

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ReoPro 2 mg/ml oplossing voor injectie of infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

ReoPro 2 mg/mL bevat 10 mg abciximab in 5 ml water voor injectie. Abciximab is het Fab fragment van het chimere IgG1 monoclonale antilichaam geproduceerd met behulp van recombinante cellijn in een proces van continue perfusie.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie of infusie.

ReoPro is een kleurloze en heldere vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ReoPro is geïndiceerd als een aanvullende behandeling naast heparine en acetylsalicylzuur voor:

1. Percutane coronaire interventie

Ter preventie van ischemische cardiale complicaties bij patiënten tijdens percutane coronaire interventie (ballonangioplastiek, atherectomie en stent) (zie rubriek 5.1 “klinische effectiviteit”).

2. Instabiele angina

Korte termijn reductie (1 maand) van het risico op myocardinfarct, bij patiënten met instabiele angina die niet reageren op volledige conventionele behandeling en die ingeroosterd zijn voor percutane coronaire interventie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

ReoPro is voor intraveneuze (I.V.) toediening aan volwassenen.

ReoPro moet alleen worden toegediend onder uitgebreide specialistische medische en verpleegkundige zorg. Bovendien moet er de beschikking zijn over hematologische laboratoriumtesten, en faciliteiten voor de toediening van bloedproducten.

Volwassenen:

De aanbevolen dosering ReoPro is een 0,25 mg/kg intraveneuze bolusinjectie direct gevolgd door een 0,125 µg/kg/minuut (tot een maximum van 10 µg/minuut) continue intraveneuze infusie.

Voor de stabilisatie van instabiele angina patiënten dient de bolus dosis gevolgd door de infusie gestart te worden tot 24 uur voor de mogelijke interventie en afgerond te zijn 12 uur na de interventie.

Voor de preventie van ischemische cardiale complicaties bij patiënten die percutane coronaire interventie ondergaan, en die momenteel geen ReoPro infusie ontvangen, dient de bolus toegediend te worden 10 tot 60 minuten voor de interventie, gevolgd door een infusie gedurende 12 uur.

Kinderen:

ReoPro wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Zie rubriek 6.6 voor een gedetailleerde beschrijving van de voorbereiding voor toediening.

4.3 Contra-indicaties

ReoPro dient niet te worden toegediend aan patiënten met een bekende overgevoeligheid voor abciximab, voor één van de hulpstoffen in ReoPro, voor monoclonale antilichamen van muizen of voor papaïne. Als gevolg van het productieproces kunnen sporen van papaïne aanwezig zijn.

Omdat remming van de trombocytenuitstrooming de kans op bloedingen vergroot, is ReoPro gecontraïndiceerd in de volgende klinische situaties: actieve inwendige bloedingen; cerebrovasculair accident korter dan 2 jaar geleden; recent (korter dan 2 maanden geleden) intracraniaal of intraspinaal trauma of operatie; recent (korter dan 2 maanden geleden) grote operatie; intracraniaal neoplasma, arterioveneuze malformaties of aneurysma; bekende hemorrhagische diathese of ernstige ongecontroleerde hypertensie; reeds bestaande trombocytopenie; vasculitis; hypertensieve retinopathie; ernstig leverfalen.

ReoPro is gecontraïndiceerd in patiënten met ernstig nierfalen die hemodialyse ondergaan, omdat de gegevens over het gebruik in deze patiëntengroep beperkt zijn (zie rubriek 4.4, paragraaf “Nierziekte”).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er dient een zorgvuldige beoordeling van de risk-benefit balans per individuele patiënt gemaakt te worden, voordat de behandeling met ReoPro wordt gestart. Een gunstige verhouding risk-benefit is niet vastgesteld bij laag risico patiënten ouder dan 65 jaar.

Gelijktijdige therapie van acetylsalicylzuur en heparine:

ReoPro moet gebruikt worden als een adjuvans bij acetylsalicylzuur en heparine therapie.

Gelijktijdige behandeling met acetylsalicylzuur

Acetylsalicylzuur moet oraal worden toegediend bij een dagelijkse dosering van ongeveer, maar niet minder dan 300 mg.

Gelijktijdige behandeling met heparine voor percutane coronaire interventie

Heparine bolus Pre-PTCA

Als de geactiveerde stollingstijd van een patiënt korter dan 200 seconden is voor de start van een PTCA procedure, moet er bij arterieel aanprikken een initiële bolus heparine gegeven worden. Dit dient te gebeuren volgens het volgende algoritme:

geactiveerde stollingstijd korter dan 150 seconden: 70 E/kg

geactiveerde stollingstijd 150 - 199 seconden: 50 E/kg

De initiële heparine bolus dient niet meer te bedragen dan 7.000 E.

De geactiveerde stollingstijd moet tenminste 2 minuten na de heparine bolus gecontroleerd worden. Als de geactiveerde stollingstijd korter dan 200 seconden is, kunnen er additionele heparine bolussen van 20 E/kg worden toegediend. Indien de geactiveerde stollingstijd korter dan 200 seconden blijft, dienen aanvullende bolussen van 20 E/kg gegeven te worden totdat een geactiveerde stollingstijd van tenminste 200 seconden is bereikt.

Indien er zich situaties voordoen waarin hogere doses heparine klinisch nodig worden geacht, ondanks de mogelijkheid van een groter bloedingsrisico, wordt geadviseerd de heparine zorgvuldig te titreren d.m.v. gewichts-aangepaste bolussen. De geactiveerde stollingstijd dient niet boven de 300 seconden te komen.

Heparine bolus tijdens PTCA

Tijdens de PTCA procedure dient de geactiveerde stollingstijd iedere 30 minuten gecontroleerd te worden. Wanneer deze korter dan 200 seconden is, kunnen additionele heparine bolus injecties van 20 E/kg worden gegeven. Mocht de geactiveerde stollingstijd korter dan 200 seconden blijven, dan kunnen additionele heparine bolussen van 20 E/kg worden gegeven totdat de geactiveerde stollingstijd tenminste 200 seconden is. De geactiveerde stollingstijd dient voor, en tenminste 2 minuten na, iedere heparine bolus gecontroleerd te worden.

Als alternatief voor het geven van additionele bolussen zoals hierboven beschreven, kan een continu heparine infuus worden begonnen nadat d.m.v. de heparine bolussen de geactiveerde stollingstijd tenminste 200 seconden bedraagt, met een snelheid van 7 E/kg/uur en dat wordt voortgezet gedurende de procedure.

Heparine infusie na PTCA

Het wordt *ten zeerste aanbevolen* onmiddellijk na voltooiing van de procedures de toediening van heparine stop te zetten, met verwijdering van de arteriële sheath binnen 6 uur. In individuele patiënten bij wie de behandeling wordt voortgezet met heparine na PTCA of latere sheath verwijdering, wordt een initiële infusiesnelheid van 7 E/kg/uur geadviseerd (zie paragraaf “Voorzorgsmaatregelen i.v.m. bloedingen, *Femorale arterie introductieplaats*”). Onder alle omstandigheden dient de heparine toediening stopgezet te worden tenminste 2 uur voor het verwijderen van de arteriële sheath.

Gelijktijdige behandeling met heparine voor stabilisatie van instabiele angina

Anticoagulantie met heparine dient gestart te zijn met als doel een APTT van 60-85 seconden. De heparine infusie dient gehandhaafd te blijven tijdens de ReoPro infusie. Na de angioplastiek dient het heparinebeleid te zijn zoals vermeld onder paragraaf “Gelijktijdige heparine therapie voor percutane coronaire interventie”.

Voorzorgsmaatregelen i.v.m. bloedingen

Mogelijke locaties voor bloedingen

Zorgvuldige aandacht moet besteed worden aan alle mogelijke bloedingsplaatsen, waaronder arteriële en veneuze punctieplaatsen, catheter introductieplaatsen, incisieplaatsen, en injectieplaatsen.

Femorale arterie introductieplaats

ReoPro is geassocieerd met een toegenomen bloedingsneiging, met name op de arteriële introductieplaats voor het plaatsen van de femorale arterie sheath. Hierna volgen specifieke aanbevelingen t.b.v. de zorg voor de introductieplaats:

- Femorale arterie sheath invoer
 - Plaats desgewenst alleen een arteriële sheath voor vasculaire toediening (voorkom veneuze plaatsing van de sheath)
 - Puncteer alleen de voorliggende wand van de arterie of vene bij de vasculaire introductie
 - Het gebruik van een door en door techniek om de vasculaire structuur te bepalen wordt *sterk ontraden*
- Als de femorale arterie sheath geplaatst is
 - Controleer iedere 15 minuten gedurende 1 uur de sheath introductieplaats en distale pulsen van het betreffende been (benen), en vervolgens ieder uur gedurende 6 uur
 - Houd complete bedrust met het hoofdeinde onder een hoek kleiner of gelijk aan 30 graden
 - Houd het betreffende been (benen) gestrekt d.m.v. fixatie m.b.v. een laken of andere fixatie
 - Geef zonodig medicatie voor rug- of liespijn
 - Informeer de patiënt d.m.v. mondelinge instructies over de zorg na de PTCA
- Femorale arterie sheath verwijdering

- De heparine toediening moet tenminste 2 uur vóór verwijdering van de arteriële sheath zijn gestopt
 - Controleer de APTT of geactiveerde stollingstijd voor verwijdering van de arteriële sheath: verwijder de sheath niet, tenzij de APTT maximaal 50 seconden is, of de geactiveerde stollingstijd maximaal 175 seconden is
 - Breng gedurende tenminste 30 minuten na verwijdering druk aan op de introductieplaats, op manuele of op mechanische wijze
 - Breng een drukverband aan nadat hemostase is bereikt
- Na verwijdering van de femorale arterie sheath
 - Controleer de lies op bloedingen of hematomen en distale pulsen gedurende iedere 15 minuten in het eerste uur of tot stabilisatie, daarna ieder uur gedurende 6 uur volgend op de sheath verwijdering
 - Houd nog steeds complete bedrust met het hoofdeinde onder een hoek kleiner of gelijk aan 30 graden en houd het betreffende been (benen) gestrekt voor 6-8 uur na de verwijdering van de sheath, of gedurende 6-8 uur na stopzetting van de ReoPro toediening of gedurende 4 uur na stopzetting van de heparine toediening. Het laatst bereikte tijdstip dient het uitgangspunt te zijn.
 - Verwijder het drukverband voordat de patiënt ambuland wordt
 - Continueer medicatie voor ongemakken
 - Behandeling van bloedingen en hematoomvorming op de femorale introductieplaats
 - In het geval van bloedingen in de lies met of zonder hematoomvorming worden de volgende maatregelen aanbevolen:
 - Breng het hoofdeinde omlaag tot 0 graden
 - Breng manuele druk of een compressiemiddel aan totdat hemostase verkregen is
 - Ieder hematoom dient gemeten te worden en gecontroleerd te worden op uitbreiding
 - Pas de druk zonedig aan
 - Wanneer heparine gegeven wordt, moet de APTT gemeten worden, en zonedig de heparine toediening worden aangepast
 - Houd de intraveneuze introductieplaats open indien de sheath verwijderd is

Wanneer, ondanks de bovengenoemde maatregelen, de liesbloeding aanhoudt of het hematoom zich uitbreidt tijdens de ReoPro infusie, moet de ReoPro infusie onmiddellijk worden stopgezet, en de arteriële sheath verwijderd worden met inachtneming van de eerder genoemde richtlijnen. Na verwijdering van de sheath moet de intraveneuze introductieplaats opgehouden worden totdat de bloeding onder controle is (zie onder paragraaf “Transfusie met het doel de bloedplaatjesfunctie te herstellen”).

Retroperitoneale bloedingen

ReoPro wordt geassocieerd met een toegenomen risico op retroperitoneale bloedingen in verband met de femorale vasculaire punctie. Het gebruik van veneuze sheaths moet worden beperkt en alleen de voorliggende wand van de arterie of de vene zou gepuncteerd moeten worden voor de vasculaire introductie. (zie onder paragraaf “Voorzorgsmaatregelen i.v.m. bloedingen - *Femorale arterie introductieplaats*”).

Pulmonaire (meestal alveolaire) bloeding

ReoPro werd zelden geassocieerd met pulmonaire (meestal alveolaire) bloeding. De volgende symptomen kunnen zich voordoen in verband met het toedienen van ReoPro: hypoxemie, alveolaire infiltraten op röntgen foto's van de borstkas, hemoptysis, of een onverklaarbare daling van het hemoglobine. Als deze symptomen bevestigd worden, dient ReoPro en ieder anti-coagulant en andere thrombocytenaggregatieremmers onmiddellijk gestopt te worden.

Profylaxe van gastro-intestinale bloedingen

Om spontane gastro-intestinale bloedingen te voorkomen, wordt het aangeraden dat patiënten als premedicatie H2-histamine receptor antagonisten of vloeibare antacida ontvangen. Anti-emetica moeten worden gegeven als dat nodig is om braken te voorkomen.

Algemene verpleegkundige zorg

Onnodige arteriële en veneuze puncties, intramusculaire injecties, routinematig gebruik van urine-catheters, nasotracheale intubatie, neussonde en automatische bloeddruk manchets dienen vermeden te worden. Als er intraveneus moet worden aangeprikt, dienen de niet samen te drukken plekken (zoals de vena jugularis en de vena subclavia) te worden vermeden. Voor bloedafname moet gebruik van een heparineslot of slot met natriumchloride oplossing overwogen worden. Vasculaire punctieplaatsen moeten genoteerd en gecontroleerd worden. Verwijdering van verbanden dient voorzichtig te geschieden.

Patiënt monitoring

Voordat ReoPro kan worden toegediend, dienen bloedplaatjes, geactiveerde stollingstijd, protrombine tijd en APTT bepaald te worden, om reeds bestaande stollingsafwijkingen te identificeren. Aanvullende trombocyten tellingen dienen 2-4u na toedienen van de bolus uitgevoerd te worden en vervolgens na 24u. Hemoglobine en hematocriet waarden moeten bepaald worden voorafgaand aan de toediening van ReoPro, 12 uur na toediening van de bolusinjectie ReoPro, en 24 uur na toediening van de bolusinjectie ReoPro. Een 12-punts electrocardiogram moet gemaakt worden voor de bolusinjectie van ReoPro, en opnieuw wanneer de patiënt is teruggekeerd van het catheterisatielaboratorium, en 24 uur na de bolusinjectie ReoPro. Vitale kenmerken (waaronder bloeddruk en hartslag) dienen in de eerste 4 uren na toediening van de bolusinjectie ieder uur gevolgd te worden, en vervolgens 6, 12, 18 en 24 uur na de bolusinjectie ReoPro.

Trombocytopenie

Om de kans op trombocytopenie te evalueren moet de telling van de bloedplaatjes voor de behandeling, en 2 tot 4 uur, en 24 uur na de bolusinjectie Reopro gevolgd worden. Als een patiënt een acute daling van de bloedplaatjes ondervindt, moet een additionele telling gedaan worden. Deze telling van bloedplaatjes moet verricht worden in 3 afzonderlijke reageerbuizen die respectievelijk EDTA, citraat en heparine bevatten, om pseudotrombocytopenie door *in vitro* anticoagulante interactie uit te sluiten. Als een echte trombocytopenie wordt vastgesteld moet de ReoPro toediening onmiddellijk worden stopgezet, en de conditie op een geëigende wijze gevolgd en behandeld worden. Een dagelijkse telling van de bloedplaatjes moet gedaan worden totdat de waarde normaal is. Wanneer een bloedplaatjestelling daalt tot 60.000 cellen per μl dienen acetylsalicylzuur en heparine stopgezet te worden. Wanneer de waarde onder de 50.000 cellen per μl daalt, dient het toedienen van bloedplaatjes overwogen te worden, vooral als de patiënt bloedt en/of invasieve procedures gepland zijn of gaande zijn. Als het aantal bloedplaatjes daalt onder 20.000 cellen per μl , dienen plaatjes per transfusie te worden toegediend. De beslissing voor plaatjes transfusie dient gebaseerd te worden op een klinisch oordeel op individuele basis. Na hernieuwde toediening werd vaker trombocytopenie waargenomen (zie onder paragraaf “Hernieuwde toediening”).

Transfusie met het doel de bloedplaatjesfunctie te herstellen

In het geval van ernstige ongecontroleerde bloedingen of de noodzaak tot acute chirurgie dient de toediening van ReoPro gestopt te worden.

In de meerderheid van de patiënten keert de bloedingstijd binnen 12 uur terug tot normaal niveau. Als de bloedingstijd verlengd blijft en/of er is een duidelijke remming van de plaatjes functie en/of hemostasis is snel gewenst en/of hemostasis is onvoldoende hersteld, dient overwogen te worden een hematoloog te raadplegen met ervaring op het gebied van het diagnosticeren van en om gaan met bloedingsstoornissen.

Van transfusie van donor bloedplaatjes is in dierstudies aangetoond dat het de bloedplaatjesfunctie herstelt na toediening van ReoPro. Daarnaast zijn empirisch transfusies van verse willekeurige donor bloedplaatjes gegeven om bij de mens de functie van de bloedplaatjes te herstellen.

Als de noodzaak voor transfusie wordt overwogen, moet het intravasculaire volume bepaald worden. In geval van hypovolemie, moet het intravasculaire volume hersteld worden op adequate wijze d.m.v.

kristalloïden. In asymptomatische patiënten kan normovolemische anemie (hemoglobine 7-10 g/dl) goed verdragen worden: transfusie is dan niet aangewezen, tenzij er een verslechtering optreedt van vitale kenmerken, of de patiënt klachten ontwikkelt.

Bij symptomatische patiënten (bijvoorbeeld syncope, dyspnoe, posturale hypotensie, tachycardie) moeten kristalloïden worden gegeven om het intravasculaire volume aan te vullen. Als de symptomen aanhouden dienen de patiënten transfusie te ontvangen met erythrocytenconcentraat, of vol bloed, eenheid voor eenheid, ter verlichting van de klachten: één eenheid kan genoeg zijn.

Indien hemostase snel gewenst is, dienen therapeutische doseringen trombocyten toegediend te worden (ten minste 5.5×10^{11} bloedplaatjes). Er kan een herverdeling plaatsvinden van ReoPro welke gebonden is aan de endogene plaatjes receptoren naar de receptoren van de getransfuseerde plaatjes. Een eenmalige transfusie kan voldoende zijn om de receptorblokkade te verminderen tot 60-70%, op welk niveau de bloedplaatjesfunctie hersteld is. Herhaalde transfusie van bloedplaatjes kan vereist zijn om hemostase te handhaven.

Specifieke richtlijnen voor bloedingen op de introductieplaats worden vermeld onder de paragraaf “Voorzorgsmaatregelen i.v.m. bloedingen: Femorale arterie introductieplaats”.

Het gebruik van trombolytica, anticoagulantia, en andere trombocytenaggregatieremmers

Omdat ReoPro de trombocytenaggregatie remt, dient voorzichtigheid te worden betracht als het wordt gebruikt samen met andere geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden, zoals heparine, orale anticoagulantia zoals warfarine, trombolytica en andere trombocytenaggregatieremmers dan acetylsalicylzuur, zoals dipyridamol, ticlopidine of dextranen met een laag moleculair gewicht. (zie rubriek 4.5)

Gegevens bij patiënten die trombolytica ontvangen suggereren een toegenomen bloedingsrisico, wanneer ReoPro wordt toegediend aan patiënten die behandeld worden met trombolytica in een dusdanige dosering dat ze systemisch fibrinolytisch actief zijn. Vandaar dat een interventie met ReoPro in noodsituaties, als angioplastie nodig is, bij patiënten die systemische trombolytica werden toegediend alleen overwogen kan worden na zorgvuldige analyse van de risico's en voordelen voor iedere patiënt. Het risico op bloeding en intracraniale bloeding lijkt hoger te zijn als de tijd tussen toediening van ReoPro en de toediening van het trombolyticum korter is (zie rubriek 4.8, paragraaf “Overige vasculaire aandoeningen”).

Indien urgente interventie is geboden voor refractaire symptomen bij een patiënt aan wie ReoPro wordt toegediend (of aan wie in de voorafgaande 48 uur het geneesmiddel is toegediend), wordt aanbevolen eerst d.m.v. PTCA te proberen de symptomen te verhelpen. Voordat er verdere chirurgische ingrepen plaatsvinden, moet de bloedingstijd bepaald worden, en deze moet 12 minuten of korter zijn. Indien PTCA en elke andere geschikte interventie niet slagen en indien uit het angiografisch beeld de indruk bestaat dat de etiologie wordt veroorzaakt door trombose, dan kan worden overwogen om aanvullende trombolytische therapie intracoronair toe te dienen. Een systemisch fibrinolytische toestand moet worden vermeden indien mogelijk.

Overgevoeligheid

Er moet rekening worden gehouden met overgevoelighedsreacties wanneer eiwitoplossingen, zoals ReoPro, worden toegediend. Adrenaline, dopamine, theofylline, antihistaminica en corticosteroiden dienen voor onmiddellijk gebruik voorhanden te zijn. Indien symptomen van een allergische of anafylactische reactie zich openbaren, dient de infusie onmiddellijk te worden gestaakt. Subcutane toediening van 0,3 tot 0,5 ml adrenaline (waterige oplossing 1:1000), corticosteroiden, respiratoire ondersteuning en andere levensreddende maatregelen zijn noodzakelijk.

Er zijn zelden overgevoeligheid of allergische reacties gezien na een behandeling met ReoPro. Desondanks kan anafylaxie optreden op elk moment tijdens de toediening.

Hernieuwde toediening

Toediening van ReoPro kan resulteren in de vorming van humane anti-chimere antilichamen (HACA) die mogelijk allergische of overgevoeligheidsreacties kunnen uitlokken (met inbegrip van anafylaxie), of trombocytopenie of een verminderde werkzaamheid bij hernieuwde toediening (zie rubriek 4.8, paragraaf “Hernieuwde toediening”).

Beschikbaar bewijs doet vermoeden dat humane antilichamen voor andere monoclonale antilichamen geen kruisreactie vertonen met ReoPro.

Trombocytopenie werd in hogere mate waargenomen in de studie over hernieuwde toediening dan in de fase III studie bij eerste toediening, hetgeen suggereert dat hernieuwde toediening mogelijk geassocieerd kan zijn met een verhoogde incidentie en ernst van trombocytopenie (zie rubriek 4.8, paragraaf “Hernieuwde toediening”).

Nierziekte

Het nut van de behandeling kan afgenomen zijn bij nierziekte. Het gebruik van ReoPro bij patiënten met ernstig nierfalen dient alleen in overweging genomen te worden na zorgvuldig afwegen van voor- en nadelen. Aangezien het risico op bloeding is toegenomen bij patiënten met ernstig nierfalen, dienen deze patiënten frequenter op bloeding geëvalueerd te worden. In geval van ernstige bloedingen dient toediening van plaatjes per transfusie overwogen te worden (zie paragraaf “Voorzorgsmaatregelen i.v.m. bloedingen - Transfusie met het doel de bloedplaatjesfunctie te herstellen”). Hierbij dienen de voorzorgsmaatregelen bij bloeding zoals hierboven beschreven in acht genomen te worden.

Het gebruik van ReoPro bij patiënten die dialyse ondergaan, is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Kinderen of personen ouder dan 80 jaar

Het gebruik van ReoPro is bij kinderen of personen ouder dan 80 jaar niet onderzocht.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

ReoPro is formeel onderzocht als aanvullende behandeling aan heparine en acetylsalicylzuur. In de aanwezigheid van ReoPro wordt heparine in verband gebracht met een toegenomen incidentie van bloeding. Beperkte ervaring met ReoPro bij patiënten die trombolytica toegediend kregen veronderstellen een toename in het bloedingsrisico. Hoewel er geen formele studies zijn verricht van ReoPro met andere gebruikelijke cardiovasculaire geneesmiddelen, zijn er in klinische studies geen ongewenste effecten gezien bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen voor de behandeling van angina pectoris, myocardinfarct en hypertensie noch met gangbare intraveneuze infusievloeistoffen. Tot deze geneesmiddelen behoorden, warfarine (voor en na PTCA, maar niet tijdens PTCA), β -sympathicolytica, calciumantagonisten, ACE-remmers, intraveneuze en orale nitraten.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Reproductiestudies in dieren zijn niet verricht met ReoPro. Het is tevens onbekend of abciximab, indien toegediend aan zwangere vrouwen, schadelijk is voor de vrucht of de voortplantingscapaciteit kan beïnvloeden. ReoPro dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Omdat het onbekend is of abciximab wordt uitgescheiden in moedermelk (bij mensen of dieren) moet de borstvoeding worden stopgezet.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn bloeding, rugpijn, hypotensie, misselijkheid, pijn op de borst, braken, hoofdpijn, bradycardie, koorts (pyrexie), pijn op de aanprikplaats, en trombocytopenie. Harttamponade, pulmonaire (meestal alveolaire) hemorrhagie en ARDS (adult respiratory distress syndrome) werden zelden gemeld.

De bijwerkingen weergegeven in Tabel 1 zijn gebaseerd op de ervaring die opgedaan werd tijdens klinische onderzoeken. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabel 1
Bijwerkingen bij klinisch onderzoek

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak: Trombocytopenie
Hartaandoeningen	Vaak: Bradycardie Zelden: Harttamponade
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak: Misselijkheid, braken
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak: Pijn op de borst, pyrexie, pijn op de aanprikplaats
Immuunsysteemaandoeningen	Rare: Overgevoeligheid/allergische reacties
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak: Rugpijn
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak: Hoofdpijn
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden: ARDS (adult respiratory distress syndrome)
Bloedvataandoeningen	Vaak: bloeding; hypotensie Soms: Intracraniale hemorrhagie Zelden: Pulmonaire hemorrhagie

Bloeding

In de EPIC studie, waarin een standaard, niet op gewicht aangepast, heparine schema werd toegepast, was de meest gebruikelijke complicatie tijdens de ReoPro therapie bloeding in de eerste 36 uur. De incidenties van ernstige bloeding, geringe bloeding en transfusie van bloedproducten waren bij benadering verdubbeld. Bij patiënten met een ernstige bloeding, was deze in 67% van de gevallen geassocieerd met de arteriële introductieplaats in de lies.

Ernstige en geringe bloeding zijn als volgt gedefinieerd:

Ernstige bloeding: Daling in hemoglobine > 5 g/dl

Geringe bloeding: Spontane met het blote oog waarneembare hematurie of hematemesis, of waargenomen bloedverlies met een hemoglobine daling > 3 g/dl of een daling in hemoglobine ≥ 4 g/dl zonder waargenomen bloedverlies

In een volgende studie, EPILOG, werd gebruik gemaakt van het heparine schema, en de richtlijnen voor de sheath verwijdering en femorale introductie zoals vermeld onder rubriek 4.4, paragraaf

“Voorzorgsmaatregelen i.v.m. bloedingen”. In deze studie was de incidentie van ernstige bloedingen die niet geassocieerd zijn met CABG chirurgie (coronary artery bypass grafting) bij patiënten behandeld met ReoPro (1,1%) niet afwijkend van patiënten die placebo ontvingen (1,1%). Bovendien was er geen significante toename in de incidentie van intracraniale hemorragie. De afname in ernstige bloedingen waargenomen in de EPILOG studie werd verkregen zonder verlies van werkzaamheid. In de EPISTENT studie was bovendien de incidentie van ernstige bloedingen die niet geassocieerd zijn met CABG chirurgie bij patiënten die ReoPro met ballon angioplastiek (0,6%) of ReoPro met stent plaatsing (0,8%) ontvingen, niet significant verschillend t.o.v. patiënten die placebo met stent plaatsing (1,0%) ontvingen. In de CAPTURE studie, waarin het lage-dosis heparine schema niet werd gebruikt, was de incidentie van ernstige bloedingen niet geassocieerd met CABG chirurgie hoger bij patiënten die ReoPro ontvingen (3,8%) dan bij patiënten die placebo ontvingen (1,9%).

Hoewel de gegevens beperkt zijn, was de ReoPro behandeling niet geassocieerd met excessief bloedverlies bij patiënten die CABG operatie ondergingen. Sommige patiënten met verlengde bloedingstijden ontvingen bloedplaatjes transfusies om de bloedingstijd te corrigeren voorafgaand aan de operatie (zie rubriek 4.4, paragraaf “Transfusie met het doel de bloedplaatjesfunctie te herstellen”).

Overige vasculaire aandoeningen

Klinische studies tonen dat het tegenwoordig aanbevolen doseringsschema van heparine op geleide van gewicht geassocieerd is met een lager risico op intracraniale bloeding in vergelijking met de eerder gebruikte protocollen (hogere doseringen, niet op geleide van gewicht). De totale incidentie van intracraniale hemorragie en niet-hemorragische infarct in alle 4 de registratiestudies was vergelijkbaar, 9/3023 (0,30%) voor de placebogroep en 15/4680 (0,32%) voor de ReoPro groep. De incidentie van intracraniale hemorragie was 0,10% in de placebogroep en 0,15% in de ReoPro groep.

In de GUSTO V studie werden 16 588 patiënten met acuut myocard infarct willekeurig verdeeld over 2 behandelingsschema's, nl. één bestaande uit een combinatie van ReoPro met een halve dosis reteplase en één bestaande uit alleen een volledige dosis reteplase. De incidentie van matige tot ernstige niet-intracraniale bloeding bleek hoger in de groep van patiënten die ReoPro met een halve dosis reteplase hadden gekregen in vergelijking tot de incidentie in de groep van patiënten die enkel een volledige dosis reteplase hadden ontvangen (resp 4.6 % versus 2.3 %).

Trombocytopenie

Trombocytopenie (bloedplaatjestelling minder dan 100.000 cellen/ μ l) kwam vaker voor bij patiënten die met ReoPro werden behandeld dan bij patiënten die behandeld werden met placebo. De incidentie in de EPILOG en EPISTENT studies, waarbij ReoPro werd gebruikt in de aanbevolen lage dosis met een op gewicht aangepast heparine schema, was 2,8% in de ReoPro groep en 1,1% in de placebogroep. Trombocytopenie werd vaker waargenomen na hernieuwde toediening (zie paragraaf Hernieuwde toediening hieronder).

Hernieuwde toediening

Humane antichimere antilichamen (HACA) formatie, normaliter in een lage titer, werd waargenomen bij ongeveer 5 tot 6% van de patiënten 2 tot 4 weken na de eerste toediening van ReoPro in de fase III klinische studies.

Hernieuwde toediening van ReoPro aan patiënten die een percutane interventie ondergaan werd geëvalueerd in een studie bij 1286 patiënten die 1342 behandelingen kregen. De meeste patiënten kregen een tweede ReoPro toediening; 15% ontvingen een derde of volgende behandeling. Het totaal aantal HACA positieve patiënten voor de hernieuwde toediening bedroeg 6% en steeg tot 27% na de hernieuwde toediening. Er werden geen gevallen gemeld van ernstige allergische aandoeningen of anafylactische shock.

In een studie met een tweede of volgende hernieuwde toediening van ReoPro, werd een incidentie van alle vormen van trombocytopenie gevonden van 5%, terwijl de incidentie van ernstige

trombocytopenie (<20 000 cellen / μ l) 2% was. Factoren geassocieerd met een verhoogd risico op trombocytopenie, waren een anamnese van trombocytopenie bij vorige ReoPro behandelingen, hernieuwde toediening binnen 30 dagen en een positieve HACA test voorafgaand aan de hernieuwde toediening.

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met bijwerkingen die gepaard gaan met overdosering.

Echter, in het geval van een acute allergische reactie, trombocytopenie of ongecontroleerde bloeding moet de toediening van ReoPro onmiddellijk worden gestaakt (zie rubriek 4.4, paragrafen "Overgevoeligheid" en "Trombocytopenie"). In geval van trombocytopenie of ongecontroleerde bloeding wordt transfusie van bloedplaatjes aanbevolen (zie rubriek 4.4, paragraaf "Transfusie met het doel de bloedplaatjesfunctie te herstellen").

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Thrombocyten-aggregatie remmers (excl. Heparine), ATC-code: B01A C13.

ReoPro is het Fab fragment van het chimere monoclonale antilichaam 7E3. Het richt zich tegen de glycoproteïne (GP) IIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$) receptor op het oppervlak van humane trombocyten. ReoPro remt de trombocytenaggregatie door de binding te verhinderen van fibrinogeen, von Willebrandfactor en andere moleculen die zich binden aan de GPIIb/IIIa-receptorbindingsplaatsen van geactiveerde trombocyten. ReoPro bindt ook aan de vitronectine receptor ($\alpha_v\beta_3$) op trombocyten en endotheelcellen.

De vitronectine receptor medieert de pro-coagulante eigenschappen van trombocyten en proliferatieve eigenschappen van vaatwandendotheel en gladde spiercellen. Vanwege deze tweeledige specificiteit blokkeert ReoPro de uitbarsting van trombine vorming die volgt op trombocytenactivatie effectiever dan stoffen die alleen de GPIIb/IIIa blokkeren.

Klinische effectiviteit

In een fase I klinische studie, resulteerde intraveneuze toediening van enkelvoudige bolusdoses ReoPro van 0,15 tot 0,30 mg/kg in mensen in snelle, dosisafhankelijke remming van de trombocytenfunctie. Dit werd bepaald door *ex vivo* trombocytenaggregatie in reactie op adenosinedifosfaat (ADP) of door verlenging van de bloedingstijd.

2 Uur na injectie van de 2 hoogste doses, 0,25 en 0,30 mg/kg, was meer dan 80 % van de GPIIb/IIIa receptoren geblokkeerd en trombocytenaggregatie in reactie op 20 μ M ADP vrijwel verdwenen. Gepubliceerde data tonen aan dat trombocytenremming gerealiseerd wordt binnen 10 min na toediening. In een fase I studie, was de mediane bloedingstijd bij beide doseringen toegenomen tot meer dan 30 minuten vergeleken met een uitgangswaarde van ongeveer 5 minuten.

De 80 % receptorblokkade werd gekozen als doel voor farmacologische activiteit, omdat diermodellen met ernstige coronaire stenose hebben aangetoond dat remming van de trombocytenaggregatie gerelateerd aan deze mate van blokkade trombocytentrombose verhindert.

Humane intraveneuze toediening van een enkelvoudige bolusdosis van 0,25 mg/kg gevolgd door een continue infusie van 10 μ g/minuut gedurende 12 tot 96 uur resulteerde in een continue hoge mate van GPIIb/IIIa receptorblokkade (\geq 80 %) en remming van de trombocytenfunctie (*ex vivo* trombocytenaggregatie in reactie op 20 μ M ADP minder dan 20 % van de uitgangswaarde en bloedingstijd groter dan 30 minuten) gedurende de gehele infusie in de meeste patiënten. Gelijkwaardige resultaten werden verkregen wanneer een gewichts-aangepaste infusiedosis (0,125

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ tot een maximum van $10 \mu\text{g}/\text{minuut}$) werd toegediend aan patiënten tot 80 kg. De resultaten bij patiënten die de bolus van $0,25 \text{ mg}/\text{kg}$ kregen gevolgd door een infusie van $5 \mu\text{g}/\text{minuut}$ gedurende 24 uur lieten een gelijkwaardige initiële receptorblokkade en remming van de trombocytenuitstroom zien, maar deze respons werd niet gedurende de gehele infusieperiode gehandhaafd. Hoewel lage niveaus van GP IIb/IIIa-receptorblokkade aanwezig zijn voor meer dan 10 dagen na staken van de infusie, herstelde de trombocytenuitstroom zich binnen 24 tot 48 uur tot normaal.

ReoPro heeft in klinisch onderzoek een duidelijk effect getoond in vermindering van trombotische complicatie van coronaire interventies zoals ballonangioplastiek, atherectomie en plaatsing van een stent. Deze effecten werden gezien binnen uren na de interventie, en hielden aan voor 30 dagen in de EPIC, EPILOG, EPISTENT en CAPTURE studies.

In de EPIC studie, waarin angioplastiek patiënten met hoog risico werden opgenomen, en in de twee interventiestudies waarin voornamelijk hoge risico angioplastiek patiënten werden opgenomen, EPILOG (36% laag risico en 64% hoog risico) en EPISTENT (27% laag risico en 73% hoog risico), werd de infusiedosis voortgezet gedurende 12 uur na de procedure. De reductie in het samengestelde eindpunt van dood, myocardinfarct (MI) of herhaalde interventie bleef gehandhaafd gedurende de vervoloperiode van respectievelijk 3 jaar (EPIC), 1 jaar (EPILOG) en 1 jaar (EPISTENT). In de EPIC studie werd de reductie in het samengestelde eindpunt hoofdzakelijk verkregen door het effect op MI en zowel dringende als niet-dringende revascularisaties. In de EPILOG en de EPISTENT studie werd de reductie in het samengestelde eindpunt hoofdzakelijk verkregen door een effect op de niet-Q-golf MI (bepaald door een toename van cardiale enzymen) en dringende revascularisaties. In de CAPTURE studie bij patiënten met instabiele angina, refractair voor medische behandeling, werd ReoPro toegediend als een bolus plus een infuus, beginnende van 24 uur voor de procedure tot 1 uur na voltooiing van de procedure. Dit beleid toonde de stabilisatie van patiënten aan voor de angioplastiek, zoals bijvoorbeeld is gebleken uit een reductie in myocardinfarcten, en de vermindering in trombotische complicaties die gehandhaafd bleef op het eindpunt van 30 dagen, maar niet na 6 maanden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze bolusinjectie van ReoPro dalen de vrije plasmaspiegels zeer snel met een halfwaardetijd voor de initiële fase van korter dan 10 minuten en een halfwaardetijd voor de tweede fase van ongeveer 30 minuten. Het verdwijnen uit het plasma is waarschijnlijk gerelateerd aan het snel binden aan trombocytenuitstroom-GP IIb/IIIa-receptoren. Hoewel abciximab gedurende 15 dagen of langer in de circulatie gebonden blijft aan de trombocytenuitstroom, herstelt de trombocytenuitstroom zich gewoonlijk in de loop van 48 uur.

Intraveneuze toediening van een $0,25 \text{ mg}/\text{kg}$ bolusdosis van ReoPro gevolgd door een continu infuus van $10 \mu\text{g}/\text{minuut}$ (of een gewichts aangepaste infusie van $0,125 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuut}$ tot een maximum van $10 \mu\text{g}/\text{minuut}$) resulteert in tamelijk constante vrije plasmaconcentraties gedurende de infusie. Na staken van het infuus daalt de vrije plasmaconcentratie gedurende de eerste 6 uur snel en vervolgens langzamer.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injectie
Dinatriumfosfaat dihydraat
Natrium diwaterstoffosfaat monohydraat
Natriumchloride
Polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Het is aangetoond dat het product, als het in gebruik is, 24 uur chemisch en fysisch stabiel is bij kamertemperatuur (25°C).

Vanuit een microbiologisch oogpunt dient het product meteen gebruikt te worden. Als het niet meteen wordt gebruikt, zijn de tijd en de omstandigheden waaronder het bewaard wordt vóór het gebruik, de verantwoordelijkheid van de gebruiker en deze zullen normaal gesproken niet langer zijn dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, behalve als de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Voorkom bevroering. Niet schudden.

Voor de bewaarcondities van het verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

ReoPro wordt geleverd als een 5 ml oplossing in een type 1 borosilicaat glazen injectieflacon met rubber stopper met een Teflon-laagje en een aluminium kapje beschermd door een plastic dopje. De flacon is per stuk verpakt.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De flacons niet schudden. ReoPro bevat geen conserveermiddel en is voor eenmalig gebruik. Zie voor toedieningsinstructies rubriek 4.2.

ReoPro is voor intraveneuze (I.V.) toediening bij volwassenen.

Volwassenen:

De aanbevolen dosering van ReoPro is een intraveneuze bolus van 0.25 mg/kg, meteen gevolgd door een continue intraveneuze infusie van 0.125 µg/kg/min (tot een maximum van 10 µg/min).

Instructies voor verdunning:

1. Parenterale geneesmiddelen moeten vóór de toediening visueel worden onderzocht op deeltjes. Klaargemaakte oplossingen van ReoPro die zichtbare ondoorzichtige/opake deeltjes bevatten mogen NIET worden gebruikt.
2. Zoals bij alle parenterale geneesmiddelen, moeten aseptische procedures worden gebruikt tijdens de toediening van ReoPro.
3. Klaarmaken van de bolusinjectie: Trek de benodigde hoeveelheid ReoPro voor de bolusinjectie op in een spuit. Filtreer de bolusinjectie met een steriel, apyrogeen, laag eiwitbindend 0.2 / 0.22 µm of 5.0 µm spuitfilter. De bolus moet worden toegediend gedurende één (1) minuut.
4. Klaarmaken van de IV Infusie: Trek de benodigde hoeveelheid ReoPro voor de continue infusie op in een spuit. Injecteer dit in een geschikt vat met steriel natriumchloride 9 mg/ml (0.9%)

oplossing voor injectie of 5% glucose oplossing en dien met de berekende snelheid via een continue infusiepomp toe. De continue infusie moet worden gefilterd, ofwel bij de vermenging met gebruikmaking van een steriel, apyrogeen, laag eiwitbindend 0.2 / 0.22 µm of 5.0 µm spuitfilter, ofwel bij de toediening met gebruikmaking van een in-line, steriel, apyrogeen, laag eiwitbindend 0.2 / 0.22 µm of 5.0 µm filter. Gooi het ongebruikte gedeelte weg aan het eind van de infusieperiode.

5. Hoewel geen onverenigbaarheden zijn aangetoond met intraveneuze infusievloeistoffen of vaak gebruikte cardiovasculaire geneesmiddelen, wordt aanbevolen ReoPro zo mogelijk toe te dienen via een aparte intraveneuze lijn en niet te mengen met andere geneesmiddelen.
6. Er zijn geen onverenigbaarheden waargenomen met glazen flessen of PVC zakken of toedieningssystemen.
7. Ongebruikte gedeeltes of afval producten dienen te worden weggegooid in overeenstemming met de lokale regelgeving.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Centocor B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 17729.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste vergunning: 31-1-1995
Datum van de laatste hernieuwing: 22-3-2005.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 13 augustus 2008