



FOLLETO DE INFORMACION MEDICA AL PROFESIONAL  
**CLOTINAB**  
**SOLUCION INYECTABLE 10mg/5ml**

**CLOTINAB**  
Abciximab

Para administración intravenosa

**DESCRIPCION:**

Abciximab, Clotinab, es el fragmento Fab del anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino 7E3. Abciximab se une al receptor glicoproteico (GP) IIb/IIIa de las plaquetas humanas e inhibe la agregación plaquetaria.

Abciximab también se une al receptor de vitronectina localizado en las plaquetas y en las células endoteliales y del músculo liso vascular.

El anticuerpo quimérico 7E3 es producido por infusión continua en cultivos celulares de mamíferos. El fragmento Fab de 47.615 dalton es purificado a partir del sobrenadante del cultivo celular mediante una serie de etapas que involucran la inactivación viral específica y procedimientos de remoción, digestión con papaína y cromatografía en columna.

Clotinab es una solución transparente, incolora, estéril, apirogénica para uso intravenoso (IV).

Cada frasco ampolla contiene 2mg/mL de Abciximab en una solución tamponada (pH 7.2) de fosfato de sodio 0.01 M, cloruro de sodio 0.15 M y polisorbato 80 0.001% en agua para inyectables. No contiene preservantes.

**FARMACOLOGIA CLINICA:**

**General**

Abciximab se une al receptor plaquetario GPIIb/IIIa, el cual es un miembro de la familia de las integrinas de los receptores de adhesión y el receptor de superficie principal involucrado en la agregación plaquetaria.

Abciximab inhibe la agregación plaquetaria, evitando la unión del fibrinógeno, del factor von Willebrand y de otras moléculas de adhesión a los sitios de unión del receptor GPIIb/IIIa de las plaquetas activadas.

Se piensa que el mecanismo de acción involucra el impedimento estérico y/o efectos conformacionales para bloquear el acceso de las moléculas de mayor tamaño al receptor, en vez de una interacción directa con el sitio de unión RGD (arginina- glicina-ácido aspártico) del receptor GPIIb/IIIa.

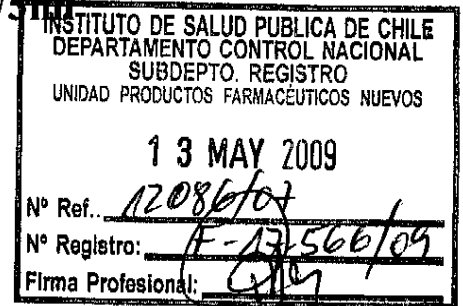
Abciximab se une con una afinidad similar al receptor de vitronectina, también conocido como la integrina  $\alpha_v\beta_3$ . El receptor de vitronectina actúa como mediador de las propiedades procoagulantes de las plaquetas y las propiedades proliferativas de las células endoteliales y del músculo liso vascular.

En estudios *in vitro* que utilizaron un modelo de línea celular derivado de células de melanoma, Abciximab bloqueó los efectos mediados por  $\alpha_v\beta_3$ , incluyendo la adhesión celular (IC50= 0.34  $\mu\text{g/mL}$ ).

A concentraciones a las cuales, *in vitro*, proveen un bloqueo del receptor GPIIb/IIIa >80%, pero superiores al rango terapéutico *in vivo*, Abciximab bloqueó la explosión de la generación de trombina que sigue a la activación plaquetaria con mayor eficacia que los anticuerpos de comparación seleccionados que inhiben solamente el receptor GPIIb/IIIa. La relación de estos datos *in vitro* con la eficacia clínica es incierta.

**Experiencias pre-clínicas**

JIA/ISU ABXIS



FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL



La inhibición máxima de la agregación plaquetaria fue observada cuando una cantidad  $\geq 80\%$  de los receptores GPIIb/IIIa fueron bloqueados por Abciximab.

En primates no-humanos, las dosis en bolo de Abciximab de 0,25 mg/kg generalmente alcanzaron un bloqueo de al menos el 80% de los receptores plaquetarios e inhibieron completamente la agregación plaquetaria. La inhibición de la función plaquetaria fue temporal después de una dosis en bolo, pero el bloqueo del receptor puede ser sostenido a un nivel  $\geq 80\%$  mediante la infusión intravenosa continua.

Los efectos inhibitorios de Abciximab fueron sustancialmente revertidos por la transfusión de plaquetas en monos.

La eficacia antitrombótica de los anticuerpos prototipo [Fab murino 7E3 y F(ab')<sub>2</sub>] y Abciximab fue evaluada en modelos de perros, monos y mandriles de trombosis de arteria coronaria, carótida y femoral. La dosis de la versión murina de 7E3 o Abciximab suficiente para producir un alto grado ( $\geq 80\%$ ) de bloqueo del receptor GPIIb/IIIa evitó la trombosis aguda y produjo tasas más bajas de trombosis comparado con el ácido acetilsalicílico y/o heparina.

### Farmacocinética

Después de la administración de un bolo intravenoso, las concentraciones plasmáticas libres de Abciximab disminuyen rápidamente con una vida media inicial menor a 10 minutos y una vida media de segunda fase de aproximadamente 30 minutos, probablemente relacionada con una rápida unión a los receptores plaquetarios GPIIb/IIIa.

Generalmente, la función plaquetaria se recupera en el curso de 48 horas, aunque Abciximab permanece en la circulación durante 15 días o más en un estado de unión a las plaquetas.

La administración intravenosa de un bolo de 0,25 mg/kg de Abciximab, seguida de una infusión continua de 10  $\mu\text{g}/\text{min}$  (o una infusión ajustada por peso de 0,125  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  hasta un máximo de 10  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) produce concentraciones plasmáticas libres relativamente constantes durante la infusión.

Al término del período de infusión, las concentraciones plasmáticas libres decaen rápidamente durante aproximadamente 6 horas, declinando posteriormente a una velocidad menor.

### Farmacodinamia

La administración intravenosa en humanos de dosis en bolo únicas de Abciximab de 0,15 mg/kg a 0,30 mg/kg produjo una rápida inhibición dependiente de la dosis de la función plaquetaria medida por la agregación plaquetaria *ex vivo* en respuesta a la adenosina difosfato (ADP) o por la prolongación del tiempo de sangría. Con las dos dosis más altas (0,25 y 0,30 mg/kg) a las 2 horas de la inyección, se bloquearon más del 80% de los receptores GPIIb/IIIa y prácticamente se eliminó la agregación plaquetaria en respuesta a 20  $\mu\text{M}$  de ADP.

El tiempo medio de sangría aumentó a más de 30 minutos con ambas dosis en comparación con un valor basal de aproximadamente 5 minutos.

La administración intravenosa en humanos de una dosis en bolo única de 0,25 mg/kg seguida de una infusión intravenosa continua de 10  $\mu\text{g}/\text{min}$  durante períodos de 12 a 96 horas produjo en la mayoría de los pacientes un bloqueo sostenido de alto grado de los receptores de GPIIb/IIIa ( $\geq 80\%$ ) e inhibición de la función plaquetaria (agregación plaquetaria *ex vivo* en respuesta a 5  $\mu\text{M}$  ó 20  $\mu\text{M}$  de ADP inferior al 20% del nivel basal y tiempo de sangría superior a 30 minutos) durante la infusión intravenosa. Se obtuvieron resultados similares cuando se utilizó una dosis para infusión intravenosa ajustada por peso (0,125  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  hasta 10  $\mu\text{g}/\text{min}$  como máximo) en pacientes de hasta 80 kg. Los resultados en los pacientes que recibieron el bolo de 0,25 mg/kg seguido de una infusión intravenosa de 5  $\mu\text{g}/\text{min}$  durante 24 horas mostraron un bloqueo inicial del receptor y una inhibición de la agregación plaquetaria similares, pero la respuesta no se mantuvo durante todo el período de infusión intravenosa.

Niveles bajos de bloqueo del receptor GPIIb/IIIa están presentes durante más de 10 días luego de finalizada la infusión intravenosa. Después de la interrupción de la infusión de Abciximab, la función

plaquetaria retorna gradualmente a la normalidad. El tiempo de sangría retornó a un valor  $\geq \leq 12$  minutos dentro de las 12 horas posteriores al término de la infusión en 15 de 20 pacientes (75%) y dentro de las 24 horas posteriores en 18 de 20 pacientes (90%).

La agregación plaquetaria *ex vivo* en respuesta a 5  $\mu\text{M}$  de ADP retornó a un valor  $\geq 50\%$  del nivel basal dentro de las 24 horas posteriores al término de la infusión en 11 de 32 pacientes (34%) y dentro de las 48 horas posteriores en 23 de 32 pacientes (72%). En respuesta a 20  $\mu\text{M}$  de ADP, la agregación plaquetaria *ex vivo* retornó a un valor  $\geq 50\%$  del nivel basal dentro de las 24 horas posteriores en 20 de 32 pacientes (62%) y dentro de las 48 horas posteriores en 28 de 32 pacientes (88%).

### Anticoagulación

Debido a la incidencia de hemorragia observada en el estudio EPIC, los regímenes de dosificación de la heparina concomitante y los niveles previstos para la anticoagulación fueron sucesivamente cambiados en los estudios CAPTURE y EPILOG. Estos regímenes de dosificación modificados y combinados con otras medidas para el manejo del paciente fueron asociados con tasas de hemorragia reducidas (*ver Reacciones Adversas: Hemorragia*).

Estudio EPILOG: La heparina fue ajustada por peso en todos los grupos de tratamiento.

El TCA basal fue determinado antes de la intervención coronaria percutánea.

En el grupo de heparina de dosis baja del estudio, la heparina fue administrada como sigue:

El bolo de heparina inicial se basó en los resultados del TCA basal, de acuerdo al siguiente régimen:

TCA < 150 segundos: administrar 70 U/kg de heparina

TCA 150 - 199 segundos: administrar 50 U/kg de heparina

TCA  $\geq 200$  segundos: no se recomienda administrar heparina

Se administraron bolos adicionales de 20 U/kg de heparina para alcanzar y mantener un TCA de 200 segundos durante el procedimiento.

Se recomendó muy especialmente en el estudio la discontinuación de la heparina inmediatamente después de finalizado el procedimiento y la remoción del catéter arterial dentro de las 6 horas siguientes. Si la prolongación de la terapia de heparina o el retraso de la remoción del catéter fue clínicamente indicado, la heparina fue ajustada para mantener un TPTA a un valor previsto de 60 a 85 segundos.

Estudio CAPTURE: La anticoagulación fue iniciada antes de la administración de Abciximab. La anticoagulación fue iniciada con una infusión intravenosa de heparina para alcanzar un TPTA previsto de 60 a 85 segundos. La infusión intravenosa de heparina no fue uniformemente ajustada por peso en este estudio. La infusión intravenosa de heparina fue mantenida durante la infusión de Abciximab y fue ajustada para alcanzar un TCA de 300 segundos o un TPTA de 70 segundos durante la intervención coronaria percutánea.

Después de la intervención, el manejo de la heparina fue realizado según lo detallado más arriba para el estudio EPILOG.

### INDICACIONES:

Abciximab está indicado como adyuvante de la heparina y del ácido acetilsalicílico para la prevención de las complicaciones cardíacas isquémicas:

- en pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea (ACTP) como angioplastia de balón, aterectomía y colocación de Stent o
- en pacientes con angina inestable que no responden al tratamiento médico convencional y que han sido programados para una intervención coronaria percutánea dentro de las 24 horas.

### CONTRAINDICACIONES:

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL



Puesto que Abciximab puede aumentar el riesgo de hemorragia, su uso está contraindicado en las siguientes situaciones clínicas:

- Hemorragia interna activa.
- Hemorragia gastrointestinal o genitourinaria reciente (dentro de las 6 semanas previas) de importancia clínica.
- Antecedentes de accidente cerebrovascular dentro de los 2 años previos o de accidente cerebrovascular con un déficit neurológico residual significativo.
- Diátesis hemorrágica.
- Administración de anticoagulantes orales dentro de los 7 días previos, a menos que el tiempo de protrombina sea  $\leq 1,2$  veces el tiempo control.
- Trombocitopenia ( $< 100.000$  células/ $\mu\text{L}$ ).
- Cirugía mayor o trauma reciente (dentro de las 6 semanas previas).
- Neoplasma, malformación arteriovenosa o aneurisma intracraneal.
- Hipertensión severa no controlada.
- Antecedentes presumibles o documentados de vasculitis.
- Uso de dextrano intravenoso antes ~~y durante~~ de la intervención coronaria percutánea, o la **intención de utilizarlo durante una intervención.**

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

Abciximab también se encuentra contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquier componente de este producto o a las proteínas murinas.

#### **ADVERTENCIAS:**

Abciximab puede potencialmente aumentar el riesgo de hemorragia, particularmente en presencia de anticoagulación, por ej., con el uso de heparina, otros anticoagulantes o trombolíticos (*ver Reacciones adversas: Hemorragia*).

El riesgo de hemorragia mayor debida a la terapia de Abciximab podría aumentar en los pacientes que reciben trombolíticos, lo que debe ser sopesado contra los beneficios anticipados.

Si ocurre una hemorragia seria que no puede ser controlada por compresión, la infusión de Abciximab y la heparina concomitante deben ser discontinuados inmediatamente.

#### **PRECAUCIONES:**

##### **Precauciones para evitar hemorragias**

Los resultados del estudio EPILOG demostraron que la hemorragia puede ser reducida mediante el uso de regímenes de heparina a dosis baja y ajustada por peso, el cumplimiento de estrictas guías de anticoagulación, la remoción temprana del catéter de la arteria femoral, el cuidado del paciente y manejo del sitio de acceso, y el ajuste por peso de la dosis de la infusión de Abciximab.

La terapia con Abciximab requiere una cuidadosa atención de todos los sitios de hemorragia potenciales (incluyendo los sitios de inserción del catéter, sitios de punción arteriales y venosos, sitios de corte, sitios de punción con aguja, y sitios gastrointestinal, genitourinario y retroperitoneal).

Deben evitarse las punciones arteriales y venosas innecesarias, las inyecciones intramusculares, el uso sistemático de catéteres urinarios, intubación nasotraqueal, sondas nasogástricas y mangas automáticas para presión arterial. Al obtener el acceso intravenoso, deben evitarse los sitios no compresibles (por ej., las venas subclaviculares o yugulares). Para la extracción de sangre deben considerarse el uso de torundas con solución fisiológica o heparina. Deben documentarse y controlarse los sitios de punción vascular. Los vendajes deben ser retirados suavemente.

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

El cuidado del sitio de acceso arterial es importante para prevenir la hemorragia.

Se recomienda muy especialmente suspender la heparina inmediatamente después de finalizado el procedimiento y la remoción del catéter arterial dentro de las 6 horas siguientes, si el TPTA es  $\leq 50$  segundos o el TCA es  $\leq 175$  segundos (*Ver Precauciones: Tests de Laboratorio*). En todas las circunstancias, la heparina deberá discontinuarse por lo menos 2 horas antes de la remoción del catéter arterial.

Se dan las siguientes recomendaciones para el cuidado del sitio de acceso:

*Inserción del catéter en la arteria femoral:*

- Cuando corresponda, colocar sólo un catéter arterial para el acceso vascular (evitar la colocación de catéteres venosos). Punzar sólo la pared anterior de la arteria femoral para establecer el acceso vascular.
- Se recomienda firmemente no utilizar una técnica repetidamente para identificar la estructura vascular.

*Mientras el catéter está colocado en la arteria femoral:*

- Verificar el sitio de inserción del catéter y los pulsos distales del (los) miembro(s) inferior(es) afectado(s) cada 15 minutos durante 1 hora; luego, cada hora durante 6 horas.
- Mantener reposo absoluto con la cabecera de la cama inclinada hasta un máximo de 30°.
- Mantener extendido(s) el(los) miembro(s) inferior(es) afectado(s) por medio de sábanas ajustadas o sujeción suave.
- Administrar medicamentos para el dolor de espalda / ingle si es necesario.
- Instruir verbalmente al paciente sobre el cuidado post ACTP.

*Remoción del catéter de la arteria femoral:*

- Debe suspenderse el uso de heparina por lo menos 2 horas antes de la remoción del catéter arterial.
- Controlar el TPTA o el TCA antes de la remoción del catéter arterial: no remover el catéter a menos que el TPTA sea  $\leq 50$  segundos o el TCA sea  $\leq 175$  segundos.
- Aplicar presión sobre el sitio de acceso durante 30 minutos como mínimo luego de la remoción del catéter, ya sea mediante compresión manual o un dispositivo mecánico para la hemostasis.
- Colocar un vendaje compresivo después de lograr la hemostasis.

*Luego de la remoción del catéter de la arteria femoral:*

- Revisar la ingle para determinar la presencia de hemorragia/hematoma y los pulsos distales cada 15 minutos durante la primera hora o hasta que se estabilice, luego cada hora durante las 6 horas posteriores a la remoción del catéter.
- Continuar con reposo absoluto con la cabecera de la cama inclinada hasta un máximo de 30° y el (los) miembro(s) afectado(s) extendido(s), ya sea durante 6-8 horas luego de la remoción del catéter de la arteria femoral o discontinuación del Abciximab, o 4 horas luego de la discontinuación de la heparina.
- Retirar el vendaje compresivo antes de la deambulación.
- Administrar analgésicos si hay molestia.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

*Tratamiento de la hemorragia / formación de hematoma en el sitio de acceso femoral:*

En el caso de hemorragia inguinal con o sin formación de hematoma, se recomiendan los siguientes procedimientos:

- Bajar la cabecera de la cama a 0°.
- Aplicar presión manual / dispositivo de compresión hasta lograr la hemostasis.
- Se debe medir y controlar cualquier hematoma para determinar su aumento de tamaño.
- Cambiar el vendaje compresivo según sea necesario.
- Si se administra heparina, obtener el TPTA y regular la heparina según necesidad.



- Mantener el acceso intravenoso si se ha retirado el catéter.

Si la hemorragia inguinal continúa o el hematoma se extiende durante la infusión intravenosa con Abciximab a pesar de las medidas antes mencionadas, deberá suspenderse de inmediato la infusión intravenosa con Abciximab y retirar el catéter arterial de acuerdo con las recomendaciones enumeradas anteriormente.

Después de la remoción del catéter deberá mantenerse el acceso intravenoso hasta que la hemorragia esté controlada.

Las siguientes condiciones han sido asociadas con un aumento del riesgo de hemorragia y podrían sumarse al efecto de Abciximab en la preparación de la angioplastia:

realización de la intervención coronaria percutánea dentro de las 12 horas posteriores al comienzo de los síntomas de un infarto agudo de miocardio, prolongación de la intervención coronaria percutánea (más de 70 minutos de duración) y fracaso de la intervención coronaria percutánea.

### **Uso de Trombolíticos, Anticoagulantes y Otros Agentes Antiplaquetarios**

En los estudios EPIC, EPILOG Y CAPTURE, Abciximab fue usado concomitantemente con heparina y ácido acetilsalicílico. Para tener los detalles de los algoritmos de anticoagulación utilizados en estos estudios clínicos, ver *Farmacodinamia: Anticoagulación*.

Debido a que Abciximab inhibe la agregación plaquetaria, se debe tener precaución cuando se utiliza con otros medicamentos que afectan la hemostasis, incluyendo los trombolíticos, anticoagulantes orales, antiinflamatorios no esteroideos, dipiridamol y ticlopidina.

En el estudio EPIC, hubo una experiencia limitada acerca de la administración de Abciximab con dextrano de bajo peso molecular. El dextrano de bajo peso molecular fue usualmente administrado para el despliegue de un stent coronario, para lo cual también se administraron anticoagulantes orales. En los 11 pacientes que recibieron dextrano de bajo peso molecular con Abciximab, cinco tuvieron episodios de hemorragia mayor y cuatro tuvieron episodios de hemorragia menor. Ninguno de los pacientes del grupo placebo tratados con dextrano de bajo peso molecular tuvieron un episodio de hemorragia mayor o menor (*ver Contraindicaciones*).

Existen datos limitados acerca del uso de Abciximab en pacientes que están recibiendo agentes trombolíticos.

Debido a la preocupación por el efecto sinérgico sobre la hemorragia, la terapia trombolítica sistémica debe ser usada con cautela.

### **Trombocitopenia**

Los recuentos plaquetarios deben controlarse antes del tratamiento, 2 a 4 horas luego de la dosis en bolo de Abciximab y a las 24 horas. Si un paciente experimenta una disminución plaquetaria aguda (por ej., una disminución de plaquetas a menos de 100.000 células/ $\mu$ L y una disminución de al menos un 25% a partir del valor pre-tratamiento), deben hacerse recuentos plaquetarios adicionales. Estos recuentos plaquetarios deben hacerse en tres tubos separados que contengan ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), citrato y heparina, respectivamente, para descartar una pseudotrombocitopenia debida a una interacción anticoagulante *in vitro*. Si se comprueba una trombocitopenia real, Abciximab debe ser inmediatamente discontinuado, y el trastorno debe ser controlado y tratado adecuadamente.

En los pacientes con trombocitopenia en los estudios clínicos, se obtuvo un recuento plaquetario diario hasta que el mismo retornó a la normalidad. Si el recuento plaquetario de un paciente disminuyó a 60.000 células/ $\mu$ L, la heparina y ácido acetilsalicílico fueron discontinuados. Si el recuento plaquetario de un paciente disminuyó a menos de 50.000 células/ $\mu$ L, se realizó una transfusión de plaquetas. La mayoría de los casos de trombocitopenia severa ( $\approx < 50.000$  células/ $\mu$ L) ocurrieron dentro de las primeras 24 horas de la administración de Abciximab.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**



### **Restauración de la función plaquetaria**

En el caso de hemorragia severa no controlada o de necesidad de cirugía de emergencia, se debe suspender la administración de Abciximab. Si la función plaquetaria no retorna a la normalidad, ésta puede ser restablecida, al menos en parte, con transfusiones de plaquetas.

### **Tests de Laboratorio**

Antes de la infusión intravenosa de Abciximab, el recuento plaquetario, TCA y TPTA deben ser medidos para identificar las anomalías hemostáticas preexistentes.

Basándose en el análisis integrado de los datos de todos los estudios, las siguientes guías pueden ser utilizadas para disminuir el riesgo de hemorragia.

Cuando Abciximab es iniciado 18 a 24 horas antes de la intervención coronaria percutánea, el TPTA debe ser mantenido entre 60 y 85 segundos durante el período de infusión intravenosa de Abciximab y heparina.

El TCA debe ser mantenido entre 200 y 300 segundos durante la intervención coronaria percutánea.

Si en estos pacientes la anticoagulación es continuada después de la intervención coronaria percutánea, el TPTA debe ser mantenido entre 60 y 85 segundos.

El TPTA o TCA deben ser chequeados antes de la remoción del catéter arterial.

El catéter no debe ser removido a menos que el TPTA sea  $\leq 50$  segundos o el TCA sea  $\leq 175$  segundos.

### **Readministración**

La administración de Abciximab puede dar lugar a la formación de anticuerpos antiquméricos humanos (AACH) que podrían potencialmente causar reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxis), trombocitopenia o un menor beneficio tras la readministración de Abciximab.

En los estudios EPIC, EPILOG y CAPTURE, ocurrieron respuestas AACH positivas en aproximadamente el 5.8% de los pacientes tratados con Abciximab.

No hubo un exceso de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad relacionado con la terapia de Abciximab.

La readministración de Abciximab a 29 voluntarios sanos que no han desarrollado una respuesta AACH positiva después de la primera administración, no ha llevado a algún cambio en la farmacocinética de Abciximab o a alguna reducción en la potencia antiplaquetaria. Sin embargo, los resultados de este grupo pequeño de pacientes sugiere que la incidencia de la respuesta AACH podría aumentar después de la readministración. La readministración a pacientes que han desarrollado una respuesta AACH positiva después de la administración inicial no ha sido evaluada en los estudios clínicos.

### **Reacciones Alérgicas**

No se ha reportado anafilaxis en los pacientes tratados con Abciximab en alguno de los estudios clínicos Fase 3. Sin embargo, la anafilaxis podría ocurrir. Si así fuese, la administración de Abciximab debe ser inmediatamente interrumpida y deben ser iniciadas las medidas de resucitación estándar adecuadas.

### **Interacción con medicamentos**

Aunque las interacciones medicamentosas con abciximab no han sido estudiadas sistemáticamente, Abciximab ha sido administrado a pacientes con enfermedad cardíaca isquémica tratados concomitantemente con una amplia variedad de medicamentos usados en el tratamiento de la angina, infarto de miocardio e hipertensión. Estos medicamentos han incluido la heparina, warfarina, bloqueadores beta-adrenérgicos, antagonistas de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitratos orales e intravenosos, y ácido acetilsalicílico. La heparina, otros anticoagulantes, trombolíticos y agentes antiplaquetarios podrían asociarse con un aumento de la



hemorragia. Los pacientes con títulos AACH podrían tener reacciones alérgicas o de hipersensibilidad cuando son tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico.

### **Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de la Fertilidad**

Los estudios de mutagenicidad *in vitro* e *in vivo* no han demostrado algún efecto mutagénico. No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico o los efectos sobre la fertilidad en animales machos o hembras.

### **Embarazo Categoría C**

No se han realizado estudios de reproducción en animales con Abciximab. Tampoco se sabe si Abciximab puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad de reproducción. Abciximab debe ser administrado a una mujer embarazada sólo si es claramente necesario.

### **Lactancia**

No se sabe si este medicamento es excretado en la leche materna humana o si se absorbe sistémicamente después de la ingestión. Debido a que muchos medicamentos son excretados en la leche materna, se debe tener precaución cuando Abciximab es administrado a una mujer que está amamantando.

### **Uso Pediátrico**

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no han sido estudiadas.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

### **REACCIONES ADVERSAS:**

#### **Hemorragia**

Abciximab puede potencialmente aumentar el riesgo de hemorragia, particularmente en presencia de anticoagulación, por ej., con el uso de heparina, otros anticoagulantes o trombolíticos.

En los estudios Fase III, la hemorragia fue clasificada como mayor, menor o insignificante por el criterio de Trombolisis en el grupo de estudio de Infarto de Miocardio. Los episodios de hemorragia mayor fueron definidos como una hemorragia intracraneal o una disminución del nivel de hemoglobina en más de 5 g/dL. Los episodios de hemorragia menor incluyeron la hematuria macroscópica espontánea, hematemesis espontánea, pérdida de sangre observable con un descenso del nivel de hemoglobina de más de 3 g/dL, o una disminución del nivel de hemoglobina de al menos 4 g/dL sin un sitio de hemorragia identificado.

Los episodios de hemorragia insignificante fueron definidos como una disminución del nivel de hemoglobina de menos de 3 g/dL o una disminución del nivel de hemoglobina entre 3 - 4 g/dL sin hemorragia observable.

En los pacientes que recibieron transfusiones, el número de unidades de pérdida sanguínea fue estimado a través de una adaptación del método de Landefeld y col.

En el estudio EPIC, en el cual se utilizó un régimen de dosis de heparina estándar, no ajustado por peso, la complicación más común durante el tratamiento con Abciximab fue la hemorragia durante las primeras 36 horas. Las incidencias de hemorragia mayor, hemorragia menor y transfusión de productos sanguíneos aumentaron significativamente. Aproximadamente el 70% de los pacientes tratados con Abciximab con hemorragia mayor tuvo una hemorragia asociada con el sitio de acceso arterial en la ingle.

Los pacientes tratados con Abciximab también tuvieron un aumento de la incidencia de los episodios de hemorragia mayor de tipo retroperitoneal, genitourinaria, gastrointestinal y de otros sitios.

Las tasas de hemorragia fueron reducidas en el estudio CAPTURE y fueron adicionalmente reducidas en el estudio EPILOG, mediante el uso de regímenes de dosificación modificados y técnicas



específicas de manejo del paciente. En el estudio EPILOG, que utilizó la dosificación de heparina y Abciximab, y las guías del sitio de acceso arterial y remoción del catéter descritas bajo el ítem *Precauciones*, la incidencia de hemorragia mayor en los pacientes tratados con Abciximab y heparina a dosis baja, ajustada por peso, no fue significativamente diferente de la de los pacientes que recibieron placebo.

Los análisis del subgrupo en los estudios EPIC y CAPTURE mostraron que la hemorragia mayor no relacionada con la cirugía de bypass arterio-coronario (no-CABG) fue más común en los pacientes tratados con Abciximab que pesaban  $\leq 75$  kg. En el estudio EPILOG, el cual utilizó una dosis de heparina ajustada por peso, las tasas de hemorragia mayor no-CABG para los pacientes tratados con Abciximab no difirió sustancialmente con el peso del subgrupo.

Aunque los datos son limitados, el tratamiento con Abciximab no fue asociado con un exceso de hemorragia mayor en los pacientes sometidos a cirugía CABG (el rango entre todos los grupos de tratamiento fue de 3-5% en el estudio EPIC y 1-2% en los estudios CAPTURE y EPILOG). Algunos pacientes con tiempos de sangría prolongados recibieron transfusiones de plaquetas para corregir el tiempo de sangría antes de la cirugía (*Ver Precauciones: Restauración de la función plaquetaria*).

~~Las tasas de los episodios de hemorragia mayor, hemorragia menor y hemorragia que requirieron transfusiones en los estudios CAPTURE, EPILOG Y EPISTENT se muestran en la Tabla 1. Las tasas de los episodios de hemorragia insignificante no son incluidos en la Tabla 1.~~

~~Tabla 1. HEMORRAGIA NO CABG EN LOS ESTUDIOS EPIC, EPILOG Y CAPTURE~~

Número de pacientes con hemorragias (%)			
<del>EPILOG Y EPISTENT:</del>	<del>Placebo<sup>e</sup> (n=1748)</del>	<del>Abciximab + Dosis baja de Heparina<sup>d</sup> (n=2525)</del>	<del>Abciximab + Dosis estándar de Heparina<sup>e</sup> (n=918)</del>
<del>Mayor<sup>a</sup></del>	<del>18 (1.0)</del>	<del>21 (0.8)</del>	<del>17 (1.9)</del>
<del>Menor</del>	<del>46 (2.6)</del>	<del>82 (3.2)</del>	<del>70 (7.6)</del>
<del>Requiere transfusión<sup>b</sup></del>	<del>15 (0.9)</del>	<del>13 (0.5)</del>	<del>7 (0.8)</del>
<del>CAPTURE:</del>	<del>Placebo<sup>f</sup> (n=635)</del>		<del>Abciximab<sup>f</sup> (n=630)</del>
<del>Mayor<sup>a</sup></del>	<del>12 (1.9)</del>		<del>24 (3.8)</del>
<del>Menor</del>	<del>12 (2.0)</del>		<del>30 (4.8)</del>
<del>Requiere transfusión<sup>b</sup></del>	<del>9 (1.4)</del>		<del>15 (2.4)</del>

~~<sup>a</sup> Los pacientes que tuvieron hemorragia en más de una clasificación son considerados sólo una vez de acuerdo a la clasificación más severa. Los pacientes que tuvieron episodios de hemorragia múltiples de la misma clasificación también son considerados una vez dentro de esa clasificación.~~

~~<sup>b</sup> Pacientes con hemorragia mayor no CABG que recibieron transfusión de glóbulos rojos o de sangre entera.~~

~~<sup>c</sup> Dosis estándar de heparina con o sin stent (EPILOG y EPISTENT).~~

~~<sup>d</sup> Dosis baja de heparina con o sin stent (EPILOG y EPISTENT).~~

~~<sup>e</sup> Dosis estándar de heparina (EPILOG).~~

~~<sup>f</sup> Dosis estándar de heparina (CAPTURE).~~

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

### Hemorragia Intracraneal y Accidente Cerebrovascular

La incidencia total de hemorragia intracraneal y accidente cerebrovascular no-hemorrágico en los tres estudios no fue significativamente diferente, 7/2225 para los pacientes que recibieron placebo y 10/3112 para los pacientes tratados con Abciximab. La incidencia de hemorragia intracraneal fue de 3/2225 para los pacientes que recibieron placebo y 6/3112 para los pacientes tratados con Abciximab.

### Trombocitopenia

En los estudios clínicos, los pacientes tratados con Abciximab tuvieron más probabilidades de experimentar una disminución en el recuento de plaquetas que los pacientes tratados con placebo. Las tasas de trombocitopenia y transfusiones fueron más bajas en los estudios subsiguientes CAPTURE y EPILOG (Tabla 2).

Tabla 2: TROMBOCITOPENIA Y TRANSFUSIONES DE PLAQUETAS<sup>a</sup>

	Placebo + Dosis-estándar Heparina	Abciximab + Dosis-estándar Heparina	Abciximab + Dosis-baja Heparina
Número total de pacientes enrolados			
EPIC	N=696	N=708	--
CAPTURE	N=635	N=630	--
EPILOG	N=939	N=918	N=935
% de pacientes con episodios			
Pacientes con enfermedad plaquetaria con <50.000 células/ $\mu\text{L}$ <sup>a</sup>			
EPIC	0.7	1.6	--
CAPTURE	0.3	1.7	--
EPILOG	0.4	0.9	0.4
Pacientes con enfermedad plaquetaria con <100.000 células/ $\mu\text{L}$ <sup>a</sup>			
EPIC	3.4	5.2	--
CAPTURE	1.3	5.6	--
EPILOG	1.5	2.6	2.5
Pacientes que recibieron transfusiones de plaquetas <sup>b</sup>			
EPIC	2.6	5.5	--
CAPTURE	0.3	2.1	--
EPILOG	1.1	1.6	0.9

<sup>a</sup> Los pacientes con un recuento de plaquetas <50.000 células/ $\mu\text{L}$ <sup>a</sup> también son incluidos en la categoría de pacientes con un recuento de plaquetas <100.000 células/ $\mu\text{L}$ .

<sup>b</sup> Incluye pacientes que recibieron transfusiones de plaquetas para la trombocitopenia o cualquier otra razón.

### Otras Reacciones Adversas

La Tabla 3 muestra los efectos adversos, con excepción de la hemorragia y trombocitopenia, de la combinación de los estudios EPIC, EPILOG Y CAPTURE, los que ocurrieron en los pacientes del grupo bolo más infusión a una incidencia más de un 0,5% más alta que en aquellos tratados con el placebo.

Tabla 3. EFECTOS ADVERSOS EN LOS PACIENTES TRATADOS EN LOS ESTUDIOS EPIC, EPILOG Y CAPTURE

Efectos adversos	Placebo (n=2226)	Bolo + Infusión (n=3111)
Número de pacientes (%)		
Sistema Cardiovascular		
Hipertensión	230 (10.3)	447 (14.4)
Bradicardia	79 (3.5)	140 (4.5)
Sistema Gastrointestinal		
Náuseas	255 (11.5)	423 (13.6)
Vómitos	152 (6.8)	226 (7.3)
Dolor abdominal	49 (2.2)	97 (3.1)
Misceláneos		



Dolor de espalda	304 (13.7)	546 (17.6)
Dolor en el pecho	208 (9.3)	356 (11.4)
Dolor de cabeza	122 (5.5)	200 (6.4)
Dolor en el sitio de punción	58 (2.6)	113 (3.6)
Edema periférico	25 (1.1)	49 (1.6)

Los investigadores reportaron los siguientes efectos adversos adicionales a partir de los estudios EPIC, EPILOG Y CAPTURE, para los pacientes tratados con un bolo más infusión de Abciximab a una incidencia menos de un 0,5% más alta que para los pacientes del grupo placebo.

- Sistema Cardiovascular - taquicardia ventricular (1.4%), pseudoaneurisma (0.8%), palpitación (0.5%), fistula arteriovenosa (0.4%), bloqueo AV incompleto (0.3%), arritmia nodal (0.2%), bloqueo AV completo (0.1%), embolia (miembros)(0.1%), tromboflebitis (0.1%);
- Sistema Gastrointestinal - dispepsia (2.1%), diarrea (1.1%), íleo (0.1%), reflujo gastroesofágico (0.1%);
- Sistema Hémico y Linfático - anemia (1.3%), leucocitosis (0.5%), petequia (0.2%);
- Sistema Nervioso - mareos (2.9%), ansiedad (1.7%), pensamientos anormales (1.3%), agitación (0.7%), hipoestesia (0.6%), confusión (0.5%), contracciones musculares (0.4%), coma (0.2%), hipertonía (0.2%), diplopía (0.1%);
- Sistema Respiratorio - neumonía (0.4%), estertores (0.4%), efusión pleural (0.3%), bronquitis (0.3%), broncoespasmo (0.3%), pleuresía (0.2%), embolia pulmonar (0.2%), roncus (0.1%);
- Sistema Musculoesquelético - mialgia (0.2%);
- Sistema Urogenital - retención urinaria (0.7%), disuria (0.4%), disfunción renal (0.4%), micción frecuente (0.1%), cistalgia (0.1%), incontinencia urinaria (0.1%), prostatitis (0.1%);
- Misceláneos - dolor (5.4%), aumento de la sudoración (1.0%), astenia (0.7%), dolor incisional (0.6%), prurito (0.1%), visión anormal (0.3%), edema (0.3%), lesión (0.2%), absceso (0.2%), celulitis (0.2%), sensación de frío periférico (0.2%), dolor en el sitio de la inyección (0.1%), sequedad de la boca (0.1%), palidez (0.1%), diabetes mellitus (0.1%), hiperkalemia (0.1%), agrandamiento del abdomen (0.1%), crupción bulosa (0.1%), inflamación (0.1%), toxicidad medicamentosa (0.1%).

#### **SOBREDOSIS:**

No se han registrado experiencias de sobredosis en los estudios clínicos.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

#### **DOSIS Y ADMINISTRACION:**

La seguridad y eficacia de Abciximab sólo ha sido investigada con la administración concomitante de heparina y ácido acetilsalicílico.

La infusión intravenosa continua de Abciximab debe ser interrumpida en los pacientes en que ha fracasado la intervención coronaria percutánea, pues en este caso no hay evidencias de la eficacia de Abciximab.

En el caso de una hemorragia seria que no puede ser controlada por compresión, el Abciximab y la heparina deben ser discontinuados inmediatamente.

La dosis recomendada de Abciximab en adultos es un bolo intravenoso de 0,25 mg/kg administrado 10 a 60 minutos antes del inicio de la intervención coronaria percutánea, seguido por una infusión intravenosa continua de 0,125 µg/kg/min (hasta 10 µg/min como máximo) durante 12 horas.

En pacientes con angina inestable que no responden al tratamiento médico convencional, quienes han sido programados para una intervención coronaria percutánea dentro de las 24 horas, pueden ser tratados con un bolo intravenoso de 0,25 mg/kg de Abciximab seguido por una infusión intravenosa de 10 µg/min durante 18 a 24 horas, concluyendo una hora después de la intervención coronaria percutánea.



**Instrucciones para la administración:**

1. Los fármacos de uso parenteral deben examinarse visualmente antes de su administración para detectar la presencia de partículas. No deberán utilizarse las preparaciones de Abciximab si se observan partículas opacas.
2. Se deben prever reacciones de hipersensibilidad toda vez que se administren soluciones proteicas como el Abciximab. Se deben tener disponibles medicamentos como epinefrina, dopamina, teofilina, antihistamínicos y corticosteroides para su uso inmediato. Si se manifiestan síntomas de una reacción alérgica o anafilaxis, deberá suspenderse la infusión intravenosa inmediatamente y deberá instaurarse el tratamiento adecuado.
3. Al igual que con todos los productos de uso parenteral, se deben practicar procedimientos asépticos durante la administración de Abciximab.
4. Extraer la cantidad necesaria de Abciximab para la inyección en bolo con una jeringa. Filtrar la inyección en bolo utilizando un filtro de jeringa de 0,2 ó 0,22  $\mu\text{m}$  con baja unión a proteínas, estéril y apirógeno (Millipore SLGVO25LS o equivalente).
5. Extraer la cantidad necesaria de Abciximab para la infusión intravenosa continua con una jeringa. Inyectar en un contenedor apropiado con solución salina estéril al 0,9% o glucosa al 5% e infundir a la velocidad calculada a través de una bomba de infusión intravenosa continua. La infusión intravenosa continua debe filtrarse bien antes de la mezcla, utilizando un filtro de jeringa de 0,2 ó 0,22  $\mu\text{m}$  con baja unión a proteínas, estéril y apirógeno (Millipore SLGVO25LS o equivalente), o bien durante la administración, utilizando un filtro en línea, estéril, apirógeno, con baja unión a proteínas de 0,2 ó 0,22  $\mu\text{m}$  (Abbott #4524 o equivalente). Desechar el remanente al final del período de infusión.
6. No se han demostrado incompatibilidades con las soluciones para infusión intravenosa o los medicamentos cardiovasculares comúnmente utilizados. No obstante, Abciximab debe ser administrado en una línea intravenosa separada cuando sea posible y no mezclarlo con otros medicamentos.
7. No se han observado incompatibilidades con los frascos de vidrio o las bolsas o sets de administración de cloruro de polivinilo.
- 8.- **Cuando se suministra como infusión intravenosa continua es estable durante 24 horas a temperatura ambiente (suero fisiológico y glucosa 5%).**

**PRESENTACION:**

Clotinab (Abciximab) 2 mg/mL es suministrado en frascos ampolla de 5 mL que contienen 10 mg de Abciximab.

Los frascos ampolla deben ser almacenados entre 2 a 8°C (36 a 46°F). No congelar. No agitar.

No usar después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. Desechar cualquier porción remanente.

Fabricado por:

ISU ABXIS CO., LTD.

Yonsei University Medical Center, 134, Shinchon-dong,  
Seodaemun-gu, Seoul, 120-752, República de Corea.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL



## BIBLIOGRAFIA

- USP DI, Drug Information for the Health Care Professional, Vol. I, Micromedex, Inc., Updates On Line, 2007, Abciximab (Systemic), Revised: 10/Oct/2001.  
<http://www.micromedex.com/>
- USP DI, Advice for the Patient, Vol. II, Micromedex, Inc., Updates On Line, 2007, Abciximab (Systemic), Developed: 20/Nov/2002.  
<http://www.micromedex.com/>
- ISU ABXIS CO., LTD., Corea, Prospecto, Clotinab (Abciximab).
- Drugs@FDA; Center for drug Evaluation and Research; A Catalog of FDA Approved Drug Products, Label Information, ReoPro (Abciximab), Label approved on 05/Nov/1997.  
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/1997/abcicen110597-lab.pdf>
- Vademécum Internacional, Vademécum Online, Ficha del Medicamento, ReoPro (Abciximab).  
<http://www.vedemecum.medicom.es/>

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL