

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Angiox 250 mg de polvo para concentrado para solución inyectable o perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 250 mg de bivalirudina.

Después de la reconstitución, 1 mililitro contiene 50 mg de bivalirudina.

Después de la dilución, 1 mililitro contiene 5 mg de bivalirudina.

Para la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución inyectable o perfusión.

Polvo liofilizado de color blanco a blanco amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Angiox está indicado como un anticoagulante en pacientes adultos que se someten a intervención coronaria percutánea (ICP), incluidos los pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST que se someten a intervención coronaria percutánea primaria.

Angiox está asimismo indicado para el tratamiento de pacientes adultos con angina inestable/infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/ IAMNST) que van a ser sometidos a una intervención de forma urgente o temprana.

Angiox debe ser administrado junto con aspirina y clopidogrel.

4.2 Posología y forma de administración

Angiox debe ser administrado por un médico especializado en cuidados coronarios agudos o en procedimientos de intervención coronaria.

Posología

Pacientes que se someten a intervención coronaria percutánea (ICP), incluida ICP primaria

La dosis recomendada de Angiox en pacientes que se someten a ICP es un bolo intravenoso de 0,75 mg/kg de peso corporal seguido de una perfusión intravenosa a una velocidad de 1,75 mg/kg de peso corporal/h durante el tiempo que dure el procedimiento como mínimo. Si está clínicamente justificado se puede alargar la perfusión hasta un máximo de 4 horas tras la intervención coronaria percutánea. Después de terminar la perfusión de 1,75 mg/kg/h, se podrá continuar con una perfusión a dosis reducida de 0,25 mg/kg/h durante 4 – 12 horas si está clínicamente necesario.

Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes tras la ICP por si presentan signos y síntomas coherentes con isquemia de miocardio.

Pacientes con angina inestable/infarto de miocardio sin elevación del segmento ST

La dosis inicial recomendada de Angiox en pacientes con SCA es un bolo intravenoso de 0,1 mg/kg seguido de una perfusión de 0,25 mg/kg/h. Los pacientes que tienen que ser tratados médicamente pueden continuar la perfusión de 0,25 mg/kg/h hasta 72 horas.

Si el paciente se somete a una ICP, debe administrarse un bolo adicional de 0,5 mg/kg de bivalirudina antes de la intervención y la perfusión debe incrementarse a 1,75 mg/kg/h el tiempo que dure la intervención.

Tras la ICP, la dosis de perfusión reducida de 0,25 mg/kg/h puede reanudarse de 4 a 12 horas después si es clínicamente necesario.

Para los pacientes que se someten a una cirugía mediante by-pass de la arteria coronaria (CBAC) sin bomba de circulación extracorpórea, debe continuarse con la perfusión intravenosa (IV) de bivalirudina hasta el momento de la cirugía. Justo antes de la cirugía, debe administrarse una dosis en forma de bolo de 0,5 mg/kg seguido de una perfusión de 1,75 mg/kg/h durante la cirugía.

Para los pacientes que se someten a cirugía CBAC con bomba de circulación extracorpórea, debe continuarse la perfusión IV de bivalirudina hasta 1 hora antes de la cirugía después de la cual la perfusión debe interrumpirse y tratar al paciente con heparina no fraccionada (HNF).

No han sido evaluadas la seguridad y eficacia de una dosis única en forma de bolo de Angiox, y no se recomienda inclusive si se planea un procedimiento de ICP breve.

Se puede utilizar el tiempo de coagulación activada (TCA) para valorar la actividad de la bivalirudina.

A fin de reducir la posibilidad de que se produzcan valores de TCA bajos, el producto reconstituido y diluido debe mezclarse bien antes de la administración y la dosis en bolo debe administrarse mediante un bolo intravenoso rápido.

El promedio de los valores de TCA 5 minutos después de la dosis en bolo de bivalirudina es de 365 +/- 100 segundos. Si el valor de TCA al cabo de 5 minutos es inferior a 225 segundos, debe administrarse una segunda dosis en bolo de 0,3 mg/kg.

Cuando el valor de TCA sea superior a 225 segundos no se precisará ninguna determinación posterior, siempre que la dosis para perfusión de 1,75 mg/kg se administre correctamente.

La vaina arterial se puede extraer 2 horas después de haber interrumpido la perfusión de bivalirudina sin necesidad de una determinación posterior del TCA.

Insuficiencia renal

Angiox está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa (velocidad de filtración glomerular <30 ml/min) y en pacientes que se someten a diálisis (ver sección 4.3).

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, la dosis en SCA (bolo de 0,1 mg/kg / perfusión de 0,25 mg/kg/h) no debe ajustarse.

Los pacientes con insuficiencia renal moderada (VFG 30-59 ml/min) que vayan a someterse a una ICP (tanto si son tratados o no con bivalirudina para SCA) deben recibir una tasa de perfusión inferior de 1,4 mg/kg/h. La dosis del bolo no debe modificarse de la posología descrita bajo SCA o ICP.

Durante la ICP, en pacientes con insuficiencia renal se recomienda determinar el tiempo de coagulación, como por ejemplo, el TCA.

El TCA debe controlarse 5 minutos después de la dosis en bolo. Si el TCA es inferior a 225 segundos, debe administrarse una segunda dosis en bolo de 0,3 mg/kg y el TCA debe volverse a controlar al cabo de 5 minutos tras la administración de la segunda dosis en bolo.

Insuficiencia hepática

No se necesita ningún ajuste de la dosis. Los estudios farmacocinéticos indican que el metabolismo hepático de la bivalirudina es limitado; por lo tanto, no se ha estudiado específicamente la seguridad y eficacia de bivalirudina en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

Hay que tener precaución con los pacientes de edad avanzada debido a la disminución de la función renal relacionada con la edad.

Pacientes pediátricos

No hay una indicación relevante para el uso de Angiox en niños menores de 18 años.

Uso con otra terapia anticoagulante

En pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST que se someten a ICP primaria, la terapia adyuvante estándar previa al hospital debe incluir clopidogrel y puede incluir la administración temprana de heparina no fraccionada (ver sección 5.1).

Los pacientes pueden comenzar con Angiox 30 minutos después de suspender la heparina no fraccionada administrada por vía intravenosa, u 8 horas después de suspender la heparina de bajo peso molecular administrada por vía subcutánea.

Angiox puede utilizarse junto con un inhibidor de GP IIb/IIIa. Consultar la sección 5.1 para obtener más información con respecto al uso de bivalirudina con o sin un inhibidor de GP IIb/IIIa.

Forma de administración

Angiox está destinado a uso intravenoso (IV).

Angiox deberá reconstituirse en un principio de modo que proporcione una solución de 50 mg/ml de bivalirudina. El producto reconstituido debe diluirse adicionalmente en un volumen total de 50 ml para proporcionar una solución de 5 mg/ml de bivalirudina.

Antes de la administración, el producto reconstituido y diluido debe mezclarse bien.

Consultar las instrucciones completas sobre la forma de administración en la sección 6.6.

Angiox se administra en un régimen determinado por el peso que consiste en un bolo inicial (inyección IV rápida) seguido de una perfusión IV.

4.3 Contraindicaciones

Angiox está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad conocida a la bivalirudina o a alguno de los excipientes del producto, o a las hirudinas.
- hemorragia activa o riesgo elevado de hemorragia debido a trastornos de la hemostasia y/o trastornos de la coagulación irreversibles.
- hipertensión incontrolada grave
- endocarditis bacteriana subaguda.
- insuficiencia renal grave (velocidad de filtración glomerular <30 ml/min) y en pacientes dependientes de diálisis.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Angiox no está destinado para uso intramuscular. No administrar por vía intramuscular.

Hemorragia

Los pacientes deben someterse a un cuidadoso examen para detectar posibles síntomas y signos de hemorragia durante el tratamiento especialmente si se combina la bivalirudina con otro anticoagulante (ver sección 4.5). Aunque la mayoría de hemorragias asociadas con la bivalirudina se producen en el lugar de punción arterial en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea, la hemorragia puede ocurrir en cualquier lugar durante el tratamiento. Una disminución de causa desconocida del hematocrito, la hemoglobina o la tensión arterial puede indicar hemorragia. Se debe suspender el tratamiento si se observa o se sospecha la existencia de hemorragia.

No existe ningún antídoto conocido para la bivalirudina, pero su efecto desaparece rápidamente (t½ de 35 a 40 minutos).

Coadministración con inhibidores plaquetarios o anticoagulantes

Se puede esperar que el uso combinado de anticoagulantes aumente el riesgo de hemorragia (ver sección 4.5). Cuando se combine la bivalirudina con un inhibidor plaquetario o con un anticoagulante, se deberán vigilar periódicamente los parámetros clínicos y biológicos de la hemostasia.

En los pacientes que toman warfarina y reciben tratamiento con bivalirudina, deberá considerarse la monitorización del Índice Normalizado Internacional para asegurarse que vuelve a los valores pretratamiento tras interrumpir el tratamiento con bivalirudina.

Hipersensibilidad

Se han notificado de forma poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$) reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico en estudios clínicos. Deben tomarse las precauciones necesarias para tratar estas reacciones. Se debe informar a los pacientes de los signos precoces de reacciones de hipersensibilidad, que incluyen ronchas, urticaria generalizada, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxis. En caso de *shock*, se deben aplicar los estándares médicos actuales para su tratamiento. Durante la experiencia post-comercialización, en raras ocasiones ($\leq 1/10.000$) se han notificado casos de anafilaxis, incluido el *shock* anafiláctico con desenlace fatal (ver sección 4.8).

Los anticuerpos positivos frente a la bivalirudina derivados del tratamiento son raros y no se han asociado con pruebas clínicas de reacciones alérgicas o anafilácticas. Deben adoptarse medidas de precaución en pacientes tratados previamente con lepirudina que hayan desarrollado anticuerpos frente a dicha sustancia.

Trombosis aguda del stent

Se ha observado trombosis aguda del stent (<24 horas) en pacientes con infarto de miocardio del segmento ST que se someten a ICP primaria y tratados mediante revascularización del vaso diana (ver secciones 4.8 y 5.1). Los pacientes deberán permanecer durante al menos 24 horas en un centro con capacidad para tratar las complicaciones y deberán ser monitorizados cuidadosamente tras la ICP por si presentan signos y síntomas coherentes con isquemia de miocardio.

Braquiterapia

Se ha observado formación de trombo durante los procedimientos de braquiterapia con radiación gamma con Angiox.

Angiox debe utilizarse con precaución durante los procedimientos de braquiterapia con radiación beta.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se han llevado a cabo estudios de interacción con inhibidores plaquetarios, entre ellos ácido acetilsalicílico, ticlopidina, clopidogrel, abciximab, eptifibatida o tirofiban. Los resultados no indican interacciones farmacodinámicas con estos medicamentos.

Partiendo del conocimiento de su mecanismo de acción, se prevé que el uso combinado de medicamentos anticoagulantes (heparina, warfarina, trombolíticos o agentes antiplaquetarios) aumente el riesgo de hemorragia.

En cualquier caso, si la bivalirudina se asocia con un inhibidor plaquetario o anticoagulante, deberán determinarse de forma periódica los parámetros clínicos y biológicos de la hemostasia.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de bivalirudina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes para determinar las reacciones en el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal (véase 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

Angiox no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer requiera tratamiento con bivalirudina.

Lactancia

Se desconoce si la bivalirudina se excreta en la leche materna. Angiox debe administrarse con precaución en mujeres en período de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

En todos los ensayos clínicos, los datos de hemorragia se recopilaron de forma separada a las reacciones adversas y se resumen en la Tabla 8 junto con las definiciones de hemorragia utilizadas en cada estudio.

El ensayo HORIZONS (*Pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST sometidos a ICP primaria*)

Los siguientes datos de reacciones adversas se basan en un ensayo clínico de bivalirudina realizado en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST sometidos a ICP primaria; 1.800 pacientes fueron aleatorizados a bivalirudina sola y 1.802 fueron aleatorizados a heparina más inhibidor de GP IIb/IIIa. Se notificaron más reacciones adversas graves en el grupo de heparina más inhibidor de GP IIb/IIIa que en el grupo tratado con bivalirudina sola.

Un total de 55,1% de los pacientes que recibieron bivalirudina presentó como mínimo un acontecimiento adverso y un 8,7% presentó una reacción adversa. Las reacciones adversas de la bivalirudina se presentan en la Tabla 1, donde se enumeran según la clasificación de órganos del sistema. La incidencia de trombosis del stent en las primeras 24 horas fue del 1,5% en los pacientes que recibieron bivalirudina frente al 0,3% en los pacientes que recibieron heparina no fraccionada más inhibidor de GP IIb/IIIa ($p=0,0002$). Se produjeron 2 muertes después de la trombosis aguda del stent, 1 en cada grupo del estudio. La incidencia de trombosis del stent entre las primeras 24 horas y los 30 días fue del 1,2% en los pacientes que recibieron bivalirudina frente al 1,9% en los pacientes que recibieron heparina no fraccionada más inhibidor de GP IIb/IIIa ($p=0,1553$). Se produjeron un total de 17 muertes después de la trombosis subaguda del stent, 3 en el grupo de bivalirudina y 14 en el grupo de heparina no fraccionada más inhibidor de GP IIb/IIIa. No hubo una diferencia estadísticamente significativa en los índices de trombosis del stent entre los grupos de tratamiento a los 30 días ($p=0,3257$) y a 1 año ($p=0,7754$).

Plaquetas, hemorragia y coagulación

En el estudio HORIZONS, ocurrieron con frecuencia ($\geq 1/100$ y $< 1/10$) tanto hemorragia mayor como hemorragia menor. La incidencia de hemorragia mayor y de hemorragia menor fue significativamente inferior en los pacientes tratados con bivalirudina que en los pacientes tratados con heparina no fraccionada más inhibidor de GP IIb/IIIa. La incidencia de hemorragia mayor se muestra en la Tabla 8. Se produjo hemorragia mayor con más frecuencia en el lugar de punción de la vaina. El acontecimiento más frecuente fue hematoma < 5 cm en el lugar de punción.

En el estudio HORIZONS, se notificó trombocitopenia en 26 (1,6%) pacientes tratados con bivalirudina y en 67 (3,9%) pacientes tratados con heparina no fraccionada más inhibidor de GP IIb/IIIa. Todos estos pacientes tratados con bivalirudina habían recibido concomitantemente aspirina, todos menos 1 habían recibido clopidogrel y 15 habían recibido también un inhibidor de GP IIb/IIIa.

Tabla 1. Ensayo HORIZONS: Datos de reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a ≤1/100)	Raras ≥1/10.000 a ≤1/1.000
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia, trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad, incluidos reacción anafiláctica y choque, incluidas notificaciones con desenlace mortal	
Trastornos del sistema nervioso		Hemorragia intracraneal	Cefalea
Trastornos cardíacos		Angina de pecho, Trombosis de la arteria coronaria	
Trastornos vasculares	Hemorragia mayor en cualquier lugar, incluidas notificaciones con desenlace mortal, hemorragia menor	Hematoma, Hipotensión	Seudoaneurisma vascular
Trastornos gastrointestinales		Hemorragia retroperitoneal, Hematemesis, Hemorragia gastrointestinal, Melena, Náuseas	Hemorragia esofágica, Hemorragia peritoneal, Hematoma retroperitoneal, Vómitos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemoptisis, Epistaxis, Hemorragia pulmonar	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Equimosis		Exantema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Dolor de ingle
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Trombosis del stent coronario incluidas notificaciones con desenlace mortal, hematoma en el lugar de punción del vaso, hemorragia en el lugar de punción del vaso	Lesión por reperfusión (reflujo nulo o lento), Contusión	
Trastornos renales y urinarios		Hematuria	

El ensayo clínico ACUITY (Pacientes con angina inestable/infarto de miocardio sin elevación del segmento ST)

Los siguientes datos de reacciones adversas se basan en un ensayo clínico de bivalirudina realizado con 13.819 pacientes con SCA; 4.612 fueron tratados al azar con bivalirudina sola, 4.604 al azar con bivalirudina más un inhibidor de las GP IIb/IIIa y 4.603 al azar con heparina no fraccionada o enoxaparina más un inhibidor de las GP IIb/IIIa. Tanto en el grupo de bivalirudina como en el grupo de comparación tratado con heparina, las reacciones adversas fueron más frecuentes en mujeres y en pacientes de más de 65 años de edad, que en varones y en pacientes más jóvenes.

Aproximadamente un 23,3% de los pacientes que recibieron bivalirudina experimentaron como mínimo un acontecimiento adverso y un 2,1% experimentaron una reacción adversa. Las reacciones adversas de la bivalirudina se presentan en la Tabla 2, dónde se enumeran según la clasificación de órganos del sistema.

Plaquetas, hemorragia y coagulación

En el ensayo clínico ACUITY, los datos relativos a hemorragias se obtuvieron por separado de las reacciones adversas.

La hemorragia mayor en el ensayo ACUITY se definió como la aparición de cualquiera de los factores siguientes: hemorragia intracraneal, retroperitoneal, intraocular, en el lugar de acceso que requiera intervención radiológica o quirúrgica, hematoma en el lugar de administración ≥ 5 cm de diámetro, reducción de la concentración de hemoglobina ≥ 4 g/dl sin origen evidente de la hemorragia, reducción de la concentración de hemoglobina ≥ 3 g/dl con origen evidente de la hemorragia, reintervención por hemorragia o cualquier transfusión de hemoderivados. La hemorragia menor se definió como cualquier hemorragia observada que no cumpliera los criterios de una hemorragia mayor. La hemorragia menor ocurrió de forma muy frecuente ($\geq 1/10$) y la mayor de forma frecuente ($\geq 1/100$ y $< 1/10$).

Las frecuencias de hemorragia mayor se muestran en la Tabla 8 para la población con intención de tratar y en la Tabla 10 para la población por protocolo (pacientes que recibieron clopidogrel y aspirina). Tanto las hemorragias mayores como las menores, fueron significativamente menos frecuentes en el grupo de bivalirudina sola que en los grupos tratados con heparina más inhibidor de las GP IIb/IIIa y bivalirudina más inhibidor de las GP IIb/IIIa. Se observaron reducciones similares de hemorragia en pacientes a los que se les sustituyó la administración de heparinas a bivalirudina (N = 2.078).

La hemorragia mayor ocurrió con más frecuencia en el lugar de punción de la vaina. Otros lugares de hemorragia observados menos frecuentemente, con una hemorragia superior al 0,1% (poco frecuente), fueron “otro” lugar de punción, retroperitoneal, gastrointestinal y oídos, nariz o garganta.

Se describió trombocitopenia en 10 pacientes tratados con bivalirudina participantes en el ensayo clínico ACUITY (0,1%). La mayoría de estos pacientes recibieron ácido acetilsalicílico y clopidogrel de forma concomitante, y 6 de los 10 pacientes también recibían un inhibidor de las GP IIb/IIIa. La mortalidad entre estos pacientes fue nula.

Tabla 2. Ensayo clínico ACUITY: Datos de reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $\leq 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$)	Raras $\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Incremento del INR, Trombocitopenia, Anemia.	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad, que incluye	

			reacción y choque anafilácticos, incluidas notificaciones con desenlace mortal	
Trastornos del sistema nervioso			Cefalea	Hemorragia intracraneal
Trastornos del oído y del laberinto				Hemorragia de oído
Trastornos cardíacos				Bradicardia Hemorragia pericárdica
Trastornos vasculares	Hemorragia menor en cualquier lugar	Hemorragia mayor en cualquier lugar incluidas notificaciones con desenlace mortal, Trombosis incluidas notificaciones con desenlace mortal	Hipotensión	Pseudoaneurisma vascular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Epistaxis	Hemorragia de la faringe, Hemoptisis
Trastornos gastrointestinales			Hemorragia gastrointestinal, Hemorragia gingival, Náuseas, Hemorragia retroperitoneal, Melena, Vómitos	Hematemesis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Equimosis		Urticaria, Rash
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Dolor torácico, Dolor de espalda, Dolor inguinal	
Trastornos renales y urinarios			Hematuria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Hemorragia en el vaso de administración, Hematoma en el vaso de administración <5 cm		Hematoma en el vaso de administración >5 cm	Reacciones en el lugar de inyección

El ensayo clínico REPLACE-2 (Pacientes sometidos a ICP)

Los siguientes datos de reacciones adversas se basan en un ensayo clínico de bivalirudina realizado con 6.000 pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea, la mitad de los cuales fueron tratados con bivalirudina (REPLACE-2). Tanto en el grupo de bivalirudina como en el grupo de

comparación tratado con heparina, las reacciones adversas fueron más frecuentes en mujeres y en pacientes de más de 65 años de edad, que en los varones y en pacientes más jóvenes.

Aproximadamente un 30% de los pacientes que recibieron bivalirudina experimentaron como mínimo un acontecimiento adverso y un 3% experimentaron una reacción adversa. Las reacciones adversas de la bivalirudina se presentan en la Tabla 3, conforme a la clasificación por órganos y sistemas.

Plaquetas, hemorragia y coagulación

En el ensayo REPLACE-2, los datos de hemorragia se obtuvieron por separado de los acontecimientos adversos. Las frecuencias de hemorragia mayor en las poblaciones de ensayo por intención de tratar se muestran en la Tabla 8.

La hemorragia mayor se definió como la aparición de cualquiera de los factores siguientes: hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal, pérdida de sangre que requiriese de una transfusión de, por lo menos, dos unidades de sangre total o de concentrado de glóbulos rojos, o hemorragia de la que resulta un descenso de la hemoglobina superior a 3 g/dl, o una disminución de la hemoglobina superior a 4 g/dl (ó 12% de hematocrito) sin lugar de hemorragia identificado. La hemorragia menor se definió como cualquier acontecimiento de hemorragia observado que no cumpliera los criterios de una hemorragia mayor. La hemorragia menor ocurrió de forma muy frecuente ($\geq 1/10$) y la mayor de forma frecuente ($\geq 1/100$ y $< 1/10$).

Tanto la hemorragia mayor como la menor fueron significativamente menos frecuentes con bivalirudina que con el grupo de comparación tratado con heparina más inhibidor de la glicoproteína II b/IIIa. La hemorragia mayor ocurrió con más frecuencia en el lugar de punción de la vaina. Otros lugares de hemorragia observados menos frecuentemente, con una hemorragia superior al 0,1% (poco frecuente), fueron “otro” lugar de inyección, retroperitoneal, gastrointestinal y oídos, nariz o garganta.

En REPLACE-2, se produjo trombocitopenia en 20 pacientes tratados con bivalirudina (0,7%). La mayoría de estos pacientes había recibido concomitantemente aspirina y clopidogrel, y 10 de cada 20 pacientes habían recibido también un inhibidor de GP IIb/IIIa. No hubo mortalidad entre estos pacientes.

Tabla 3. Ensayo clínico REPLACE-2: Datos sobre reacciones adversas.

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a ≤1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a ≤1/100)	Raras ≥1/10.000 a ≤1/1.000
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia, Anemia.	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad, que incluye reacción y choque anafilácticos, incluidas notificaciones con desenlace mortal	
Trastornos del sistema nervioso			Cefalea	Hemorragia intracraneal
Trastornos del oído y del laberinto				Hemorragia de oído
Trastornos cardíacos			Angina de pecho, Hemorragia pericárdica, Taquicardia ventricular, Bradicardia	
Trastornos vasculares	Hemorragia menor en cualquier lugar	Hemorragia mayor en cualquier lugar incluidas notificaciones con desenlace mortal, Trombosis incluidas notificaciones con desenlace mortal	Hipotensión, Trastorno vascular, Anomalía vascular	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Epistaxis, Hemorragia de la faringe, Disnea, Hemoptisis	
Trastornos gastrointestinales			Náuseas, Hemorragia gingival, Vómitos, Hemorragia retroperitoneal, Hemorragia gastrointestinal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Rash, Urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Dolor de espalda	
Trastornos renales y urinarios			Hematuria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Hemorragia en el vaso de administración, Dolor en lugar de administración, Dolor de pecho, Hemorragia en el lugar de administración.	

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos se han publicado casos de sobredosis de hasta 10 veces la dosis recomendada. También se han publicado casos en los que la administración de hasta 7,5 mg/kg de bivalirudina en un solo bolo. Se ha observado hemorragia en algunos informes de sobredosis.

En caso de sobredosis, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con bivalirudina y debe someterse al paciente a un examen meticuloso para detectar signos de hemorragia.

En caso de hemorragia mayor, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con bivalirudina. No existe ningún antídoto conocido para la bivalirudina; no obstante, ésta se puede eliminar mediante hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores directos de la trombina, código ATC: B01AE06

Angiox contiene bivalirudina, un inhibidor directo y específico de la trombina, que se une tanto a la zona catalítica como al lugar exterior de fijación de aniones de la trombina que se encuentra en fase líquida y de la unida al coágulo.

La trombina desempeña una función fundamental en el proceso trombótico, ya que actúa escindiendo el fibrinógeno en monómeros de fibrina y activando el Factor XIII en Factor XIIIa, lo que permite a la fibrina desarrollar un entramado de enlaces cruzados covalentes que estabiliza el trombo. La trombina también activa los Factores V y VIII, fomentando la generación de más trombina y activa las plaquetas, con lo que se estimula la agregación y liberación de gránulos. La bivalirudina inhibe todos estos efectos de la trombina.

La unión de la bivalirudina a la trombina y, por lo tanto, su actividad, es reversible puesto que la trombina escinde lentamente el enlace Arg₃-Pro₄ de la bivalirudina, lo que tiene como resultado la recuperación de la función del lugar activo de la trombina. Por consiguiente, la bivalirudina actúa al principio como un completo inhibidor no competitivo de la trombina, pero cambia con el tiempo y se convierte en un inhibidor competitivo que permite que las moléculas de trombina en un principio inhibidas interactúen con otros sustratos de la coagulación y que intervengan en la coagulación, si es necesario.

Los estudios *in vitro* han indicado que la bivalirudina inhibe tanto la trombina soluble (libre) como la unida al coágulo. La bivalirudina permanece activa y no es neutralizada por los productos de la reacción de liberación de las plaquetas.

Los estudios *in vitro* también han demostrado que la bivalirudina prolonga el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), el tiempo de trombina (TT) y el tiempo de protrombina (TP) del plasma humano normal de forma dependiente de la concentración, y que la bivalirudina no induce a una respuesta de agregación plaquetaria frente al suero de pacientes con un historial de síndrome de trombocitopenia/trombosis inducidas por heparina (TIH/STTIH).

En voluntarios sanos y pacientes, la bivalirudina muestra una actividad anticoagulante dependiente de la dosis y la concentración, tal como demuestra la prolongación del TCA, TTPa, TP, INR (cociente internacional normalizado) y TT. La administración intravenosa de bivalirudina produce una anticoagulación mensurable en pocos minutos.

Los efectos farmacodinámicos de bivalirudina pueden valorarse con medidas de anticoagulación como el TCA. El valor de TCA presenta una correlación positiva con la dosis y la concentración plasmática

de bivalirudina administrada. Los datos de 366 pacientes indican que el TCA no se ve afectado por el tratamiento concomitante con un inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa.

En los ensayos clínicos se ha demostrado que la bivalirudina proporciona una anticoagulación adecuada durante los procedimientos de intervención coronaria percutánea.

El ensayo HORIZONS (pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST sometidos a ICP primaria)

El ensayo HORIZONS fue un ensayo prospectivo, de dos grupos, ciego, aleatorizado y multicéntrico para establecer la seguridad y eficacia de bivalirudina en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST sometidos a una estrategia de intervención coronaria percutánea primaria con implantación de un stent, bien un stent liberador de paclitaxel de liberación lenta (TAXUS™) o un stent de metal sin recubrimiento de otro modo idéntico (EXPRESS2™). Un total de 3.602 pacientes fueron aleatorizados para recibir bivalirudina (1.800 pacientes) o heparina no fraccionada más un inhibidor de GP IIb/IIIa (1.802 pacientes). Todos los pacientes recibieron aspirina y clopidogrel. Los pacientes que recibieron una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel fueron el doble (aproximadamente el 64%) que los pacientes que recibieron una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel. Aproximadamente el 66% de los pacientes fueron pretratados con heparina no fraccionada.

La dosis de bivalirudina utilizada en HORIZONS fue la misma que la utilizada en el estudio REPLACE-2 (bolo de 0,75 mg/kg seguido de una perfusión de 1,75 mg/kg de peso corporal/hora). Un total de 92,9% de los pacientes tratados se sometieron a ICP primaria como estrategia de tratamiento primaria.

Los análisis y los resultados del ensayo HORIZONS a los 30 días para la población (ITT) global se muestran en la Tabla 4. Los resultados a 1 año fueron coherentes con los resultados a los 30 días.

Las definiciones de hemorragia y los desenlaces del ensayo HORIZONS se muestran en la Tabla 8.

Table 4. Resultados del estudio HORIZONS a los 30 días (población con intención de tratar)

Criterio de valoración	Bivalirudina (%)	Heparina no fraccionada + inhibidor de GP IIb/IIIa (%)	Riesgo relativo [IC 95%]	Valor p*
	N = 1.800	N = 1.802		
<u>Compuesto a los 30 días</u>				
MACE ¹	5,4	5,5	0,98 [0,75, 1,29]	0,8901
Hemorragia mayor ²	5,1	8,8	0,58 [0,45, 0,74]	<0,0001
Componentes isquémicos				
Muerte por todas las causas	2,1	3,1	0,66 [0,44, 1,0]	0,0465
Reinfarto	1,9	1,8	1,06 [0,66, 1,72]	0,8003
Revascularización de vaso isquémico diana	2,5	1,9	1,29 [0,83, 1,99]	0,2561
Ictus	0,8	0,7	1,17 [0,54, 2,52]	0,6917

*Superioridad del valor p.¹ Acontecimientos adversos cardiacos/isquémicos mayores (MACE) se definió como la aparición de cualquiera de los siguientes: muerte, reinfarto, ictus o revascularización de vaso isquémico diana. La hemorragia mayor se definió utilizando la escala de hemorragia ACUITY.

El ensayo ACUITY (Pacientes con angina inestable/infarto de miocardio sin elevación del segmento ST)

El ensayo ACUITY fue prospectivo, abierto, aleatorizado, de bivalirudina con o sin inhibidor de las GPIIb/IIIa (Brazos B y C, respectivamente) frente a heparina no fraccionada o enoxaparina con inhibidor de las GPIIb/IIIa (Brazo A) en 13.819 pacientes con SCA de alto riesgo.

En los brazos B y C del ensayo ACUITY, la dosis recomendada de bivalirudina fue un bolo inicial IV post-randomización de 0,1 mg/kg seguido de una perfusión IV continua de 0,25 mg/kg/h durante la angiografía o si estaba justificado clínicamente.

Para los pacientes sometidos a ICP, se administró un bolo IV adicional de 0,5 mg/kg bivalirudina y la velocidad de la perfusión IV se aumentó a 1,75 mg/kg/h.

En el Brazo A del ensayo ACUITY, se administró HNF o enoxaparina de acuerdo con las directrices relevantes para el tratamiento de pacientes con SCA con AI y IAMNST. Los pacientes de los Brazos A y B también se aleatorizaron para recibir un inhibidor de las GP IIb/IIIa antes del momento de la aleatorización (anterior a la angiografía) o en el momento de la ICP. Un total de 356 (7,7%) de los pacientes aleatorizados al Brazo C también recibieron un inhibidor de las GP IIb/IIIa.

Las características del paciente de alto riesgo de la población ACUITY que requirió una angiografía en 72 horas fueron equilibradas en los tres brazos de tratamiento. Aproximadamente un 77% de los pacientes sufrió isquemia recurrente, aproximadamente un 70% experimentó cambios dinámicos en el ECG o biomarcadores cardíacos elevados, aproximadamente 28% padecía diabetes y aproximadamente un 99% de los pacientes se sometió a una angiografía en 72 horas.

Tras una evaluación angiográfica, los pacientes se sometieron a tratamiento médico (33%), a ICP (56%) o a CBAC (11%). La terapia adicional antiplaquetaria utilizada en el ensayo incluyó aspirina y clopidogrel.

Los análisis primarios y los resultados del ensayo ACUITY al cabo de 30 días y del seguimiento a un 1 año para toda la población (ITT) y para los pacientes que recibieron aspirina y clopidogrel según el protocolo (pre-angiografía o pre-ICP) se muestran en las Tablas 5 y 6.

Tabla 5. Ensayo clínico ACUTY; Criterios de valoración para el compuesto isquémico, diferencias de riesgos tras 30-días y 1-año y sus componentes para el global de la población (ITT)

	Población global (ITT)				
	Brazo A HNF/enoxap arina + IGP IIb/IIIa (N=4.603)%	Brazo B bival +IGP IIb/IIIa (N=4.604) %	B – A Dif. riesgo. (IC 95%)	Brazo C bival sola (N=4.612) %	C – A Dif. riesgo (IC 95%)
30 días					
Compuesto isquémico	7,3	7,7	0,48 (-0,60, 1,55)	7,8	0,55 (-0,53, 1,63)
Muerte	1,3	1,5	0,17 (-0,31, 0,66)	1,6	0,26 (-0,23, 0,75)
IM	4,9	5,0	0,04 (-0,84, 0,93)	5,4	0,45 (-0,46, 1,35)
Revascular, no planeada	2,3	2,7	0,39 (-0,24, 1,03)	2,4	0,10 (-0,51, 0,72)
1 año					
Compuesto isquémico	15,3	15,9	0,65 (-0,83, 2,13)	16,0	0,71 (-0,77, 2,19)
Muerte	3,9	3,8	0,04 (-0,83, 0,74)	3,7	-0,18 (-0,96, 0,60)
IM	6,8	7,0	0,19 (-0,84, 1,23)	7,6	0,83 (-0,22, 1,89)
Revascular. no planeada	8,1	8,8	0,78 (-0,36, 1,92)	8,4	0,37 (-0,75, 1,50)

Tabla 6. Ensayo clínico ACUTY; Criterios de valoración al cabo de 30 días y de 1 año de la isquemia y sus componentes para los pacientes que recibieron aspirina y clopidogrel según el protocolo.

	Pacientes que recibieron aspirina y clopidogrel según protocolo				
	Brazo A HNF/enoxap arina + IGP IIb/IIIa (N=2.842) %	Brazo B bival + IGP IIb/IIIa (N=2.924) %	B – A Dif. riesgo. (IC 95%)	Brazo C bival sola (N=2.911) %	C – A Dif. riesgo (IC 95%)
30 días					
Compuesto isquémico	7,4	7,4	0,03 (-1,32, 1,38)	7,0	-0,35 (-1,68, 0,99)
Muerte	1,4	1,4	-0,00 (-0,60, 0,60)	1,2	-0,14 (-0,72, 0,45)
IM	4,8	4,9	0,04 (-1,07, 1,14)	4,7	-0,08 (-1,18, 1,02)
Revascular. no planeada	2,6	2,8	0,23 (-0,61, 1,08)	2,2	-0,41 (-1,20, 0,39)
1 año					
Compuesto isquémico	16,1	16,8	0,68 (-1,24, 2,59)	15,8	-0,35 (-2,24, 1,54)
Muerte	3,7	3,9	0,20 (-0,78, 1,19)	3,3	-0,36 (-1,31, 0,59)
IM	6,7	7,3	0,60 (-0,71, 1,91)	6,8	0,19 (-1,11, 1,48)
Revascular. no planeada	9,4	10,0	0,59 (-0,94, 2,12)	8,9	-0,53 (-2,02, 0,96)

*clopidogrel pre-angiografía o pre-ICP

La incidencia de reacciones adversas hemorrágicas tanto en la escala ACUTY como en la escala TIMI hasta el día 30 para la población con intención de tratar se presenta en la Tabla 8. La incidencia de acontecimientos hemorrágicos tanto conforme a la escala ACUTY como a la escala TIMI hasta el día 30 para la población por protocolo se presenta en la Tabla 9. La ventaja de la bivalirudina sobre la HNF/enoxaparina más un inhibidor de GP IIb/IIIa en cuanto a los acontecimientos hemorrágicos se observó únicamente en el grupo de bivalirudina en monoterapia.

El ensayo REPLACE-2 Trial (pacientes sometidos a ICP)

Los resultados a los 30 días en función de los criterios de valoración cuádruple y triple de un ensayo aleatorizado, doble ciego con más de 6.000 pacientes sometidos a ICP (REPLACE-2) se muestran en la Tabla 7. Las definiciones de hemorragia y los desenlaces del ensayo REPLACE-2 se muestran en la Tabla 8.

Tabla 7. Resultados del ensayo REPLACE-2: Criterios de valoración al cabo de 30 días (poblaciones por intención de tratar y por protocolo)

Criterio de valoración	Intención de tratar		Por protocolo	
	bivalirudina (N = 2.994) %	heparina + inhibidor de GP IIb/IIIa (N = 3.008) %	bivalirudina (N = 2.902) %	heparina + inhibidor de GP IIb/IIIa (N = 2.882) %
Criterio de valoración cuádruple	9,2	10,0	9,2	10,0
Criterio de valoración triple*	7,6	7,1	7,8	7,1
Componentes:				
Muerte	0,2	0,4	0,2	0,4
Infarto de miocardio	7,0	6,2	7,1	6,4
Hemorragia mayor** (basado en criterios no TIMI, ver sección 4.8)	2,4	4,1	2,2	4,0
Revascularización de urgencia(no planeada)	1,2	1,4	1,2	1,3

* Excepto el componente de hemorragia mayor. ** p <0,001

Tabla 8. Índices de hemorragia mayor en los ensayos clínicos con bivalirudina, criterios de valoración a los 30 días para las poblaciones con intención de tratar

	Bivalirudina (%)			Bival + inhib. GP IIb/IIIa (%)	UFH/Enox ¹ + GP IIb/IIIa inhibitor (%)		
	REPLACE -2	ACUITY	HORIZONS		REPLACE -2	ACUITY	HORIZONS
	N = 2.994	N = 4.612	N = 1.800		N = 3.008	N = 4.603	N = 1.802
Hemorragia mayor definida en protocolo	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
Hemorragia mayor TIMI (sin CABG)	0,4	0,9	1,8	1,7	0,8	1,9	3,2

¹Se utilizó enoxaparina como comparador sólo en ACUITY.

Tabla 9. Ensayo clínico ACUITY; reacciones adversas hemorrágicas hasta el día 30 para la población de pacientes que recibieron aspirina y clopidogrel según el protocolo

	HNF/enox + inhibidor GP IIb/IIIa (N= 2.842) %	Bival + inhibidor GP IIb/IIIa (N=2.924) %	Bival sola (N=2.911) %
Hemorragia mayor escala ACUITY	5,9	5,4	3,1
Hemorragia mayor escala TIMI	1,9	1,9	0,8

*clopidogrel pre-angiografía o pre-ICP.

Definiciones de hemorragia

La hemorragia mayor en REPLACE-2 se definió como la aparición de cualquiera de las siguientes: hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal, pérdida de sangre que da lugar a una transfusión de al menos dos unidades de sangre entera o concentrado de eritrocitos, o hemorragia que produce una reducción de la hemoglobina mayor de 3 g/dl, o una caída en la hemoglobina mayor de 4 g/dl (o 12% de hematocrito) sin identificar el lugar de hemorragia.

La hemorragia mayor ACUITY se definió como la aparición de cualquiera de los factores siguientes: hemorragia intracraneal, retroperitoneal, intraocular, hemorragia en el lugar de acceso que requiriese intervención radiológica o quirúrgica, hematoma en el lugar de inyección ≥ 5 cm de diámetro, disminución de la concentración de hemoglobina ≥ 4 g/dl sin lugar de hemorragia identificado, descenso de la hemoglobina ≥ 3 g/dl con lugar de hemorragia identificado, re-intervención por hemorragia, transfusión de cualquier producto sanguíneo.

La hemorragia mayor en el estudio HORIZONS se definió asimismo utilizando la escala ACUITY. La hemorragia mayor conforme a TIMI se definió como hemorragia intracraneal o un descenso en la concentración de hemoglobina ≥ 5 g/dl.

Trombocitopenia inducida por heparina (TIH) y síndrome de trombocitopenia/trombosis inducidas por heparina (TIH/STTIH)

Estudios clínicos en un reducido número de pacientes han proporcionado información limitada sobre el uso de Angiox en pacientes con TIH/STTIH.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se han evaluado las propiedades farmacocinéticas de la bivalirudina y se ha determinado que son lineales en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea y en pacientes con SCA.

Absorción: la biodisponibilidad de la bivalirudina para uso intravenoso es completa e inmediata. La concentración media en estado de equilibrio de la bivalirudina tras una perfusión intravenosa constante de 2,5 mg/kg/h es de 12,4 μ g/ml.

Distribución: la bivalirudina se distribuye rápidamente entre el plasma y el líquido extracelular. El volumen de distribución en estado de equilibrio es de 0,1 l/kg. La bivalirudina no se une a proteínas plasmáticas (distintas de trombina) ni a glóbulos rojos.

Biotransformación: se prevé que la bivalirudina, como péptido, se catabolice a sus aminoácidos, con el reciclaje subsiguiente del aminoácido en la reserva corporal de aminoácidos. La bivalirudina es metabolizada por proteasas, incluida la trombina. El metabolito principal derivado de la escisión del enlace Arg₃-Pro₄ de la secuencia N-terminal por la trombina no es activo debido a la pérdida de afinidad por el lugar activo catalítico de trombina. Aproximadamente un 20% de la bivalirudina se excreta inalterada en la orina.

Eliminación: el perfil concentración-tiempo tras la administración intravenosa se describe adecuadamente mediante un modelo bicompartimental. La eliminación sigue un proceso de primer

orden con una semivida terminal de 25 ± 12 minutos en pacientes con función renal normal. El aclaramiento correspondiente es de aproximadamente $3,4 \pm 0,5$ ml/min/kg.

Insuficiencia hepática: la farmacocinética de la bivalirudina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, pero no se prevé que se vea alterada porque la bivalirudina no es metabolizada por enzimas hepáticas como las isoenzimas del citocromo P-450.

Insuficiencia renal: el aclaramiento sistémico de la bivalirudina disminuye con la velocidad de filtración glomerular. El aclaramiento de la bivalirudina es similar en pacientes con función renal normal y en aquellos con insuficiencia renal leve. El aclaramiento se reduce en aproximadamente un 20% en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, y en un 80% en pacientes dependientes de diálisis (Tabla 10).

Tabla 10. Parámetros farmacocinéticos de la bivalirudina en pacientes con función renal normal y alterada.

Función renal (velocidad de filtración glomerular)	Aclaramiento (ml/min/kg)	Semivida (minutos)
Función renal normal (≥ 90 ml/min)	3,4	25
Insuficiencia renal leve (60–89 ml/min)	3,4	22
Insuficiencia renal moderada (30–59 ml/min)	2,7	34
Insuficiencia renal grave (10–29 ml/min)	2,8	57
Pacientes dependientes de diálisis (fuera de diálisis)	1,0	3,5 horas

En pacientes con insuficiencia renal, deben controlarse los parámetros de coagulación (como el TCA) durante el tratamiento con Angiox.

Ancianos: se ha evaluado la farmacocinética en personas de edad avanzada como parte de un estudio farmacocinético renal. Los ajustes de la dosis para este grupo de edad deben basarse en la función renal (ver sección 4.2).

Sexo: la farmacocinética de la bivalirudina no se afecta por el sexo.

Peso: la dosis de bivalirudina se ajusta en función del peso corporal (en mg/kg).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no-clínicos no revelaron riesgos especiales en humanos en base a los estudios convencionales de seguridad, farmacología, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad o toxicidad en la reproducción.

La toxicidad en animales tras exposición repetida o continua (de 1 día a 4 semanas con niveles de exposición de hasta 10 veces la concentración plasmática en estado de equilibrio clínico) se limitó a efectos farmacológicos exagerados. La comparación de los estudios de dosis única y repetida reveló que la toxicidad estaba principalmente relacionada con la duración de la exposición. Todas las reacciones adversas, primarias y secundarias, derivadas de una actividad farmacológica excesiva fueron reversibles. Tras una breve exposición comparable a la del uso clínico, e incluso a dosis muy superiores, no se observaron reacciones adversas producidas por estrés fisiológico prolongado en respuesta a un estado no homeostático de coagulación.

La bivalirudina está destinada a la administración a corto plazo y, por lo tanto, no hay datos disponibles sobre su potencial carcinogénico a largo plazo. Sin embargo, la bivalirudina no fue mutagénica ni clastogénica en los ensayos estándar de dichos efectos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol

Solución de hidróxido de sodio (para el ajuste del pH).

6.2 Incompatibilidades

Los medicamentos siguientes no deben administrarse a través de la misma línea intravenosa que la bivalirudina, ya que pueden provocar la formación de turbidez, la formación de micropartículas o la precipitación: alteplasa, hidrocloreuro de amiodarona, amfotericina B, hidrocloreuro de clorpromazina, diazepam, edisilato de proclorperazina, reteplasa, estreptoquinasa e hidrocloreuro de vancomicina.

Los siguientes seis medicamentos muestran incompatibilidades de concentración de dosis con la bivalirudina. En la Tabla 11 se resumen las concentraciones compatibles e incompatibles de de estos medicamentos. Los medicamentos incompatibles con la bivalirudina a concentraciones más altas son: dobutamina clorhidrato, famotidina, haloperidol lactato, labetalol clorhidrato, lorazepam y prometacina HCl.

Tabla 11. Medicamentos con incompatibilidades de concentración de dosis con la bivalirudina.

Medicamentos con incompatibilidades de concentración de dosis	Concentraciones compatibles	Concentraciones incompatibles
Dobutamina HCl	4 mg/ml	12,5 mg/ml
Famotidina	2 mg/ml	10 mg/ml
Haloperidol lactato	0,2 mg/ml	5 mg/ml
Labetalol HCl	2 mg/ml	5 mg/ml
Lorazepam	0,5 mg/ml	2 mg/ml
Prometazina HCl	2 mg/ml	25 mg/ml

6.3 Periodo de validez

4 años

Solución reconstituida concentrada: se ha demostrado la estabilidad química y física durante 24 horas a 2-8°C.

Solución diluida: se ha demostrado la estabilidad química y física durante 24 horas a 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y condiciones de almacenamiento previos al uso son responsabilidad del usuario y, por norma general, no serán superiores a 24 horas a una temperatura de 2-8°C, a menos que la reconstitución y dilución hayan tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Polvo liofilizado: no conservar a temperatura superior a 25°C.

Solución reconstituida: conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Solución diluida: no conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Angiox se suministra en forma de polvo liofilizado en viales de 10 ml de vidrio (tipo 1), de un solo uso, cerrados con un tapón de goma butílica y precintados con una cápsula de aluminio.

Angiox está disponible en envases de 10 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de preparación

Utilizar procedimientos asépticos para la preparación y administración de Angiox.

Añadir 5 ml de agua estéril para inyección a un vial de Angiox y agitar suavemente hasta que se disuelva completamente y la solución sea transparente.

Extraer 5 ml del vial y diluir todavía más hasta obtener un volumen total de 50 ml con solución de glucosa para inyección al 5%, o solución para inyección de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9%) para obtener una concentración final de bivalirudina de 5 mg/ml.

Debe inspeccionarse visualmente el contenido en partículas y cualquier posible alteración del color de la solución reconstituida/diluida. No deben utilizarse soluciones que contengan partículas.

Las soluciones reconstituidas/diluidas deben ser entre transparentes y ligeramente opalescentes, de incoloras a ligeramente amarillentas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

The Medicines Company UK Ltd
115L Milton Park
Abingdon
Oxfordshire
OX14 4SA
REINO UNIDO

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/289/001

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

20.09.2004/20.09.2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2010

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Hälsa Pharma GmbH, Immermannstraße 9, 33619 Bielefeld, Alemania

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Véase anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las características del producto, sección 4.2).

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede

• **OTRAS CONDICIONES**

Plan de tratamiento de riesgos

El titular de la autorización de comercialización se compromete a realizar los estudios y las actividades de farmacovigilancia adicionales detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, según lo acordado en la versión 8 del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) presentado en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se recibe nueva información que pueda inafectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos.
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- A petición de la EMEA.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Estuche exterior (caja de 10 viales).

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Angiox 250 mg de polvo para concentrado para solución inyectable o perfusión
Bivalirudina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 250 mg de bivalirudina.
Después de la reconstitución, 1 ml contiene 50 mg de bivalirudina.
Después de la dilución, 1 ml contiene 5 mg de bivalirudina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Manitol, hidróxido sódico al 2%

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución inyectable o perfusión
10 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Polvo liofilizado: no conservar a temperatura superior a 25°C.

Solución reconstituida: conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Solución diluida: no conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Debe desecharse cualquier solución no utilizada.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

The Medicines Company UK Ltd
115L Milton Park
Abingdon
Oxfordshire
OX14 4SA
REINO UNIDO

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/289/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Justificación para no incluir el Braille aceptada

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Vial

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Angiox 250 mg de polvo para concentrado para solución inyectable o perfusión
Bivalirudina
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

250 mg

6. OTROS

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Angiox 250 mg de polvo para concentrado para solución inyectable o perfusión Bivalirudina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda consulte a su médico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Angiox y para qué se utiliza
2. Antes de usar Angiox
3. Cómo usar Angiox
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Angiox
6. Información adicional

1. QUÉ ES ANGIOX Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Angiox contiene una sustancia llamada bivalirudina que es un medicamento antitrombótico. Los antitrombóticos son medicamentos que evitan la formación de coágulos en la sangre (trombosis).

Angiox se usa para tratar pacientes:

- con dolor en el pecho debido a enfermedad del corazón (síndromes coronarios agudos - SCA)
- que van a ser sometidos a cirugía para tratar la oclusión de los vasos sanguíneos (angioplastia y/o intervención coronaria percutánea - ICP).

2. ANTES DE USAR ANGIOX

No use Angiox

- si es alérgico (hipersensible) a la bivalirudina o a cualquiera de los demás componentes de Angiox (Ver sección 6 para la lista de éstos) o a las hirudinas.
- si experimenta o ha experimentado recientemente hemorragia en el estómago, intestino, vejiga u otros órganos; por ejemplo, si ha observado sangre en heces u orina (excepto en el caso de sangrado menstrual).
- si tiene o ha tenido problemas de coagulación de la sangre (recuento plaquetario bajo).
- si tiene tensión arterial alta severa.
- si tiene una infección del tejido del corazón.
- si tiene problemas renales graves o si necesita diálisis.

Consulte con su médico si tiene alguna duda.

Tenga especial cuidado con Angiox

- si se produce hemorragia (en caso de hemorragia, se suspenderá el tratamiento con Angiox). Durante el tratamiento, el médico le vigilará por si hubiera signos de hemorragia.
- si ha recibido tratamiento anteriormente con medicamentos similares a Angiox (por ej.: lepirudina).
- antes de comenzar la inyección o perfusión, el médico le informará sobre los signos de las reacciones alérgicas. Estas reacciones son raras (afectan a entre 1 y 10 usuarios de cada 10.000).

- si recibe radioterapia en los vasos que suministran la sangre al corazón (tratamiento llamado braquiterapia con radiación beta o gamma).
- si se trata de un niño (menor de 18 años) ya que este medicamento no es apropiado.

Uso de otros medicamentos

Por favor, informe a su médico:

- si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta
- si está tomando diluyentes sanguíneos (anticoagulantes, por ejemplo warfarina) o medicamentos que evitan la formación de coágulos de sangre (antitrombóticos).

Ya que estos medicamentos pueden aumentar el riesgo de efectos adversos, como las hemorragias, si se administran al mismo tiempo que Angiox.

Embarazo y lactancia

Debe informar a su médico si:

- está embarazada o piensa que puede estarlo
- planea quedarse embarazada
- se encuentra en periodo de lactancia

Angiox no debe usarse durante el embarazo a no ser que sea realmente necesario. El médico considerará si el tratamiento es el adecuado o no para usted.

Si está en periodo de lactancia, el médico decidirá si el uso de Angiox es adecuado en su caso.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, pero se sabe que los efectos de este medicamento son a corto plazo. Angiox sólo se administra cuando el paciente está en el hospital. Por lo tanto, es improbable que afecte a su capacidad de conducir o usar máquinas.

3. CÓMO USAR ANGIOX

Su tratamiento con Angiox será supervisado por un médico. El médico decidirá cuánto Angiox se le administrará y preparará el medicamento.

Angiox es sólo para inyección, seguido de una perfusión (solución a goteo), en una vena (nunca en un músculo). Se administra y supervisa por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con enfermedades del corazón.

La dosis que se le administre depende de su peso y del tipo de tratamiento que va a recibir.

Dosis

Para pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) la dosis inicial recomendada es:

- **0,1 mg/kg** de peso corporal mediante inyección, seguida de una perfusión (solución de goteo) de **0,25 mg/kg** de peso corporal/hora.

Si, **después de esto**, necesita una intervención coronaria percutánea (ICP), la dosis se incrementará a:

- **0,5 mg/kg** de peso corporal mediante inyección, seguida de una perfusión de **1,75 mg/kg** peso corporal/hora.

- Cuando este tratamiento finalice, la perfusión puede volver a **0,25 mg/kg** de peso corporal/hora.

Si necesita someterse a una cirugía mediante by-pass de la arteria coronaria (CBAC), o se interrumpirá el tratamiento con bivalirudina una hora antes de la intervención o se administrará una dosis adicional de **0,5 mg/kg** peso corporal mediante inyección, seguida de una perfusión de **1,75 mg/kg** peso corporal/hora.

Para pacientes que empiezan con una intervención coronaria percutánea (ICP) la dosis recomendada es:

- **0,75 mg/kg** de peso corporal mediante inyección, seguida inmediatamente de una perfusión de **1,75 mg/kg** de peso corporal/hora. (La perfusión puede continuar durante un máximo de 4 horas).

Si usted padece problemas renales moderados puede ser necesario reducir la dosis de Angiox.

El médico decidirá la duración de su tratamiento.

Si usa más medicamento del que debiera

Su médico decidirá cómo tratarle, y esto incluye cuándo suspender el medicamento y monitorizarle por si presentara de signos de efectos adversos.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Angiox puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Estos efectos adversos pueden producirse con ciertas frecuencias, definidas a continuación:

- muy frecuentes: afectan a más de 1 usuario de cada 10
- frecuentes: afectan a entre 1 y 10 usuarios de cada 100
- poco frecuentes: afectan a entre 1 y 10 usuarios de cada 1.000
- raras: afectan a entre 1 y 10 usuarios de cada 10.000
- muy raras: afectan a menos de 1 usuario de cada 10.000
- frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Si se producen efectos adversos, puede que necesite atención médica.

El efecto adverso más frecuente e importante del tratamiento con Angiox es la hemorragia, que podría producirse en cualquier parte del cuerpo. Puede convertirse en grave, y puede, **raramente**, ser mortal. Es más probable que se produzca una hemorragia si se utiliza Angiox en combinación con otros anticoagulantes o antitrombóticos (ver sección 2 ‘Uso de otros medicamentos’).

Si padece alguno de los siguientes efectos adversos, potencialmente graves:

- **mientras esté en un hospital: informe a su médico o enfermero inmediatamente**
- **después de dejar el hospital: vaya inmediatamente a urgencias de su hospital más cercano**
- **Hemorragia** – un efecto adverso **muy frecuente**. Puede ocasionar complicaciones como anemia (un recuento bajo de glóbulos rojos) o hematoma (cardenal).
- **Reacciones alérgicas**, como urticaria (picor molesto), picor en todo su cuerpo, presión en el pecho. Estas son reacciones **poco frecuentes** que pueden ser graves o incluso mortales.

- **Trombosis** (coágulos de sangre), un efecto adverso **frecuente** que puede resultar en complicaciones graves o mortales como un ataque al corazón.
- **Hemorragia y cardenal en el lugar de inyección** (después de un tratamiento por ICP) que pueden ser dolorosas. Estas reacciones adversas son **frecuentes**.

Si padece alguno de los siguientes efectos adversos (potencialmente menos graves):

- **mientras esté en un hospital: informe a su médico o enfermero inmediatamente**
- **después de dejar el hospital: vaya inmediatamente a urgencias de su hospital más cercano**

Efectos adversos poco frecuentes:

- cardenales **graves** (que puede ser debido a una reducción en el número de plaquetas en su sangre. Esto puede evitar que su sangre coagule tan bien como debería)
- dolor de cabeza
- cambios en la tensión arterial.
- cambios en la frecuencia de los latidos de su corazón
- náuseas y/o vómitos
- dolor de espalda
- dolor torácico
- dificultades para respirar
- picor

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

5. CONSERVACIÓN DE ANGIOX

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Angiox después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Polvo liofilizado: no conservar a temperatura superior a 25°C.

Solución reconstituida: conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Solución diluida: no conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar.

La solución debe ser de transparente a ligeramente opalescente, y de incolora a ligeramente amarillenta.

El médico revisará la solución y la desechará si contiene partículas o si está descolorida.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Angiox

- El principio activo es bivalirudina.
 - Cada vial contiene 250 mg de bivalirudina.
 - Después de la reconstitución, 1 ml contiene 50 mg de bivalirudina.
 - Después de la dilución, 1 ml contiene 5 mg de bivalirudina.
- Los demás componentes son manitol e hidróxido sódico (para ajustar el pH).

Aspecto del producto y contenido del envase

Angiox es un polvo de color blanco a blanco amarillento en un vial de vidrio.

Angiox está disponible en envases que contienen 10 viales.

Titular de la autorización de comercialización

The Medicines Company UK Limited
115L Milton Park
Abingdon
Oxfordshire
OX14 4SA
REINO UNIDO

Fabricante

Hälsa Pharma GmbH
Immermannstraße 9
33619 Bielefeld
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

The Medicines Company UK Ltd
Tél/Tel : + 800 843 633 26
ou/oder +41 61 564 1320
Email/E-Mail : Qchs.mi@quintiles.com

Luxembourg/Luxemburg

The Medicines Company UK Ltd
Tél/Tel : + 800 843 633 26
ou/oder +41 61 564 1320
Email/E-Mail : Qchs.mi@quintiles.com

България

The Medicines Company UK Ltd
Тел.: + 800 843 633 26
или +41 61 564 1320
E-mail: Qchs.mi@quintiles.com

Magyarország

The Medicines Company UK Ltd
Tel. : + 800 843 633 26
vagy +41 61 564 1320
E-mail : Qchs.mi@quintiles.com

Česká republika

The Medicines Company UK Ltd
Tel.: + 800 843 633 26
nebo +41 61 564 1320
E-mail: Qchs.mi@quintiles.com

Malta

The Medicines Company UK Ltd
Tel : + 800 843 633 26
jew +41 61 564 1320
Email : Qchs.mi@quintiles.com

Danmark

The Medicines Company UK Ltd
Tlf.nr.: + 800 843 633 26
eller +41 61 564 1320
E-mail : Qchs.mi@quintiles.com

Nederland

The Medicines Company UK Ltd
Tel : + 800 843 633 26
of +41 61 564 1320
Email : Qchs.mi@quintiles.com

Deutschland

The Medicines Company UK Ltd
Tel : + 800 843 633 26
oder +41 61 564 1320
E-Mail : Qchs.mi@quintiles.com

Norge

The Medicines Company UK Ltd
Tlf.: + 800 843 633 26
eller +41 61 564 1320
E-post: Qchs.mi@quintiles.com

Eesti

The Medicines Company UK Ltd
Tel. : + 800 843 633 26
või +41 61 564 1320
E-mail: Qchs.mi@quintiles.com

Österreich

The Medicines Company UK Ltd
Tel : + 800 843 633 26
oder +41 61 564 1320
E-Mail : Qchs.mi@quintiles.com

Ελλάδα

Polska

Ferrer-Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 5281700

España

Ferrer Farma, S.A.

Tel.: +34 93 600 37 00

France

The Medicines Company France SAS

Tél : + 800 843 633 26

ou + 33 1 47 55 30 70

Email : Qchs.mi@quintiles.com

Ireland

The Medicines Company UK Ltd

Tel : + 800 843 633 26

or +41 61 564 1320

Email : Qchs.mi@quintiles.com

Ísland

The Medicines Company UK Ltd

Sími : + 800 843 633 26

eða +41 61 564 1320

Netfang : Qchs.mi@quintiles.com

Italia

The Medicines Company UK Ltd

Tel: + 800 843 633 26

o +41 61 564 1320

Email: Qchs.mi@quintiles.com

Κύπρος

The Medicines Company UK Ltd

Τηλ: + 800 843 633 26

or +41 61 564 1320

Email : Qchs.mi@quintiles.com

Latvija

The Medicines Company UK Ltd

Tālrs. + 800 843 633 26

vai +41 61 564 1320

E-pasts: Qchs.mi@quintiles.com

Lietuva

The Medicines Company UK Ltd

Tel. Nr.: + 800 843 633 26

arba +41 61 564 1320

El. paštas: Qchs.mi@quintiles.com

The Medicines Company UK Ltd

Tel.: + 800 843 633 26

lub +41 61 564 1320

Τηλ: +30 210 5281700

E-mail: Qchs.mi@quintiles.com

Portugal

Ferrer-Azevedos, S.A.

Tel.: +351 21 444 96 00

România

The Medicines Company UK Ltd

Tel: + 800 843 633 26

sau +41 61 564 1320

E-mail : Qchs.mi@quintiles.com

Slovenija

The Medicines Company UK Ltd

Tel : + 800 843 633 26

ali +41 61 564 1320

E-pošta: Qchs.mi@quintiles.com

Slovenská republika

The Medicines Company UK Ltd

Tel : + 800 843 633 26

alebo +41 61 564 1320

Email : Qchs.mi@quintiles.com

Suomi/Finland

The Medicines Company UK Ltd

Puh./tel. + 800 8436 3326

tai +41 61 564 1320

S-posti: Qchs.mi@quintiles.com

Sverige

The Medicines Company UK Ltd

Tfn : + 800 843 633 26

eller +41 61 564 1320

E-post : Qchs.mi@quintiles.com

United Kingdom

The Medicines Company UK Ltd

Tel : + 800 843 633 26

or +41 61 564 1320

Email : Qchs.mi@quintiles.com

Este prospecto ha sido aprobado en: 03/2010

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu>