

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ReoPro® 2 mg/ml Injektionslösung oder Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ReoPro 2 mg/ml enthält 10 mg Abciximab in 5 ml Wasser für Injektionszwecke. Abciximab ist das Fab-Fragment eines chimären IgG1 monoklonalen Antikörpers, das in einer rekombinanten Zelllinie mittels kontinuierlicher Perfusion gewonnen wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung oder Infusionslösung

ReoPro ist eine farblose und klare Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ReoPro ist bei Erwachsenen angezeigt zusätzlich zur Anwendung von Heparin und Acetylsalicylsäure:

- Bei perkutaner Koronarintervention
Zur Vermeidung ischämischer kardialer Komplikationen bei Patienten, die sich einer perkutanen Koronarintervention unterziehen (Ballondilatation, Atherektomie und Stentimplantation) (siehe Abschnitt 5.1).
- Bei instabiler Angina pectoris
Zur kurzfristigen (1 Monat) Herabsetzung des Risikos eines Herzinfarktes bei Patienten mit instabiler Angina pectoris, die auf umfassende konventionelle Therapie nicht ansprechen und für die eine perkutane koronare Intervention vorgesehen ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis von ReoPro beträgt 0,25 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Bolusinjektion mit direkt anschließender kontinuierlicher intravenöser Infusion von 0,125 Mikrogramm/kg Körpergewicht pro Minute (bis maximal 10 Mikrogramm/min).

Zur Stabilisierung von Patienten mit instabiler Angina pectoris sollte mit der Bolusinjektion und der anschließenden Infusion bis zu 24 Stunden vor einem möglichen Eingriff begonnen und 12 Stunden nach dem Eingriff beendet werden.

Zur Vermeidung ischämischer kardialer Komplikationen bei Patienten, die sich einer perkutanen Koronarintervention unterziehen und denen noch nicht ReoPro infundiert wird, sollte die Bolusinjektion 10 bis 60 Minuten vor dem Eingriff und anschließend eine Infusion über 12 Stunden gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ReoPro bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

ReoPro ist zur intravenösen Anwendung bei Erwachsenen bestimmt.

ReoPro sollte nur angewendet werden, wenn die entsprechend spezialisierten medizinischen und Pflegeeinrichtungen vorhanden sind. Darüber hinaus muss die Möglichkeit zur Bestimmung hämatologischer Funktionsparameter und zur Gabe von Blutprodukten bestehen.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder murine monoklonale Antikörper oder Papain. Spuren von Papain können aus dem Produktionsprozess vorhanden sein.

Da die Hemmung der Thrombozytenaggregation das Risiko von Blutungen erhöht, ist ReoPro in den folgenden klinischen Situationen kontraindiziert: Aktive innere Blutungen, zerebrovaskuläre Ereignisse in der Anamnese innerhalb der letzten 2 Jahre, intrakranielle oder intraspinal Operation oder Trauma innerhalb der letzten 2 Monate, größere Operationen während der letzten 2 Monate, intrakranielle Tumoren, arteriovenöse Missbildung oder Aneurysma, bekannte Blutungsneigung oder schwere, nicht ausreichend einstellbare Hypertonie, vorbestehende Thrombozytopenie, Vaskulitis, hypertensive Retinopathie, schwere Leberfunktions Einschränkung.

Da nur eine begrenzte Anzahl von Daten zur Verfügung steht, ist die Anwendung von ReoPro bei hämodialysepflichtigen Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4, Abschnitt zu Nierenerkrankung).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Anwendung von ReoPro sollte für jeden Patienten eine sorgfältige Nutzen/Risiko-Abwägung vorgenommen werden. Für Patienten über 65 Jahre mit niedrigem Risiko konnte kein günstiges Nutzen/Risiko-Verhältnis definiert werden.

Gleichzeitige Gabe von Acetylsalicylsäure und Heparin

ReoPro soll zusätzlich zur Anwendung von Acetylsalicylsäure und Heparin gegeben werden.

Gleichzeitige Gabe von Acetylsalicylsäure

Eine tägliche orale Dosis von ca. 300 mg Acetylsalicylsäure sollte nicht unterschritten werden.

Gleichzeitige Gabe von Heparin zur perkutanen Koronarintervention

Heparin Bolus-Gabe vor der PTCA

Beträgt die aktivierte Blutgerinnungszeit (ACT) des Patienten vor Beginn der PTCA weniger als 200 Sekunden, sollte entsprechend dem folgenden Schema eine initiale Bolus-Gabe Heparin erfolgen, sobald der arterielle Zugang liegt:

ACT < 150 Sekunden:

Gabe von 70 Einheiten Heparin/kg Körpergewicht

ACT 150–199 Sekunden:

Gabe von 50 Einheiten Heparin/kg Körpergewicht

Die initiale Bolus-Gabe Heparin sollte 7.000 Einheiten nicht überschreiten.

Die ACT sollte frühestens 2 Minuten nach der Bolus-Gabe von Heparin überprüft werden. Sollte sie unter 200 Sekunden liegen, erfolgen weitere Heparin-Bolus-Gaben von 20 Einheiten/kg Körpergewicht mit jeweils anschließender ACT-Bestimmung, bis eine ACT ≥ 200 Sekunden erreicht ist.

Sollte eine Situation eintreten, in der trotz eines möglicherweise erhöhten Blutungsrisikos die Gabe einer höheren Heparindosis klinisch notwendig ist, empfiehlt sich folgendes Vorgehen: Die Dosis des Heparinbolus wird unter Berücksichtigung des Körpergewichtes vorsichtig gesteigert. Es ist darauf zu achten, dass die ACT 300 Sekunden nicht überschreitet.

Heparin Bolus-Gabe während der PTCA

Während der PTCA sollte die ACT alle 30 Minuten kontrolliert werden. Liegt sie unter 200 Sekunden, erfolgen weitere Bolus-Gaben von 20 Einheiten Heparin/kg Körpergewicht mit konsekutiver ACT-Überprüfung, bis eine ACT von ≥ 200 Sekunden erreicht ist. Die ACT sollte vor und mindestens 2 Minuten nach jeder Bolus-Gabe Heparin bestimmt werden.

Alternativ zu dem oben beschriebenen Vorgehen kann, nachdem durch die initialen Heparin-Bolus-Gaben eine ACT von ≥ 200 Sekunden erreicht wurde, eine kontinuierliche Heparin-Infusion von 7 Einheiten Heparin/kg Körpergewicht/Stunde für die Dauer des PTCA-Eingriffs erfolgen.

Heparin-Infusion nach der PTCA

Nach der PTCA wird das sofortige Absetzen von Heparin und das Entfernen der arteriellen Schleuse innerhalb von 6 Stunden **dringend empfohlen**. Wird bei einzelnen Patienten eine verlängerte Heparin-Therapie nach der PTCA oder eine spätere Schleusenentfernung aus klinischen Gründen für erforderlich gehalten, wird für die weitere Heparin-Gabe eine Infusion von initial 7 Einheiten/kg Körpergewicht/Stunde empfohlen (siehe Abschnitt zu Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Blutungen – **femorale arterielle Zugang**). In jedem Fall sollte Heparin mindestens 2 Stunden vor der Schleusenentfernung abgesetzt werden.

Gleichzeitige Gabe von Heparin zur Stabilisierung von instabiler Angina pectoris

Die Antikoagulation sollte mit Heparin begonnen werden, um eine aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) von 60–85 Sekunden zu erreichen. Die Heparin-Gabe sollte während der Infusion von ReoPro aufrechterhalten werden. Die Handhabung der Heparinbehandlung nach einer PTCA ist im Abschnitt über die gleichzeitige Gabe von Heparin zur perkutanen Koronarintervention dargestellt.

Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Blutungen:

Die Anwendung von ReoPro kann zu vermehrten Blutungen führen, selten zu Blutungen mit tödlichem Ausgang.

Potentielle Blutungsstellen

Besondere Aufmerksamkeit sollte allen potentiellen Blutungsquellen gewidmet werden, einschließlich arterieller und venöser Punktionsstellen, Stellen, an denen Katheter eingeführt wurden, Inzisionsstellen und Einstichstellen.

Femoraler arterieller Zugang

Die Anwendung von ReoPro ist mit einem Anstieg der Blutungsrate speziell an der arteriellen Einstichstelle für die Platzierung der Einführschleuse für den Katheter verbunden. Die folgenden Empfehlungen gelten speziell für die Versorgung der Eintrittsstelle.

- Platzierung der Einführschleuse für den Katheter in der Femoralarterie
 - Wenn möglich, führen Sie die Einführschleuse für den Katheter nur in die Femoralarterie ein (vermeiden Sie eine Einführung in die Femoralvene).
 - Punktieren Sie nur die Vorderseite der Femoralarterie beim Einführen.
 - Von einem Durchstechen des Blutgefäßes zur Identifizierung der Gefäßsituation wird dringend abgeraten.
- Wenn die Einführschleuse für den Katheter in der Femoralarterie platziert ist
 - Überprüfen Sie die Einstichstelle und die distal gelegenen Pulse des betroffenen Beines in der ersten Stunde alle 15 Minuten, dann stündlich in den nächsten 6 Stunden.
 - Es ist eine strenge Bettruhe einzuhalten, die Kopfeigung des Bettes soll $\leq 30^\circ$ betragen.
 - Das betroffene Bein muss in gestreckter Position mittels leichter Fixierung ruhiggestellt werden.
 - Rücken- oder Leistenbeschwerden sollten, wenn notwendig, medikamentös therapiert werden.
 - Klären Sie den Patienten über die notwendigen Verhaltensmaßnahmen nach der PTCA auf.
- Entfernung der Einführschleuse für den Katheter aus der Femoralarterie
 - Die Heparinabgabe sollte mindestens 2 Stunden vor der Entfernung der Einführschleuse beendet werden.
 - Kontrollieren Sie die aPTT oder ACT vor der Entfernung der Einführschleuse: Entfernen Sie diese nicht, sofern nicht die aPTT ≤ 50 Sekunden oder die ACT ≤ 175 Sekunden beträgt.
 - Üben Sie mindestens 30 Minuten lang nach Entfernung der Einführschleuse einen Kompressionsdruck auf die Einstichstelle aus, entweder manuell oder mittels einer mechanischen Kompressionshilfe.
 - Legen Sie einen Druckverband an, nachdem die Blutung gestillt ist.
- Nach Entfernung der Einführschleuse für den Katheter aus der Femoralarterie
 - Kontrollieren Sie die Leistengegend auf Blutungen/Hämatome und distale Pulse alle 15 Minuten in der ersten

Stunde oder bis zur Stabilisierung, dann stündlich bis 6 Stunden nach der Entfernung der Einführschleuse.

- Die strenge Bettruhe mit einer Kopfeigung von $\leq 30^\circ$ und einer Fixierung des betroffenen Beines in gestreckter Position muss nach Entfernung der Einführschleuse aus der Femoralarterie für weitere 6–8 Stunden aufrechterhalten werden bzw. für 6–8 Stunden nach Beendigung der Gabe von ReoPro oder 4 Stunden nach Beendigung der Gabe von Heparin (je nachdem, welcher Zeitraum länger dauert).
- Entfernen Sie den Druckverband vor dem Aufstehen.
- Befindlichkeitsstörungen sollten medikamentös therapiert werden.
- Behandlung von Blutungen aus der Einstichstelle und entstehenden Hämatomen
 - Im Falle von Blutungen in der Leistengegend (mit oder ohne Hämatombildung) wird das folgende Vorgehen empfohlen:
 - Senken Sie die Kopfeigung des Bettes auf 0° .
 - Üben Sie manuellen oder mechanischen Druck aus bis die Blutung sistiert.
 - Die Größe eines jeden Hämatoms sollte bestimmt und eine mögliche weitere Ausdehnung sollte überwacht werden.
 - Falls notwendig, wechseln Sie den Druckverband.
 - Wird Heparin gegeben, bestimmen Sie die aPTT und passen Sie die Heparindosis entsprechend an.
 - Erhalten Sie nach Entfernen der Einführschleuse einen intravenösen Zugang aufrecht.

Sollte die Blutung in der Leistengegend anhalten oder sich das Hämatom während der Infusion von ReoPro trotz der genannten Maßnahmen vergrößern, ist die Infusion sofort zu beenden und die Einführschleuse aus der Femoralarterie wie oben beschrieben zu entfernen. Nach der Entfernung der Einführschleuse sollte ein intravenöser Zugang aufrechterhalten werden, bis die Blutung unter Kontrolle ist (siehe Abschnitt über die Transfusion zur Wiederherstellung der Thrombozytenfunktion).

Retroperitoneale Blutungen

In Zusammenhang mit der femoralen vaskulären Punktion erhöht ReoPro die Gefahr retroperitonealer Blutungen. Die Verwendung venöser Katheter sollte soweit wie möglich reduziert und lediglich die Vorderseite der Arterie oder Vene sollte bei der Einführung der Einführschleuse punktiert werden (siehe Abschnitt zu Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Blutungen, „Femoraler arterieller Zugang“).

Lungenblutungen (meistens alveoläre)

ReoPro stand selten im Zusammenhang mit Lungenblutungen (meistens alveolären). Diese machen sich im Zusammenhang mit der Gabe von ReoPro durch folgende Befunde bemerkbar, die einzeln oder in Kombination auftreten können: Hypoxämie, Lungeninfiltrate nach Röntgenaufnahme des Brustkorbes, Hämoptyse oder ungeklärter Hämoglo-

binabfall. Wenn dies zutrifft, muss die Verabreichung von ReoPro und allen anderen Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern sofort abgebrochen werden.

Prophylaxe von Gastrointestinalblutungen

Zur Vermeidung spontaner Gastrointestinalblutungen wird die prophylaktische Gabe eines H_2 -Histamin- Rezeptor-Antagonisten oder flüssiger Antazida empfohlen. Antiemetika sollten nach Bedarf angewendet werden, um Erbrechen zu verhindern.

Allgemeine Behandlungshinweise

Unnötige arterielle und venöse Punktationen, intramuskuläre Injektionen, Routinegebrauch von Urinkathetern, nasotracheale Intubation, pernasale Magensonden und automatische Blutdruckmanschetten sollten vermieden werden. Für einen intravenösen Zugang sollten keine nicht-komprimierbaren Venen (z. B. Subklavia- oder Jugularvene) gewählt werden. Zur Blutentnahme sollten mit Kochsalzlösung oder Heparin offene gehaltene Zugänge verwendet werden. Die vaskulären Punktionsstellen sollen dokumentiert und beobachtet werden. Das Abnehmen der Verbände sollte vorsichtig geschehen.

Überwachung des Patienten

Vor der Gabe von ReoPro sollten die Thrombozytenzahl, die aktivierte Blutgerinnungszeit (ACT), Prothrombinzeit (PT) und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) bestimmt werden, um vorbestehende Störungen der Blutgerinnung zu identifizieren. Zusätzlich sollte 2–4 Stunden nach erfolgter Bolusinjektion und nach 24 Stunden die Thrombozytenzahl bestimmt werden. Hämoglobin und Hämatokritbestimmungen sollten vor der Gabe von ReoPro sowie 12 Stunden und 24 Stunden nach der Bolusinjektion von ReoPro erfolgen. Ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) sollte vor der Bolusinjektion von ReoPro, nach Verlegung des Patienten aus dem Katheterlabor auf die Station sowie 24 Stunden nach der Bolusinjektion von ReoPro angefertigt werden. Nach der Bolusinjektion von ReoPro sollten die Vitalzeichen (einschließlich Blutdruck und Puls) in den ersten 4 Stunden stündlich sowie nach 6, 12, 18 und 24 Stunden kontrolliert werden.

Thrombozytopenie:

Thrombozytopenie, einschließlich schwerer Thrombozytopenie, wurde nach Anwendung von ReoPro beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien traten die meisten Fälle von schwerer Thrombozytopenie (< 50.000 Zellen/ μ l) innerhalb der ersten 24 Stunden nach Anwendung von ReoPro auf. Um die mögliche Diagnose einer Thrombozytopenie zu stellen, sollte die Thrombozytenzahl vor der Behandlung, 2 bis 4 Stunden nach der Bolusinjektion von ReoPro sowie nach 24 Stunden bestimmt werden. Falls ein akuter Abfall der Thrombozytenzahl festgestellt wird, ist die Bestimmung zu wiederholen. Das Blut für die Bestimmung sollte in drei separate Röhrchen mit jeweils Ethylen-diamintetraessigsäure (EDTA), Citrat oder Heparin gegeben werden, um eine aufgrund einer *in vitro* Antikoagulation ausgelösten Pseudothrombozytopenie auszuschließen.

Sollte die Diagnose einer Thrombozytopenie verifiziert werden, ist die Behandlung mit ReoPro sofort zu beenden und der Patient angemessen zu überwachen bzw. zu behandeln. Bis zu ihrer Normalisierung sollte die Thrombozytenzahl täglich bestimmt werden. Fällt die Thrombozytenzahl unter 60.000 Zellen/Mikroliter, sind Heparin und Acetylsalicylsäure abzusetzen. Bei Thrombozytenzahl unter 50.000 Zellen/Mikroliter muss eine Thrombozytentransfusion in Betracht gezogen werden, besonders dann, wenn der Patient blutet und/oder invasive Eingriffe gerade erfolgen oder geplant sind. Fällt die Thrombozytenzahl unter 20.000 Zellen/Mikroliter, sind Thrombozyten zu transfundieren. Die Entscheidung, ob eine Thrombozytentransfusion vorgenommen wird, sollte individuell auf Basis einer klinischen Beurteilung erfolgen. Thrombozytopenie wurde häufiger nach wiederholter Gabe beobachtet (siehe Abschnitt zur wiederholten Gabe).

Transfusion zur Wiederherstellung der Thrombozytenfunktion

Im Falle von schweren, unkontrollierten Blutungen oder der Notwendigkeit eines chirurgischen Not-Eingriffs sollte ReoPro abgesetzt werden.

Bei der Mehrzahl der Patienten normalisiert sich die Blutungszeit innerhalb von 12 Stunden. Wenn die Blutungszeit weiterhin verlängert bleibt und/oder eine deutliche Hemmung der Thrombozytenfunktion bestehen bleibt und/oder wenn eine schnelle Hämostase benötigt wird und/oder in dem Fall, dass die Hämostase nicht adäquat wieder herstellbar ist, sollte in Erwägung gezogen werden, den Rat eines erfahrenen Hämatologen zur Diagnose und Behandlung der Blutungsstörung zu suchen.

In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass eine Thrombozyten-Transfusion nach Verabreichung von ReoPro die Thrombozytenfunktion wieder herstellt und bei Menschen führte die Gabe von frischen Blutplättchen empirisch (Thrombozytenkonzentrat) zu einer Wiederherstellung der Thrombozytenfunktion.

Zur Beurteilung eines möglichen Transfusionsbedarfs sollte das intravasculäre Volumen des Patienten abgeschätzt werden. Ist der Patient hypovolämisch, ist das intravasculäre Volumen angemessen mit einer Infusionslösung aufzufüllen. Bei asymptomatischen Patienten ist eine normovolämische Anämie (Hämoglobin 7 – 10 g/dl) in der Regel zu tolerieren; eine Transfusion ist nicht angezeigt, außer wenn eine Beeinträchtigung der Vitalzeichen beobachtet wird oder der Patient entsprechende Symptome entwickelt. Bei symptomatischen Patienten (z. B. beim Auftreten von Synkope, Atemnot, orthostatische Hypotonie, Tachykardie) ist das intravasculäre Volumen mit einer Infusionslösung aufzufüllen.

Bei anhaltenden Symptomen sollte der Patient angemessene Transfusionen mit Erythrozytenkonzentrat oder Vollblut erhalten; eine Einheit kann bereits ausreichend sein.

Wenn eine schnelle Hämostase benötigt wird, können therapeutische Thrombozytendosen (mindestens $5,5 \times 10^{11}$ Blutplättchen)

gegeben werden. Es kann eine Umverteilung von ReoPro von endogenen Thrombozytenrezeptoren auf transfundierte Thrombozyten stattfinden. Eine einzige Transfusion kann ausreichend sein, um die Rezeptorblockade auf 60 % oder 70 % zu reduzieren, was für die Wiederherstellung der Thrombozytenfunktion ausreichend ist. Wiederholte Blutplättchen-Transfusionen können notwendig sein, um eine Hämostase aufrecht zu erhalten.

Spezielle Anweisungen bei Blutungen an der Eintrittsstelle sind im Abschnitt über Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Blutungen – Femoraler arterieller Zugang zu finden.

Anwendung von Thrombolytika, Antikoagulantien und anderen Thrombozytenaggregationshemmern

Da ReoPro die Thrombozytenaggregation hemmt, sollte die gleichzeitige Anwendung von anderen die Hämostase beeinflussenden Arzneimitteln, wie z. B. Heparin oder Dextrane mit niedrigem Molekulargewicht, orale Antikoagulantien (wie z. B. Warfarin), Thrombolytika und anderen Thrombozytenaggregationshemmern, außer Acetylsalicylsäure, wie P2Y₁₂-Inhibitoren (z. B. Ticlopidin, Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor) und Dipyridamol, mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Die vorliegenden Angaben zu Patienten, die thrombolytische Arzneimittel erhielten, deuten auf ein erhöhtes Blutungsrisiko, wenn ReoPro bei Patienten angewendet wird, die Thrombolytika in einer für eine systemische Fibrinolyse ausreichenden Dosierung erhalten. Eine Anwendung von ReoPro bei Rescue-PTCA darf bei Patienten, die eine systemische, thrombolytische Therapie erhalten haben nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durchgeführt werden. Das Risiko von Blutungen und intrakraniellen Blutungen scheint umso höher zu sein, je früher ReoPro nach Verabreichen eines Thrombolytikums eingesetzt wird (siehe Abschnitt 4.8 über sonstige Gefäßerkrankungen).

Falls aufgrund refraktärer Symptome eine dringende Intervention bei einem Patienten, der ReoPro erhält oder in den vorhergehenden 48 Stunden erhalten hat, notwendig ist, wird empfohlen, zuerst eine PTCA zur Beherrschung der Situation zu versuchen. Vor eventuellen weiteren chirurgischen Eingriffen sollte die Blutungszeit bestimmt werden und 12 Minuten oder weniger betragen. Sollte die PTCA oder eine andere geeignete Maßnahme erfolglos bleiben und mittels einer Angiographie eine Thrombose als Ursache festgestellt werden, sollte eine zusätzliche thrombolytische Therapie auf intrakoronarem Wege in Betracht gezogen werden. Eine systemische Fibrinolyse sollte, wenn überhaupt möglich, vermieden werden.

Überempfindlichkeit

Bei der Verabreichung von Proteinlösungen wie ReoPro muss mit Überempfindlichkeitsreaktionen gerechnet werden. Adrenalin, Dopamin, Theophyllin, Antihistaminika und Corticosteroide sollten zum sofortigen Ein-

satz verfügbar sein. Sollten Symptome einer allergischen oder anaphylaktischen Reaktion auftreten, sollte die Infusion sofort gestoppt werden. Die subkutane Gabe von 0,3 bis 0,5 ml einer wässrigen Lösung von Adrenalin (Verdünnung 1 : 1000), Corticosteroiden sowie Unterstützung der Atmung und andere Notfallmaßnahmen sind dann notwendig.

Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen wurden selten nach Anwendung von ReoPro beobachtet. Anaphylaktische Reaktionen (manchmal mit tödlichem Verlauf) wurden sehr selten berichtet und können potentiell jederzeit während der Anwendung auftreten.

Wiederholte Gabe

Die Anwendung von ReoPro kann zur Bildung von humanen, antichimären Antikörpern (HACA) führen, die möglicherweise eine allergische Reaktion oder Überempfindlichkeitsreaktion (einschließlich anaphylaktischer Schock), Thrombozytopenie oder eine verminderte Wirkung bei wiederholter Gabe bewirken können (siehe Abschnitt 4.8, Abschnitt zur wiederholten Gabe).

Vorhandene Daten lassen vermuten, dass humane Antikörper gegen andere monoklonale Antikörper nicht mit ReoPro kreuzreagieren.

Thrombozytopenie wurde häufiger in einer Readministrationsstudie, als in der Phase-III-Studie zur ersten Anwendung beobachtet. Dieses führt zu der Annahme, dass die wiederholte Gabe im Zusammenhang mit dem vermehrten Auftreten und der Schwere der Thrombozytopenie steht (siehe Abschnitt 4.8, Abschnitt zur wiederholten Gabe).

Patienten mit Nierenerkrankungen

Der Nutzen einer Behandlung mit ReoPro kann bei Patienten mit Nierenerkrankungen vermindert sein.

Die Gabe von ReoPro bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz darf nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Da das potentielle Blutungsrisiko bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz erhöht ist, sollten diese Patienten häufiger hinsichtlich Blutungen überwacht werden. Tritt ein schweres Blutungsereignis auf, dann muss eine Thrombozytentransfusion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt zur Vermeidung von Blutungen – Transfusion zur Wiederherstellung der Thrombozytenfunktion). Außerdem sollten die oben beschriebenen Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Blutungen berücksichtigt werden. Die Anwendung von ReoPro bei dialysepflichtigen Patienten ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In klinischen Studien wurde ReoPro als zusätzliche Therapie mit Heparin und Acetylsalicylsäure untersucht. Bei gleichzeitiger Gabe von ReoPro kann Heparin zu einem

Anstieg der Blutungshäufigkeit führen. Die in begrenztem Umfang vorliegenden Erfahrungen mit ReoPro bei Patienten, die Thrombolytika erhielten, legen ein erhöhtes Risiko von Blutungen nahe. Obwohl keine speziellen Untersuchungen mit ReoPro und anderen üblicherweise verwendeten kardiovaskulären Arzneimitteln durchgeführt wurden, wurden in klinischen Studien keine unerwünschten Arzneimittelinteraktionen im Zusammenhang mit der Anwendung von Arzneimitteln zur Behandlung von Angina pectoris, Myokardinfarkt und Bluthochdruck oder mit den üblichen intravenösen Infusionslösungen beobachtet. Die Begleitmedikation umfasste Warfarin (vor und nach, aber nicht während der PTCA), Beta-Rezeptorenblocker, Calcium-Antagonisten, Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer sowie intravenöse und orale Nitrate.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es ist nicht bekannt, ob Abciximab frucht-schädigend wirkt, wenn es bei Schwangere-n angewendet wird. ReoPro darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig er-forderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob die Substanz in die Muttermilch ausgeschieden wird. Daher soll-te abgestillt werden.

Fertilität

Es wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren mit ReoPro durchgeführt. Es ist eben-falls nicht bekannt, ob Abciximab das Re-produktionsvermögen beeinträchtigen kann.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrs-tüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungs-profiles

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Blu-tungen, Rückenschmerzen, Hypotonie, Übelkeit, Brustschmerzen, Erbrechen, Kopf-schmerzen, Bradykardie, Fieber (Pyrexie), Schmerzen an der Punktionsstelle und Thrombozytopenie. Selten wurde über Peri-kardtamponade, Lungenblutungen (meis-tens alveoläre) und Schocklunge berichtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkun-gen

Die in Tabelle 1 aufgeführten unerwünschten Reaktionen basieren auf Erfahrungen aus klinischen Studien und Spontanberichten aus weltweiten Erfahrungen nach der Markt-einführung von Abciximab. Die Nebenwir-kungen sind in den folgenden Häufigkeits-gruppen innerhalb der Systemorganklassen angegeben: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht abgeleitet werden).

Tabelle 1
Tabellarische Auflistung unerwünschter Nebenwirkungen*

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Häufig: Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems Selten: Anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeitsreaktionen/allergische Reaktionen
Erkrankungen des Nervensystems Häufig: Kopfschmerzen
Herzerkrankungen Häufig: Bradykardie Selten: Perikardtamponade
Gefäßkrankungen Häufig: Blutungen; Hypotonie, pe-riphere Ödeme Gelegentlich: Intrakranielle Blutungen Selten: letale Blutungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brust-raums und Mediastinums Selten: Schocklunge (adultes respiratorisches Distress-syndrom), Lungenblutungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Häufig: Gastrointestinale Blutun-gen, Übelkeit, Erbrechen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen Häufig: Rückenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwer-den am Verabreichungsort Häufig: Brustschmerzen, Fieber, Schmerzen an der Punk-tionsstelle, Abdominal-schmerzen

* siehe Abschnitt 4.4

Beschreibung einzelner bestimmter Neben-wirkungen

Blutungen

In der EPIC-Studie wurde ein nicht körper-gewichtsadaptiertes Heparin-Standarddo-sierungsschema verwendet. Dabei war die häufigste Komplikation bei der Anwendung von ReoPro das Auftreten von Blutungen innerhalb der ersten 36 Stunden. Die Häu-figkeit von starken Blutungen, schwachen Blutungen sowie transfusionsbedürftigen Blutungen erhöhte sich etwa um das Dop-pelte. Bei Patienten mit starken Blutungen traten die Blutungen zu 67 % an der arteriel-len Punktionsstelle im Leistenbereich auf.

Schwere und schwache Blutungen sind wie folgt definiert:

Schwere Blutung: Abfall des Hämoglobins um mehr als 5 g/dl

Schwache Blutung: spontane starke Hä-maturie und spontanes Bluterbrechen sowie sichtbare Blutungen, die mit einem Abfall des Hämoglobins um mehr als 3 g/dl ein-hergehen oder ein Abfall des Hämoglobins um mindestens 4 g/dl ohne sichtbare Blu-tungsstelle

In einer nachfolgenden klinischen Prüfung, der EPILOG-Studie, in der die im Ab-schnitt 4.4 (Vorsichtsmaßnahmen zur Ver-meidung von Blutungen) beschriebenen Hin-weise zum Heparindosierungsschema, zur Entfernung der Einführschleuse und zum femoralen Zugangsweg beachtet wurden, unterschied sich die Häufigkeit von starken, nicht mit einer Bypass-Operation zusam-menhängenden Blutungen bei Patienten, die mit ReoPro behandelt wurden (1,1 %), nicht von der bei Patienten, die Placebo erhielten (1,1 %), und es gab keinen signifi-kanten Anstieg der Häufigkeit intrakranieller Blutungen. Die in der EPILOG-Studie beob-achtete Abnahme des Auftretens der star-ken Blutungen wurde ohne Verlust der Wirk-samkeit erreicht. Auch unterschied sich in der EPISTENT-Studie die Inzidenz von nicht mit einer Bypass-Operation (CABG) verge-sellschafteten starken Blutungen bei Patien-ten, die ReoPro plus Ballonkatheter-Angio-plastie (0,6 %) oder ReoPro mit Stentim-plantat (0,8 %) erhielten, nicht signifikant von derjenigen bei Patienten, die Placebo mit Stentimplantat erhielten (1,0 %). In der CAPTURE-Studie, in der Heparin nicht nied-rig dosiert wurde, war das Auftreten starker Blutungen, die nicht im Zusammenhang mit einer Bypass-Operation (CABG) standen, bei Patienten, die mit ReoPro behandelt wurden (3,8 %) häufiger als bei Patienten, die Placebo erhielten (1,9 %).

Obgleich nur in begrenztem Umfang Daten vorliegen, war die Behandlung mit ReoPro bei Patienten, bei denen eine Bypass-Ope-ration (CABG) durchgeführt wurde, nicht mit einem Übermaß an starken Blutungen ver-bunden. Einige Patienten mit verlängerten Blutungszeiten erhielten Thrombozyten-transfusionen vor dem Eingriff, um die Blu-tungszeit zu normalisieren (siehe Ab-schnitt 4.4 – „Transfusion zur Wiederherstel-lung der Thrombozytenfunktion“).

Sonstige Gefäßkrankungen

Klinische Studien legen nahe, dass die An-wendung des aktuellen gewichtsadjustierten Heparin-Therapieregimes mit einem gerin-geren Risiko für intrakranielle Blutungen ver-bunden ist als ältere Protokolle (höhere Dosierung, nicht gewichtsadjustiert). Die ge-samte Inzidenz intrakranieller Blutungen und nicht-hämorrhagischer Schlaganfälle war in den vier zentralen klinischen Prüfungen äh-nlich, 9 von 3023 (0,30 %) für mit Placebo behandelte Patienten sowie 15 von 4.680 (0,32 %) für mit ReoPro behandelte Patien-ten. Die Inzidenzrate einer intrakraniellen Blutung betrug 0,10 % bei Placebo-Patien-ten und 0,15 % bei ReoPro-Patienten.

In der GUSTO V-Studie wurden 16.588 Pa-tienten mit akutem Myokardinfarkt in eine der folgenden Behandlungsgruppen randomi-siert: ReoPro in Kombination mit der hal-ben Dosis Reteplase oder Reteplase in der normalen Dosierung als Monotherapie. Die Häufigkeit von mittelschweren und schweren nicht-intrakraniellen Blutungen war bei Pa-tienten, die ReoPro und Reteplase in der halben Dosierung erhielten gegenüber de-nen, die nur Reteplase erhielten, erhöht (4,6 % beziehungsweise 2,3 %).

Thrombozytopenie

Bei mit ReoPro behandelten Patienten trat eine Thrombozytopenie (Thrombozytenzahlen unter 100.000 Zellen/Mikroliter) wahrscheinlicher auf als bei Patienten, die Placebo erhielten. In der EPILOG- und in der EPISTENT-Studie war die Inzidenz bei ReoPro in der empfohlenen niedrigen Dosierung und mit gewichtsangepasstem Heparin 2,8%, bei Placebo-behandelten Patienten 1,1%. Thrombozytopenie wurde häufiger nach wiederholter Gabe beobachtet (siehe folgenden Abschnitt zur wiederholten Gabe).

Wiederholte Gabe

Die Bildung humaner, antichimärer Antikörper (HACA) trat – üblicherweise mit niedrigem Titer – bei 5–6% der Patienten 2–4 Wochen, nachdem sie die erste Gabe von ReoPro in der klinischen Phase-III-Studie erhalten haben, auf.

Die wiederholte Gabe von ReoPro an Patienten, bei denen eine PTCA durchgeführt wurde, wurde anhand eines Registers bewertet, das 1.286 Patienten mit 1.342 Eingriffen erfasst. Die meisten Patienten erhielten ihre zweite ReoPro Verabreichung; 15% wurden zum dritten oder weiteren Mal behandelt. Die Gesamtrate der HACA-Positiven lag vor der wiederholten Gabe bei 6% und stieg auf 27% nach wiederholter Gabe an.

In einer Readministrationsstudie, in der Patienten zum zweiten oder weiteren Mal ReoPro erhielten, betrug die Häufigkeit von Thrombozytopenien 5%, mit einer Inzidenz von schwerer Thrombozytopenie (< 20.000 Zellen/Mikroliter) von 2%. Faktoren, die zu einem erhöhten Risiko einer Thrombozytopenie führen, waren das Auftreten einer Thrombozytopenie bei einer vorherigen Anwendung von ReoPro, eine wiederholte Gabe innerhalb von 30 Tagen oder weniger und ein positiver HACA Nachweis vor der wiederholten Gabe.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen, Telefon +49 6 10 37 70, Telefax: +49 61 03 77 12 34, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Erfahrungen mit unerwünschten Wirkungen bei Überdosierung liegen nicht vor.

Im Falle akuter allergischer Reaktionen, Thrombozytopenie oder unkontrollierter Blutungen ist die Gabe von ReoPro sofort zu beenden (siehe Abschnitt 4.4, Absätze zu Überempfindlichkeitsreaktionen und Thrombozytopenie). Im Fall einer Thrombozytopenie oder unkontrollierter Blutungen wird die Transfusion von Thrombozyten empfohlen (siehe Abschnitt 4.4, Absatz über Transfusion

zur Wiederherstellung der Thrombozytenfunktion).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Thrombozytenaggregationshemmer exkl. Heparin, ATC-Code: B01A C13

Wirkmechanismus

ReoPro ist das Fab-Fragment des chimären monoklonalen Antikörpers 7E3. Es ist gegen den Glykoprotein-(GP) IIb/IIIa-($\alpha_{IIb}\beta_3$) Rezeptor gerichtet, der sich auf der Oberfläche menschlicher Thrombozyten befindet. ReoPro inhibiert die Thrombozytenaggregation, indem es die Bindung von Fibrinogen, von-Willebrand-Faktor und anderer adhäsiver Moleküle an den GPIIb/IIIa-Rezeptor von aktivierten Thrombozyten verhindert. ReoPro bindet sich ebenso an den Vitronectin-Rezeptor ($\alpha_v\beta_3$) an Blutplättchen und Endothelzellen.

Der Vitronectin-Rezeptor vermittelt die koagulatorischen Eigenschaften der Plättchen und die Wachstumseigenschaften der Gefäßwandendothel- sowie der glatten Muskelzellen. Auf Grund seiner zweifachen Wirkung verhindert ReoPro wirksamer den raschen Anstieg der Thrombinbildung, der einer Plättchenaktivierung folgt, als Mittel, die nur GPIIb/IIIa alleine hemmen.

Klinische Wirksamkeit

In der Phase-I-Studie bewirkte die intravenöse Gabe einer einzelnen Bolusinjektion von ReoPro in Dosen von 0,15 mg/kg bis 0,30 mg/kg Körpergewicht im Menschen eine schnelle, dosisabhängige Inhibierung der Thrombozytenfunktion, die *ex vivo* durch die Thrombozytenaggregation als Reaktion auf Adenosindiphosphat (ADP) oder durch die Verlängerung der Blutungszeit gemessen werden kann.

In den zwei höchsten Dosierungen (0,25 und 0,30 mg/kg Körpergewicht) wurden zwei Stunden nach der Injektion über 80% der GPIIb/IIIa-Rezeptoren blockiert, eine Thrombozytenaggregation nach der Gabe von 20 μ mol ADP wurde fast völlig verhindert. Veröffentlichte Studien zeigten, dass dieser Grad der Thrombozytenaggregationshemmung innerhalb von 10 Minuten nach der Gabe erreicht wird. In der Phase-I-Studie stieg die mittlere Blutungszeit auf über 30 min nach beiden Dosen, verglichen mit einem Ausgangswert von etwa 5 min. Der Mindestwert einer 80%igen Rezeptorblockade wurde als Zielgröße des pharmakologischen Effektes gewählt, da in Tiermodellen mit hochgradiger Koronarstenose gezeigt wurde, dass die Thrombozyteninhibition bei diesem Ausmaß der Rezeptorblockade Thrombosen verhindert.

Am Menschen rief die intravenöse Gabe einer einzelnen Bolusinjektion von 0,25 mg/kg Körpergewicht, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 10 Mikrogramm/min über einen Zeitraum von 12 bis 96 Stunden bei den meisten Patienten eine anhaltende, hochgradige Blockade des GPIIb/IIIa-Rezeptors ($\geq 80\%$) sowie eine Inhibition der Thrombozytenfunktion für die Dauer der In-

fusion hervor (Thrombozytenaggregation *ex vivo* nach 20 μ mol ADP < 20% des Ausgangswertes und Blutungszeit > 30 min). Ähnliche Ergebnisse erhielt man bei Patienten bis 80 kg mit einer gewichtsadaptierten Infusionsdosis (0,125 Mikrogramm/kg/min bis maximal 10 Mikrogramm/min). Die Ergebnisse bei Patienten, die eine Bolusinjektion von 0,25 mg/kg Körpergewicht, gefolgt von einer 24-stündigen Infusion von 5 Mikrogramm/min erhielten, zeigten eine ähnliche initiale Rezeptorblockade und Inhibierung der Thrombozytenaggregation, aber dieser Effekt wurde nicht über die gesamte Infusionszeit aufrecht erhalten. Obwohl im Anschluss an die Infusion eine geringgradige Blockade des GPIIb/IIIa-Rezeptors mehr als 10 Tage anhält, normalisierte sich die Thrombozytenfunktion üblicherweise wieder innerhalb eines Zeitraumes von 24 bis 48 Stunden.

In klinischen Studien zeigte ReoPro nach koronaren Eingriffen wie Ballondilatation, Atherektomie und Stent-Platzierung sehr deutlich eine Verringerung der thrombotischen Komplikationen. Diese Wirkung konnte innerhalb weniger Stunden nach dem Eingriff beobachtet werden und hielt in den Studien EPIC, EPILOG, EPISTENT und CAPTURE 30 Tage lang an. In der EPIC-Studie (Hoch-Risiko-Angioplastie-Patienten) und in zwei Interventionsstudien, in die zum größten Teil Hoch-Risiko-Angioplastie-Patienten eingeschlossen waren, EPILOG (36% niedriges Risiko und 64% hohes Risiko) und EPISTENT (27% niedriges Risiko und 73% hohes Risiko), wurde die Infusion bis 12 Stunden nach dem Eingriff fortgeführt, wobei sich die Verringerung in Bezug auf den zusammengesetzten Endpunkt bestehend aus Tod, Myokardinfarkt und Re-Interventionen in den anschließenden Beobachtungsperioden von 3 Jahren (EPIC), 1 Jahr (EPILOG) und 1 Jahr (EPISTENT) weiterhin zeigte. In der EPIC-Studie bezog sich die Verringerung vor allem auf Myokardinfarkt und sowohl dringende wie nicht-dringende Revaskularisation, in den EPILOG- und EPISTENT-Studien vor allem auf den Non-Q-Wave-Infarkt (nachgewiesen durch Anstieg der Herzenzyme) und Notrevaskularisation. Bei der CAPTURE-Untersuchung an Patienten mit instabiler Angina pectoris, die auf Medikamente nicht ansprachen, wurde ReoPro als Bolus mit nachfolgender Infusion bis zu 24 Stunden vor und bis zu einer Stunde nach dem Eingriff gegeben. Dieses Anwendungsschema zeigte eine Stabilisierung der Patienten vor der Angioplastie, wie zum Beispiel eine Reduktion der Myokardinfarktrate. Diese Abnahme der Anzahl thrombotischer Komplikationen hielt bis zu 30 Tage, nicht aber bis zu 6 Monate an.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung/Elimination

Im Anschluss an eine intravenöse Bolusinjektion von ReoPro fallen die freien Plasmakonzentrationen sehr schnell ab. Die Halbwertszeit beträgt in der initialen Phase weniger als 10 Minuten und in der sekundären Phase etwa 30 Minuten. Der Abfall des Plasmawertes ist wahrscheinlich verbunden mit einer schnellen Bindung an den GPIIb/IIIa-Rezeptor der Blutplättchen. Die

Thrombozytenfunktion normalisiert sich innerhalb von 48 Stunden, obwohl ReoPro für 15 Tage oder länger in thrombozytengebundener Form im Blutkreislauf verbleibt.

Die intravenöse Gabe einer Bolusinjektion von 0,25 mg ReoPro /kg Körpergewicht, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 10 Mikrogramm/min (oder einer gewichtsadaptierten Infusion von 0,125 Mikrogramm/kg/min bis maximal 10 Mikrogramm/min) bewirkt eine verhältnismäßig konstante freie Plasmakonzentration während der Infusionsdauer. Am Ende der Infusionsperiode fällt die freie Plasmakonzentration schnell über etwa 6 Stunden ab und verringert sich anschließend in langsamem Maße.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die verfügbaren nicht-klinischen Daten lassen keine spezielle Gefährdung für Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke
 Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
 Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat
 Natriumchlorid
 Polysorbat 80

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Die chemische und die physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur (25 °C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, liegen die Lagerzeiten und -bedingungen des gebrauchsfertigen Produkts vor dessen Anwendung in der Verantwortung des Anwenders. Die Lagerzeit sollte nicht länger sein als 24 Stunden bei 2 °C–8 °C, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

Nicht schütteln.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Lösung in einem Typ-1-Borosilikat-Glasfläschchen mit einem Teflon-beschichteten Gummistopfen und einer Aluminium-bördelkappe, geschützt durch eine Kunststoffschutzkappe in einer Einzelverpackung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht schütteln. ReoPro enthält keine Konservierungsstoffe und ist für den Einmalgebrauch bestimmt. Zur Handhabung siehe Abschnitt 4.2.

ReoPro ist zur intravenösen Anwendung bei Erwachsenen bestimmt.

Erwachsene:

Die empfohlene Dosis von ReoPro beträgt 0,25 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Bolusinjektion mit direkt anschließender kontinuierlicher intravenöser Infusion von 0,125 Mikrogramm/kg Körpergewicht pro Minute (bis maximal 10 Mikrogramm/min).

Hinweise für die Verdünnung:

1. Parenterale Arzneimittel sollten vor der Anwendung auf sichtbare Partikel geprüft werden. ReoPro-Lösungen, die sichtbare, undurchsichtige Partikel enthalten, sollen NICHT verwendet werden.
2. Wie bei allen parenteral anzuwendenden Produkten, muss bei der Anwendung von ReoPro auf aseptisches Arbeiten geachtet werden.
3. Vorbereiten einer Bolusinjektion: Ziehen Sie die für die Bolusinjektion benötigte Menge ReoPro in eine Spritze auf. Filtern Sie den Bolus durch einen sterilen, pyrogenfreien Spritzenaufsatzfilter mit niedriger Proteinbindungs-Kapazität und einer Porenweite von 0,2/0,22 µm oder 5,0 µm. Die Bolusinjektion sollte über einen Zeitraum von einer (1) Minute erfolgen.
4. Vorbereiten einer intravenösen Infusion: Ziehen Sie die für die Infusion benötigte Menge ReoPro in eine Spritze auf. Injizieren Sie die aufgezogene Dosis in ein geeignetes Behältnis mit steriler 9 mg/ml (0,9%iger) Kochsalzlösung oder 5%iger Glucoselösung und infundieren Sie mittels einer Infusionspumpe kontinuierlich mit der errechneten Infusionsrate. Die Lösung zur kontinuierlichen Infusion sollte gefiltert werden, entweder bei der Zubereitung durch einen sterilen, pyrogenfreien Spritzenaufsatzfilter mit niedriger Proteinbindungs-Kapazität und einer Porenweite von 0,2/0,22 µm oder 5,0 µm oder alternativ bei der Anwendung durch einen in der Infusionslinie angebrachten sterilen, pyrogenfreien Filter mit niedriger Proteinbindungs-Kapazität und einer Porenweite von 0,2 oder 0,22 µm. Unverbrauchte Lösung am Ende der Infusion ist zu verwerfen.
5. Obwohl bisher keine Inkompatibilitäten mit intravenösen Infusionslösungen oder üblicherweise verwendeten kardiovaskulären Arzneimitteln beobachtet wurden, wird empfohlen, ReoPro, wann immer möglich, in einer separaten Infusionslinie zu verabreichen und nicht mit anderen Arzneimitteln zu mischen.
6. Bisher wurden keine Inkompatibilitäten mit Glasflaschen, PVC-Beuteln und Infusions-Sets berichtet.
7. Nicht verbrauchte Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Janssen Biologics B.V.
 Einsteinweg 101
 NL-2333 CB Leiden,
 Niederlande
 Tel: 0031 (0) 71 5242444

8. ZULASSUNGSNUMMER

100a/94

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

2. Mai 1995

Datum der Verlängerung der Zulassung:

22. März 2010

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2016

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt