1. Les médicaments parentéraux doivent être inspectés visuellement pour mettre en évidence la présence de particules avant administration. Les préparations de REOPRO contenant des particules opaques visibles ne doivent PAS être utilisées.
2. Comme pour tous les médicaments parentéraux, des procédures d'asepsie doivent être respectées pour l'administration de REOPRO.
3. Préparation du bolus : prélever la quantité de REOPRO nécessaire pour l'injection bolus avec une seringue. Filtrer cette solution en utilisant un filtre de seringue stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines, de 0,20 µm/0,22 µm ou 5 µm . Le bolus doit être administré en une (1) minute.
4. Préparation de la perfusion : prélever la quantité de REOPRO nécessaire pour la perfusion avec une seringue. REOPRO sera perfusé, dans une solution stérile de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9%) ou de glucose à 5%, au moyen d'une pompe à perfusion continue à une vitesse déterminée. La perfusion continue doit être filtrée, soit au moment du mélange avec un filtre pour seringue stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines, de 0,20 µm/0,22 µm ou 5,0 µm, soit au moment de l'administration en utilisant un filtre incorporé stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines, de 0,20 µm/0,22 µm. Jeter le produit non utilisé à la fin de la perfusion.
5. Aucune incompatibilité n'a été observée avec les solutés injectés par voie intraveineuse ou les médicaments cardiovasculaires couramment utilisés. Néanmoins il est recommandé d'administrer REOPRO, dans la mesure du possible, sur une voie veineuse isolée, et de ne pas le mélanger avec d'autres médicaments.
6. Aucune incompatibilité n' a été observée avec les flacons de verre, les poches de chlorure polyvinyle ou les dispositifs de perfusion.
7. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R. 5121-96 du code de la santé publique.

NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

558 811.0 : 5 mL de solution en flacon (verre de type I), muni d'un bouchon (caoutchouc enduit de téflon serti d'aluminium et protégé par un capuchon (plastique)). Boîte de 1.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant :

CENTOCOR B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
PAYS-BAS

Exploitant :

LILLY FRANCE S.A.S
13, rue Pagès
92158 Suresnes Cedex

Tél. : 01.55.49.34.34

Date de dernière révision : **25 mars 2008**

Information médicale et Pharmacovigilance (Centre d'expertise européen) :
Tél. (n°vert) : 0 800 88 08 09

Société par Actions Simplifiée au capital de 328 511 718 € - 609 849 153 R.C.S. Nanterre –
REOPRO.doc_version1-Mai 2008