

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ReoPro 2 mg/ml solución inyectable y para perfusión.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

ReoPro 2 mg/ml contiene 10 mg de abciximab en 5 ml de agua para preparaciones inyectables. Abciximab es el fragmento Fab de un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico producido a partir de una línea celular recombinante cultivada mediante perfusión continua.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

ReoPro es un líquido claro e incoloro.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

ReoPro está indicado en adultos como tratamiento en asociación con heparina y ácido acetilsalicílico en:

- Intervención coronaria percutánea

Prevención de complicaciones cardíacas isquémicas en pacientes que son sometidos a intervención coronaria percutánea (angioplastia con balón, aterectomía y colocación de un *stent*) (ver sección 5.1).

- Angina inestable

Reducción a corto plazo (un mes) del riesgo de infarto de miocardio en pacientes con angina inestable sin respuesta a tratamiento médico convencional, programados para una intervención coronaria percutánea.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

Adultos

La dosis recomendada de ReoPro es de 0,25 mg/kg en bolo intravenoso inmediatamente seguido de una perfusión intravenosa continua de 0,125 µg/kg/min (hasta un máximo de 10 µg/min).

Para la estabilización de pacientes con angina inestable, la dosis en bolo seguida de la perfusión debe comenzarse en las 24 horas antes de la posible intervención y se debe suspender 12 horas después de la intervención.

Para la prevención de complicaciones cardíacas isquémicas en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea, y que actualmente no están recibiendo una perfusión de ReoPro, el bolo debería administrarse de 10 a 60 minutos antes de la intervención seguida de la perfusión durante 12 horas.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ReoPro en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

ReoPro está destinado para administración por vía intravenosa en adultos.

ReoPro sólo debe ser administrado asociado a cuidados de enfermería y médicos altamente especializados. Además, debe haber disponibilidad de un laboratorio para análisis de función hematológica y la posibilidad de administrar productos sanguíneos.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a anticuerpos monoclonales murinos o a papaína. Pueden estar presentes trazas de papaína resultantes del proceso de producción.

Dado que la inhibición de la agregación plaquetaria aumenta el riesgo de sangrado, ReoPro está contraindicado en las siguientes situaciones clínicas: sangrado interno activo; historia de accidente cerebrovascular durante los dos años previos; traumatismo o cirugía intrarraquídea o intracraneal reciente (dos meses previos); cirugía mayor reciente (dos meses previos); neoplasia intracraneal; aneurisma o malformación arteriovenosa; diátesis hemorrágica conocida o hipertensión no controlada severa; trombocitopenia preexistente; vasculitis; retinopatía hipertensiva; insuficiencia hepática severa.

Puesto que sólo hay datos limitados disponibles, el uso de ReoPro en pacientes con fallo renal grave que requieren hemodiálisis está contraindicado (ver sección 4.4, párrafo sobre Enfermedad renal).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se debe valorar cuidadosamente la relación riesgo/beneficio para cada paciente individualmente antes de comenzar el tratamiento con ReoPro. En pacientes mayores de 65 años de bajo riesgo, no se ha establecido una relación favorable riesgo/beneficio.

#### Uso concomitante de heparina y ácido acetilsalicílico

ReoPro debe ser administrado en asociación al tratamiento con heparina y ácido acetilsalicílico.

#### *Uso concomitante de ácido acetilsalicílico*

El ácido acetilsalicílico debe ser administrado, por vía oral, a una dosis diaria de aproximadamente 300 mg, aunque no menor.

#### *Uso concomitante de heparina para intervención coronaria percutánea*

Heparina en bolo antes de la ACTP (Angioplastia Coronaria Transluminal Percutánea)

Si el tiempo de coagulación activado (TCA) de un paciente es menor de 200 segundos antes de comenzar el procedimiento de la ACTP, se debe administrar un bolo de heparina inicial cuando se acceda a la vía arterial utilizando el siguiente algoritmo:

TCA < 150 segundos: administrar 70 U/kg

TCA 150-199 segundos: administrar 50 U/kg

El bolo inicial de heparina no debe exceder las 7.000 U.

El TCA debe ser determinado como mínimo 2 minutos después de la administración del bolo de heparina. Si el TCA es < 200 segundos, se pueden administrar bolos adicionales de heparina de 20 U/kg. Si el TCA permanece < 200 segundos, se deben administrar bolos adicionales de 20 U/kg hasta que se alcance un TCA  $\geq$  200 segundos.

Si se presentase una situación en la que se considere clínicamente necesario administrar dosis de heparina más elevadas, a pesar de existir la posibilidad de que aumente el riesgo de hemorragia, se recomienda administrar la heparina cuidadosamente de forma escalonada, utilizando bolos ajustados al peso, y que el TCA final no exceda los 300 segundos

#### *Bolo de heparina durante la ACTP*

Durante el procedimiento de la ACTP, se debe determinar el TCA cada 30 minutos. Si el TCA es < 200 segundos, se pueden administrar bolos adicionales de heparina de 20 U/kg. Si el TCA permanece < 200 segundos, se pueden administrar bolos adicionales de 20 U/kg hasta que se alcance un TCA  $\geq$  200 segundos. El TCA se debe determinar antes, y como mínimo un 2 minutos después, de cada bolo de heparina.

Como alternativa a la administración de bolos adicionales descrita anteriormente, se puede iniciar una perfusión continua de heparina una vez que con la dosis del bolo inicial de heparina se alcance el TCA deseable  $\geq$  200 segundos, con una velocidad de perfusión de 7 U/kg/hora, manteniéndola durante todo el procedimiento.

#### *Perfusión de heparina después de la ACTP*

*Se recomienda muy especialmente* suspender la heparina inmediatamente después de completar el procedimiento, retirando el introductor de la vía arterial dentro de las 6 horas siguientes. Sin embargo, en casos concretos, si estuviese clínicamente indicado prolongar la terapia con heparina después haber realizado la ACTP o retirar el introductor arterial más tarde, se recomienda una velocidad de perfusión inicial de 7 U/kg/hora (ver párrafo sobre Precauciones para evitar hemorragias - *Lugar de acceso de la arteria femoral*). En cualquier caso, la heparina debe suspenderse al menos 2 horas antes de la retirada del introductor arterial.

#### *Tratamiento concomitante con heparina para estabilización de angina inestable:*

Debe comenzarse la anticoagulación con heparina hasta alcanzar un TTPA de 60-85 segundos. Debe mantenerse perfusión de heparina durante la perfusión de ReoPro. Después de la angioplastia, el manejo de heparina se describe en el párrafo sobre Uso concomitante de heparina para intervención coronaria percutánea.

### Precauciones para evitar hemorragias:

La administración de ReoPro puede asociarse con un aumento de acontecimientos hemorrágicos que en raras ocasiones incluyen eventos con desenlace mortal.

#### *Lugares de hemorragia potencial*

Se debe prestar especial atención a todos los lugares de hemorragia potenciales, incluyendo lugares de punción arterial y venosa, lugares de inserción de catéteres, lugares de corte y lugares de punción con aguja.

#### *Lugar de acceso a la arteria femoral*

ReoPro se asocia a un aumento de la frecuencia de hemorragias, particularmente en el lugar de acceso arterial para colocación del introductor en la arteria femoral. Se deben seguir las siguientes recomendaciones específicas en el lugar del acceso arterial:

- Inserción del introductor en la arteria femoral
  - Cuando sea posible, colocar únicamente un introductor arterial para acceso vascular (evitar la colocación del introductor en vena).
  - Puncionar únicamente la pared anterior de la arteria o vena cuando se establezca el acceso vascular.
  - El uso de una técnica muy exhaustiva para identificar la estructura vascular es *fuertemente desaconsejada*.
  
- Mientras el introductor en la arteria femoral está colocado
  - Comprobar el lugar de inserción del introductor y los pulsos distales de la pierna(s) afectada cada 15 minutos durante 1 hora; posteriormente, cada hora durante 6 horas.
  - Mantener reposo absoluto en cama con la cabecera de la cama inclinada  $\leq 30^\circ$ .
  - Mantener la pierna afectada en posición extendida mediante una sábana o cualquier sujeción suave.
  - Administrar medicación para el dolor lumbar o inguinal según necesidades.
  - Instruir verbalmente al paciente sobre los cuidados post-ACTP.
  
- Retirada del introductor de la arteria femoral
  - Se debe interrumpir la administración de heparina al menos 2 horas antes de retirar el introductor arterial.
  - Comprobar el TTPA o TCA antes de retirar el introductor femoral: no retirar el introductor a no ser que el TTPA sea  $\leq 50$  segundos o el TCA  $\leq 175$  segundos.
  - Presionar en el lugar de acceso durante al menos 30 minutos después de retirar el introductor, mediante compresión manual o dispositivo mecánico.
  - Colocar un vendaje compresivo después de haberse logrado la hemostasia.
  
- Después de la retirada del introductor arterial femoral
  - Inspeccionar la zona inguinal para descartar la existencia de hematoma o sangrado, y comprobar los pulsos distales cada 15 minutos durante la primera hora o hasta que la situación se estabilice; posteriormente, realizar las comprobaciones cada hora, durante las seis horas posteriores a la retirada del introductor.
  - Mantener el reposo completo en cama con la cabecera de la cama  $\leq 30^\circ$  y con la pierna(s) afectada en posición extendida durante las 6-8 horas siguientes a la retirada del introductor arterial femoral, las 6-8 horas siguientes a la interrupción del tratamiento con ReoPro o las 4 horas siguientes a la interrupción de la heparina, eligiendo el periodo que sea más largo.
  - Retirar el vendaje compresivo antes de iniciar la deambulaci3n.

- Mantener la medicación destinada al alivio de las molestias.
- Control de la formación de hematomas o del sangrado en la zona de acceso femoral
  - En el caso de sangrado inguinal con o sin formación de hematoma, se recomiendan los siguientes procedimientos:
    - Descender la posición de la cabecera de la cama hasta 0°.
    - Aplicar presión manual o compresión mediante dispositivo hasta que se logre la hemostasia.
    - Cualquier hematoma debe ser medido y vigilado para detectar posibles aumentos.
    - Cambiar el vendaje compresivo según se necesite.
    - Si se está administrando heparina, comprobar el TTPA y ajustar la dosis de heparina según necesidades.
    - Mantener un acceso intravenoso si se ha retirado el introductor.

Si la hemorragia inguinal continúa o el hematoma aumenta durante la perfusión de ReoPro, a pesar de las medidas anteriormente enunciadas, se debe interrumpir inmediatamente la perfusión de ReoPro y retirar el introductor arterial siguiendo las instrucciones enunciadas con anterioridad. Después de la retirada del introductor, se debe mantener una vía venosa hasta que la hemorragia sea controlada (ver párrafo sobre Transfusión para reestablecer la función plaquetaria).

#### *Hemorragia retroperitoneal*

ReoPro se asocia a un incremento de hemorragias retroperitoneales asociado a la punción vascular femoral. Se debe minimizar el uso de introductores venosos y, cuando se establezca el acceso vascular, solamente se debería puncionar la pared anterior de la arteria o vena (ver párrafo sobre Precauciones para evitar hemorragias - *Lugar de acceso arteria femoral*).

#### *Hemorragia pulmonar (principalmente alveolar)*

En raras ocasiones, ReoPro se ha asociado con la aparición de hemorragias pulmonares (principalmente alveolares). Esta puede presentarse, claramente asociada con la administración de ReoPro, con alguno o con la totalidad de los siguientes síntomas: hipoxemia, infiltrados alveolares en la radiografía torácica, hemoptisis o un descenso inexplicado en los niveles de hemoglobina. En caso de confirmarse, deberá interrumpirse inmediatamente tanto la administración de ReoPro como la de cualquier medicamento anticoagulante o antiagregante plaquetario que estuviera recibiendo el paciente.

#### *Profilaxis de hemorragia gastrointestinal*

Se recomienda que los pacientes sean antes tratados con antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>-histamínicos o antiácidos líquidos para prevenir hemorragias gastrointestinales espontáneas. Los antieméticos deben administrarse según necesidades para prevenir el vómito.

#### *Cuidados generales de enfermería*

A no ser que sea necesario, se deben evitar las punciones venosas y arteriales, las inyecciones intramusculares, el uso rutinario de sondas urinarias, la intubación nasotraqueal, las sondas nasogástricas y los manguitos de presión arterial automáticos. Cuando se vaya a obtener una vía venosa, se deberían evitar las no compresibles (p.ej.: la subclavia o yugular). Considerar el cierre de la conexión de solución de cloruro sódico o heparina para la extracción de sangre. Documentar y controlar los lugares de punción vascular. Cambiar los apósitos con sumo cuidado.

#### *Monitorización del paciente*

Antes de administrar ReoPro, se debe determinar el recuento plaquetario, el TCA, el tiempo de protrombina (TP) y el TTPA para identificar posibles anomalías preexistentes de la coagulación. Se deben realizar recuentos plaquetarios adicionales a las 2-4 horas y a las 24 horas después de la administración en bolo.

Las determinaciones de hemoglobina y del hematocrito se deben obtener antes de la administración de ReoPro, 12 horas después de la administración en bolo de ReoPro, y otra vez a las 24 horas de la inyección en bolo. Se debe realizar un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones antes de la inyección de ReoPro en bolo y repetirse cuando el paciente vuelva a la sala de planta desde el laboratorio de cateterismos, y a las 24 horas de la administración en bolo de ReoPro. Los signos vitales (incluyendo presión arterial y pulso) deben obtenerse cada hora durante las 4 primeras horas después de la inyección en bolo de ReoPro y, posteriormente, a las 6, 12, 18 y 24 horas siguientes a la administración en bolo de ReoPro.

### Trombocitopenia

Se ha observado trombocitopenia, incluyendo trombocitopenia grave, con la administración de ReoPro (ver sección 4.8). En los estudios clínicos, la mayoría de los casos de trombocitopenia grave ( $< 50.000$  células/ $\mu\text{L}$ ), tuvieron lugar durante las primeras 24 horas tras la administración de ReoPro. Para evaluar la posibilidad de trombocitopenia se debe monitorizar los recuentos plaquetarios antes del tratamiento, entre las 2 y 4 horas siguientes a la dosis en bolo de ReoPro y a las 24 horas. Si un paciente experimenta una disminución brusca de plaquetas se deben realizar recuentos plaquetarios adicionales. Estos recuentos plaquetarios se deben realizar en tres tubos separados que contengan ácido etilenediaminetetraacético (EDTA), citrato y heparina respectivamente, para excluir pseudotrombocitopenia debida a interacción anticoagulante *in vitro*. Si se verifica una trombocitopenia verdadera, ReoPro debe ser inmediatamente interrumpido y la condición apropiadamente monitorizada y tratada. Se debe obtener un recuento plaquetario diario hasta que éste retorne a la normalidad. Si el recuento plaquetario de un paciente disminuye hasta  $60.000$  células/ $\mu\text{l}$ , la heparina y el ácido acetilsalicílico deben ser interrumpidos. Si el recuento plaquetario de un paciente disminuye por debajo de  $50.000$  células/ $\mu\text{l}$ , se debe considerar la transfusión de plaquetas, especialmente si el paciente está sangrando y/o está planificado o en marcha un procedimiento invasivo. Si el recuento plaquetario del paciente disminuye por debajo de  $20.000$  células/ $\mu\text{l}$ , se debe transfundir plaquetas. La decisión de utilizar transfusión de plaquetas se debe basar en el juicio clínico en cada caso. Se ha observado trombocitopenia a frecuencias más altas después de la readministración (ver párrafo sobre Readministración).

### Transfusión para restaurar la función plaquetaria

En el caso de hemorragia grave incontrolada o de necesidad de cirugía urgente, ReoPro debe ser interrumpido.

En la mayoría de los pacientes, el tiempo de hemorragia vuelve a ser normal en 12 horas. Si el tiempo de hemorragia permanece prolongado y/o hay una inhibición marcada de la función plaquetaria y/o si se necesita una hemostasia rápida y/o en caso(s) donde la hemostasia no se reestablece adecuadamente, se debe considerar la consulta a un hematólogo con experiencia en el diagnóstico y manejo de trastornos hemorrágicos.

La transfusión de plaquetas de donantes ha mostrado restaurar la función plaquetaria después de la administración de ReoPro en estudios con animales, y se han administrado transfusiones de plaquetas frescas de donantes aleatorios de forma empírica para restaurar la función plaquetaria en humanos. Cuando se considere la necesidad de transfundir a los pacientes, se debe valorar el volumen intravascular del paciente. Si está hipovolémico, se debe reestablecer adecuadamente el volumen intravascular con cristaloides. En pacientes asintomáticos, la anemia normovolémica (hemoglobina 7-10 g/dl) puede ser bien tolerada; la transfusión no está indicada a no ser que se observe un deterioro de los signos vitales o que el paciente desarrolle signos y síntomas. En pacientes sintomáticos (por ejemplo, síncope, disnea, hipotensión postural, taquicardia) se deben utilizar cristaloides para reponer el volumen intravascular.

Si los síntomas persisten, el paciente debe recibir transfusiones con concentrados de hematíes con sangre total, unidad a unidad para el alivio de los síntomas; una unidad puede ser suficiente.

Si se requiere una rápida hemostasia pueden administrarse dosis terapéuticas de plaquetas (al menos  $5,5 \times 10^{11}$  plaquetas). Puede producirse la redistribución de ReoPro desde los receptores plaquetarios endógenos a las plaquetas que han sido transfundidas. Una sola transfusión puede ser suficiente para reducir el bloqueo de los receptores hasta niveles del 60-70%, en los que se restaura la función plaquetaria. Pueden ser necesarias transfusiones plaquetarias repetidas para mantener la hemostasia.

Directrices específicas para hemorragia en el lugar de acceso se detallan en el párrafo de Precauciones de Hemorragia – Arteria femoral en el lugar de acceso.

#### Uso de trombolíticos, anticoagulantes y otros medicamentos antiplaquetarios

Dado que ReoPro inhibe la agregación plaquetaria, se debe tener precaución siempre que se administren otros medicamentos que afecten la hemostasia como heparina o dextranos de bajo peso molecular, anticoagulantes orales como warfarina, trombolíticos y antiagregantes plaquetarios diferentes a ácido acetilsalicílico, como inhibidores del P2Y<sub>12</sub> (p.ej. ticlopidina, clopidogrel, prasugrel y ticagrelor) y dipiridamol (ver sección 4.5).

Los datos sobre pacientes tratados con agentes trombolíticos sugieren un aumento del riesgo de hemorragia cuando se administra ReoPro a pacientes tratados con trombolíticos a dosis suficientes para producir un estado de fibrinólisis sistémico. Por lo tanto el tratamiento con ReoPro para angioplastia de rescate en aquellos pacientes que hayan recibido tratamiento trombolítico sistémico deberá considerarse tras un meticuloso estudio del riesgo y beneficio para cada paciente. Cuanto más próxima sea la administración de ReoPro al uso de medicamentos trombolíticos más alto es el riesgo de sangrado y de hemorragia intracraneal (ver sección 4.8, párrafo sobre Otros trastornos vasculares).

Si se requiere una intervención urgente por síntomas refractarios en un paciente en tratamiento con ReoPro (o que haya recibido el medicamento durante las 48 horas previas), se recomienda realizar primero la ACTP para intentar salvar la situación. Antes de intervenciones quirúrgicas posteriores, se determinará el tiempo de hemorragia, que debe ser igual o inferior a 12 minutos. Si la ACTP y otros procedimientos apropiados fallan, y la imagen angiográfica sugiere como etiología una trombosis, se puede considerar la administración de tratamiento trombolítico adyuvante por vía intracoronaria. Siempre que sea posible debe evitarse el estado fibrolítico sistémico.

#### Hipersensibilidad

Deben anticiparse reacciones de hipersensibilidad siempre que se administren soluciones de proteínas tales como ReoPro. Deben de estar disponibles para uso inmediato adrenalina, dopamina, teofilina, antihistamínicos y corticoides. Si aparecen síntomas de reacción alérgica, la perfusión debe ser interrumpida inmediatamente. Son esenciales la administración subcutánea de 0,3 a 0,5 ml de adrenalina acuosa (dilución 1:1000), y el uso de corticoides, respiración asistida y otras medidas de resucitación.

Han sido observadas raramente reacciones de hipersensibilidad o reacciones alérgicas después del tratamiento con ReoPro. En muy raras ocasiones se han notificado reacciones anafiláctica (algunas veces mortales), y pueden aparecer en cualquier momento durante de la administración.

#### Readministración

La administración de ReoPro puede dar lugar a la formación de anticuerpos antiquméricos humanos (AACH) que podrían potencialmente causar reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluyendo

anafilaxia), trombocitopenia o un menor beneficio tras la readministración (ver sección 4.8 párrafo sobre Readministración).

La evidencia disponible sugiere que con ReoPro, los anticuerpos humanos no provocan una reacción cruzada con otros anticuerpos monoclonales.

En un estudio de readministración, se observó trombocitopenia a frecuencias más altas que en los estudios de fase III de primera administración, sugiriendo que la readministración puede asociarse a un aumento de la incidencia y gravedad de la trombocitopenia (ver sección 4.8 párrafo sobre Readministración).

#### Enfermedad renal

Los efectos beneficiosos pueden disminuir en pacientes con enfermedad renal.

El uso de ReoPro en pacientes con fallo renal grave sólo puede tenerse en cuenta después de una cuidadosa valoración de los riesgos y beneficios. Puesto que el riesgo potencial de hemorragias está aumentado en pacientes con enfermedad renal grave, los pacientes deben ser monitorizados con más frecuencia por el riesgo de hemorragias. En el caso de que se produzca una hemorragia grave, deberá contemplarse la transfusión de plaquetas (ver párrafo sobre Precauciones de Hemorragia – Transfusión para reestablecer la función plaquetaria). Además deberán tenerse en cuenta las precauciones para evitar hemorragias descritas anteriormente.

El uso de ReoPro en pacientes sometidos a diálisis está contraindicado (ver sección 4.3).

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

ReoPro se ha investigado formalmente como asociación al tratamiento con heparina y ácido acetilsalicílico. En presencia de ReoPro, la heparina se asocia a un incremento en la incidencia de hemorragias. La limitada experiencia con ReoPro en pacientes tratados con agentes trombolíticos sugiere un aumento del riesgo de hemorragia. Aunque no se han realizado estudios formales con ReoPro asociado a otros medicamentos cardiovasculares comúnmente utilizados, en los estudios clínicos no se han observado reacciones adversas asociadas al uso concomitante de otros medicamentos utilizados en el tratamiento de la angina, infarto de miocardio o hipertensión ni con los fluidos habituales de perfusión intravenosa. Entre estos medicamentos se encuentran la warfarina (antes y después, pero no durante la ACTP), los beta-bloqueantes adrenérgicos, los antagonistas del calcio, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y los nitratos intravenosos y orales.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

Tampoco se conoce si abciximab puede producir daño fetal cuando se administra a mujeres gestantes. No se debe administrar ReoPro durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario.

#### Lactancia

Se debe interrumpir la lactancia de niños en madres lactantes dado que no se ha investigado la excreción de abciximab en la leche animal y humana.

#### Fertilidad

No se han realizado estudios de reproducción animal con ReoPro. Se desconoce si abciximab también puede afectar a la capacidad de reproducción.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No relevante.

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son hemorragia, dolor lumbar, hipotensión, náuseas, dolor torácico, vómitos, cefalea, bradicardia, fiebre (pirexia), dolor en el lugar de punción y trombocitopenia. En raras ocasiones se han comunicado taponamiento cardiaco, hemorragia pulmonar (principalmente alveolar) y síndrome de distrés respiratorio del adulto.

##### Lista tabulada de las reacciones adversas

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 1 están basados en la experiencia de ensayos clínicos y la experiencia post comercialización a nivel mundial de abciximab. Las reacciones adversas están listadas según la clasificación por órganos y sistemas detallándose bajo encabezados de frecuencia utilizando el siguiente convenio:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), Muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (No puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1**

##### **Lista tabulada de las reacciones adversas\***

Trastornos del sistema linfático y sanguíneos	Frecuentes:	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Raras:	Reacción anafiláctica, Hipersensibilidad/reacciones alérgicas
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes:	Cefalea
Trastornos cardiacos	Frecuentes: Raras:	Bradicardia Taponamiento cardiaco
Trastornos vasculares	Frecuentes: Poco frecuentes: Rara:	Hemorragia, hipotensión, edema periférico Hemorragia intracraneal Hemorragia mortal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raros:	Síndrome de distrés respiratorio del adulto Hemorragia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes:	Hemorragia gastrointestinal Náusea, vómito
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		

	Frecuentes:	Dolor lumbar
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Frecuentes:	Dolor torácico, pirexia, dolor en la zona de punción, dolor abdominal

\*Ver sección 4.4

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### Hemorragia

En el estudio EPIC, en el que se utilizó un régimen de heparina estándar y no ajustado al peso, la complicación más frecuente durante el tratamiento con ReoPro fue la hemorragia durante las primeras 36 horas. La incidencia de hemorragia mayor, menor y de transfusión de productos sanguíneos fue de aproximadamente el doble. En los pacientes que presentaron sangrado mayor, el 67% presentaron hemorragia asociada al lugar de acceso arterial inguinal.

La hemorragia mayor y menor se definen como sigue:

Hemorragia mayor: Descenso de hemoglobina > 5g/dl.

Hemorragia menor: Hematuria o hematemesis macroscópica espontánea, o pérdida de sangre con un descenso de hemoglobina > 3g/dl o con un descenso de hemoglobina  $\geq$  4 g/dl sin pérdidas de sangre observadas.

En un estudio clínico subsiguiente, EPILOG, utilizando las pautas terapéuticas indicadas en la sección 4.4, párrafo sobre Precauciones para evitar hemorragias, sobre el régimen de heparina, la retirada del introductor y el acceso femoral, la incidencia de sangrado mayor no asociado con cirugía de *bypass* aortocoronaria en pacientes tratados con ReoPro (1,1%) no resultó diferente de la de los pacientes tratados con placebo (1,1%) y no se produjo ningún aumento significativo en la incidencia de hemorragia intracraneal. La reducción de hemorragias mayores observada en el estudio EPILOG se logró sin pérdida de eficacia. Asimismo, en el estudio EPISTENT, la incidencia de sangrado mayor no relacionado con cirugía de *bypass* aortocoronario en pacientes tratados con ReoPro y sometidos a angioplastia con balón (0,6%) o en pacientes tratados con ReoPro y colocación de *stent* (0,8%), no fue significativamente diferente de la de los pacientes que recibieron placebo y colocación de *stent* (1,0%). En el estudio CAPTURE, donde no se utilizó el régimen de baja dosis de heparina, la incidencia de hemorragia mayor, no asociada a intervención quirúrgica de *bypass* aortocoronario, fue mayor en pacientes tratados con ReoPro (3,8%) que en pacientes tratados con placebo (1,9%).

Aunque los datos son limitados, el tratamiento con ReoPro no se asoció con un exceso de hemorragia mayor en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica de *bypass* aortocoronario. Algunos pacientes con tiempos de hemorragia prolongados recibieron transfusiones plaquetarias para corregir el tiempo de hemorragia antes de la intervención. (Ver sección 4.4, párrafo sobre Transfusiones para reestablecer función plaquetaria).

#### Otros trastornos vasculares

Los estudios clínicos sugieren que la adherencia al régimen de heparina actualmente recomendado ajustado al peso está asociado con un menor riesgo de hemorragia intracraneal que los protocolos previos (dosis mayor, no ajustada al peso). La incidencia total de hemorragia intracraneal y de *ictus* no hemorrágico en los cuatro estudios fundamentales fue similar, 9/3023 (0,30%) en los pacientes tratados con placebo y 15/4680 (0,32%) en los pacientes tratados con ReoPro. La incidencia de hemorragia intracraneal fue de 0,10% en pacientes tratados con placebo y 0,15% en pacientes tratados con ReoPro.

El estudio GUSTO V aleatorizó 16.588 pacientes con infarto agudo de miocardio para recibir tratamiento de ReoPro combinado con la mitad de dosis de reteplasa sola a dosis completa. La incidencia de hemorragia no intracraneal de moderada a grave estaba aumentada en aquellos pacientes que recibían ReoPro combinado con la mitad de dosis de reteplasa frente a aquellos que recibían reteplasa sola (4,6% frente a 2,3% respectivamente).

### Trombocitopenia

Los pacientes tratados con ReoPro fueron más propensos a sufrir trombocitopenia (recuentos de plaquetas inferiores a 100.000 células/ $\mu$ l) que los pacientes tratados con placebo. La incidencia en los estudios EPILOG y EPISTENT utilizando ReoPro en las dosis bajas recomendadas y un régimen de heparina ajustado al peso fue del 2,8% y del 1,1% en los pacientes tratados con placebo. Se ha observado trombocitopenia a frecuencias más altas después de la readministración (ver párrafo más abajo sobre Readministración).

### Readministración

La formación de anticuerpos antiquméricos humanos (AACH) apareció, generalmente en baja concentración, en aproximadamente un 5 a un 6% de los pacientes de 2 a 4 semanas después de recibir una primera exposición a ReoPro en los estudios clínicos de Fase III.

La readministración de ReoPro a pacientes tratados mediante ACTP, fue valorado en un registro que incluyó 1.342 tratamientos en 1.286 pacientes. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo su segunda exposición a ReoPro; el 15 % estaban recibiendo la tercera o una exposición subsiguiente. La incidencia global de positividad a AACH antes de la readministración era del 6 % y aumentó hasta el 27 % tras la readministración.

En un estudio sobre readministración en el que se registraron pacientes que recibían una segunda o subsiguiente exposición a ReoPro, la incidencia de cualquier grado de trombocitopenia fue del 5 %, siendo la incidencia de trombocitopenia profunda del 2 % (<20.000 células/ $\mu$ l). Factores asociados con un mayor riesgo de trombocitopenia fueron historia de trombocitopenia en una exposición previa a ReoPro, readministración dentro de los 30 días, y una prueba positiva de AACH antes de la readministración.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

## **4.9 Sobredosis**

No existe ninguna experiencia de acontecimientos adversos asociados a sobredosificación.

Sin embargo, en el caso de que ocurran reacciones alérgicas agudas, trombocitopenia o hemorragia no controlada, se suspenderá de inmediato la administración de ReoPro (ver sección 4.4 párrafos sobre Hipersensibilidad y Trombocitopenia). En el caso de trombocitopenia o hemorragia no controlada, se recomienda la transfusión de plaquetas (ver sección 4.4, párrafo sobre Transfusión para reestablecer la función plaquetaria).

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiagregantes plaquetarios (excl. Heparina), código ATC: B01A C13.

#### Mecanismo de acción

ReoPro es el fragmento Fab del anticuerpo monoclonal quimérico 7E3. Está dirigido contra el receptor de glicoproteína (GP) IIb/IIIa ( $\alpha_{IIb}\beta_3$ ) localizado en la superficie de las plaquetas humanas. ReoPro inhibe la agregación plaquetaria evitando la unión del fibrinógeno, del factor von Willebrand y de otras moléculas adhesivas a las zonas del receptor GPIIb/IIIa en las plaquetas activadas. ReoPro también se une al receptor de vitronectina ( $\alpha_v\beta_3$ ) encontrado en las plaquetas y en las células endoteliales.

El receptor vitronectina media las propiedades procoagulantes de las plaquetas y las propiedades proliferativas de las células musculares lisas y endoteliales de la pared vascular. Dada su especificidad dual, ReoPro bloquea el desencadenamiento de la generación de trombina que sigue a la activación plaquetaria, de forma más eficaz que los agentes que inhiben exclusivamente el GPIIb/IIIa.

#### Eficacia Clínica

En un estudio clínico de fase I, la administración intravenosa a humanos de dosis únicas en bolo de ReoPro entre 0,15 mg/kg a 0,30 mg/kg produjo una rápida inhibición dosis dependiente de la función plaquetaria, determinada *ex vivo* por la agregación plaquetaria en respuesta a adenosina difosfato (ADP) o por la prolongación del tiempo de hemorragia. A las dos horas de la inyección de las dosis más altas (0,25 y 0,30 mg/kg), más del 80% de los receptores GPIIb/IIIa fueron bloqueados, y la agregación plaquetaria en respuesta a 20  $\mu$ M de ADP fue casi abolida. Datos publicados han mostrado que este nivel de inhibición plaquetaria se estableció en los 10 minutos siguientes a la administración. En el estudio de fase I, la mediana del tiempo de hemorragia aumentó a más de 30 minutos con ambas dosis en comparación al valor basal, que era de aproximadamente 5 minutos. Se seleccionó como objetivo de eficacia farmacológica un nivel de bloqueo de receptores del 80% debido a que, en los modelos animales de estenosis coronaria grave, la inhibición plaquetaria asociada a este grado de bloqueo había mostrado que previene la trombosis plaquetaria.

La administración intravenosa en humanos de un bolo único de 0,25 mg/kg seguido de perfusión continua de 10  $\mu$ g/min durante periodos de 12 a 96 horas produjo, en la mayoría de los pacientes, un alto grado de bloqueo mantenido del receptor GPIIb/IIIa (mayor o igual del 80%) e inhibición de la función plaquetaria (agregación plaquetaria *ex vivo* en respuesta a 20  $\mu$ M de ADP menor del 20% con respecto al basal, y un tiempo de hemorragia mayor de 30 minutos) durante la duración de la perfusión. Se obtuvieron resultados equivalentes cuando se utilizó una dosis de perfusión ajustada al peso (0,125  $\mu$ g/kg/min hasta un máximo de 10  $\mu$ g/min) en pacientes con un peso de hasta 80 kg. En los pacientes que recibieron el bolo de 0,25 mg/kg seguido de una perfusión de 5  $\mu$ g/min durante 24 horas, los resultados mostraron un bloqueo inicial de receptores e inhibición de la agregación plaquetaria similares, pero la respuesta no se mantuvo a lo largo del periodo de perfusión. Aunque durante un periodo de más de 10 días después de cesar la perfusión se observan niveles bajos de bloqueo de los receptores GPIIb/IIIa, la función plaquetaria se normaliza habitualmente en un periodo de 24 a 48 horas.

En estudios clínicos, ReoPro ha mostrado marcados efectos en la reducción de complicaciones trombóticas de intervenciones coronarias tales como angioplastia “con balón”, aterectomía y colocación de un *stent*. Estos efectos se observaron durante y las horas siguientes a la intervención y se mantuvieron durante 30 días en los estudios EPIC, EPILOG, EPISTENT y CAPTURE. En el estudio EPIC, realizado en pacientes

con angioplastia de alto riesgo, y en los dos estudios de intervención, principalmente en pacientes con angioplastia de alto riesgo, EPILOG (36% de bajo riesgo y 64% de alto riesgo) y EPISTENT (27% de bajo riesgo y 73% de alto riesgo) la dosis de perfusión se continuó durante 12 horas después del procedimiento y la reducción en la variable principal de valoración combinada de muerte, infarto de miocardio o intervención repetida (variable combinada) se mantuvo durante el periodo de seguimiento: tres años (EPIC), un año (EPILOG) y 1 año (EPISTENT), respectivamente. En el estudio EPIC, la reducción en la variable combinada se derivó principalmente del efecto sobre el infarto de miocardio y las revascularizaciones tanto urgentes como no urgentes. En los estudios EPILOG y EPISTENT, la reducción en la variable combinada se derivó principalmente del efecto sobre el infarto de miocardio sin onda Q (identificado por el aumento de enzima cardiaca) y las revascularizaciones urgentes. En el estudio CAPTURE en pacientes con angina inestable que no respondían a la terapia médica, ReoPro se administró como un bolo más perfusión comenzando desde 24 horas antes del procedimiento y hasta una hora después de la finalización del procedimiento. Este régimen demostró una estabilización de los pacientes antes de ser sometidos a angioplastia, como se observa por ejemplo en la reducción del infarto de miocardio; la reducción de las complicaciones trombóticas se mantuvo en la variable a los 30 días pero no a los seis meses.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Distribución /Eliminación

Las concentraciones plasmáticas libres de ReoPro disminuyen muy rápidamente después de la administración en bolo intravenoso con una vida media inicial de menos de 10 minutos y una segunda vida media de aproximadamente 30 minutos, probablemente relacionada con su rápida unión a los receptores plaquetarios GPIIb/IIIa. En general, la función plaquetaria se recupera a las 48 horas, aunque ReoPro permanece en la circulación, unido a las plaquetas, durante 15 días o más. La administración intravenosa de un bolo de 0,25 mg/kg de ReoPro, seguido de la perfusión continua de 10 µg/min (o una perfusión ajustada al peso de 0,125 µg/kg/min hasta un máximo de 10 µg/min), se asocia a concentraciones plasmáticas libres relativamente constantes durante la perfusión. Al concluir el periodo de perfusión, la concentración plasmática libre desciende rápidamente durante aproximadamente seis horas y después disminuye más lentamente.

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos.

## 6 . DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Agua para inyección

Fosfato disódico dihidrato

Dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato

Cloruro de sodio

Polisorbato 80

## 6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe ser mezclado con otros medicamentos excepto aquellos mencionados en la sección 6.6.

## 6.3 Periodo de validez

3 años.

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 24 horas a temperatura ambiente (25 °C).

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones y periodo de conservación previo al uso son responsabilidad del usuario y no deberían superar las 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a no ser que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

## 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. No agitar.

Para condiciones y almacenamiento del medicamento diluido, ver sección 6.3.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

ReoPro se presenta como una solución de 5 ml en un vial de cristal de borosilicato tipo I con un tapón de goma recubierto de teflón y una cápsula de aluminio protegida por una cubierta de plástico en un tamaño de envase de uno.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No agitar los viales. ReoPro no contiene conservantes y tiene un único uso. Para administración, ver sección 4.2.

ReoPro se administra en adultos por vía intravenosa.

Adultos:

La dosis recomendada de ReoPro es de 0,25 mg/kg en bolus intravenoso inmediatamente seguido de una perfusión intravenosa continua de 0,125 µg/kg/min (hasta un máximo de 10 µg/min).

### Instrucciones para la dilución:

1. Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas antes de la administración. NO deben ser utilizadas las preparaciones de ReoPro que contengan partículas opacas visibles.
2. Como con todos los medicamentos parenterales, deben utilizarse procedimientos asépticos para la administración de ReoPro.

3. Preparación del Bolo para Inyección: Extraer en una jeringa la cantidad necesaria de ReoPro para la inyección en bolo. Filtrar la inyección en bolo utilizando un filtro de jeringa de 0,2  $\mu\text{m}$  / 0,22  $\mu\text{m}$  ó 5,0  $\mu\text{m}$  con baja unión a proteínas, estéril y apirógeno. El bolo debería administrarse durante más de un (1) minuto.

4. Preparación de la infusión intravenosa: Extraer en una jeringa la cantidad necesaria de ReoPro para la perfusión continua. Inyectar en un contenedor de solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) estéril o de solución de glucosa al 5% e infundir a una velocidad calculada mediante una bomba de perfusión continua. La perfusión continua debe filtrarse o bien antes de la mezcla utilizando un filtro de jeringa de 0,2/0,22  $\mu\text{m}$  ó 5,0  $\mu\text{m}$  con baja unión a proteínas, estéril y apirógeno o bien durante la administración utilizando un filtro en línea, estéril, apirógeno, con baja unión a proteínas de 0,2  $\mu\text{m}$  ó 0,22  $\mu\text{m}$ . Desechar la porción no utilizada al final del periodo de perfusión.

5. No se han demostrado incompatibilidades con fluidos de perfusión intravenosa o con medicamentos cardiovasculares comúnmente utilizados. No obstante, se recomienda que ReoPro se administre mediante una vía intravenosa separada y sin mezclarlo con otros medicamentos siempre que sea posible.

6. No se han observado incompatibilidades con botellas de cristal, bolsas de cloruro de polivinilo o equipos de administración.

7. La eliminación de cualquier medicamento no utilizado o material de desecho, se realizará de acuerdo con la normativa local..

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Países Bajos

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Nº Registro: 60.660.

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 23/03/1995

Fecha de la última renovación de la autorización: 22/03/2010.

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Septiembre 2013