

Tabla 3. 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/enoxaparina + 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 4. Ensayo clínico ACUITY; Criterios de valoración al cabo de 30 días y de 1 año de la isquemia y sus componentes para los pacientes que recibieron ácido acetilsalicílico y clopidogrel según el protocolo.

	Pacientes que recibieron ácido acetilsalicílico y clopidogrel según protocolo				
	Brazo A HNF/enoxaparina + 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 ACUITY como en la escala TIMI hasta el día 30 para la población con intención de tratar se presenta en la Tabla 6. La incidencia de acontecimientos hemorrágicos tanto conforme a la escala ACUITY como a la escala TIMI hasta el día 30 para la población por protocolo se presenta en la Tabla 7. 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 5. Las definiciones de hemorragia y los desenlaces del ensayo REPLACE-2 se muestran en la Tabla 6.

Tabla 5. 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 6. 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	1,8	0,8	1,9	3,2

¹Se utilizó enoxaparina como comparador solo en ACUITY.

Tabla 7. Ensayo clínico ACUITY; reacciones adversas hemorrágicas hasta el día 30 para la población de pacientes que recibieron ácido acetilsalicílico 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 concentración de 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.

Población pediátrica

En el estudio clínico TMC-BIV-07-01, la respuesta farmacodinámica determinada mediante el tiempo de coagulación activada (TCA) fue coherente con la observada en los estudios realizados en adultos. El TCA aumentó en todos los pacientes —desde recién nacidos a los niños de más edad así como adultos— al aumentar las concentraciones de bivalirudina. Los datos del TCA frente a la concentración sugieren una tendencia a una curva de respuesta a la concentración más baja en los adultos en comparación con los niños (6 años a <16 años) y los niños pequeños (2 años a <6 años), y en los niños de más edad en comparación con los lactantes (31 días a <24 meses) y los recién nacidos (nacimiento a 30 días). Los modelos farmacodinámicos indicaron que este efecto se debe a un TCA basal mayor en los recién nacidos y lactantes que en los niños de más edad. Sin embargo, los valores máximos de TCA en todos los grupos (adultos y todos los grupos pediátricos) convergen en un nivel similar próximo a un TCA de 400 segundos. La utilidad clínica del TCA en recién nacidos y niños se debe considerar con precaución teniendo en cuenta el desarrollo del estado hematológico

En el estudio se observaron acontecimientos trombóticos (9/110, 8,2 %) y de hemorragia mayor (2/110, 1,8 %). Otros acontecimientos adversos notificados con frecuencia fueron disminución del pulso pedio, hemorragia en el lugar del catéter, pulso anómalo y náuseas (8,2 %, 7,3 %, 6,4 % y 5,5 %, respectivamente). Cinco pacientes presentaron un recuento de plaquetas post-basal más bajo de <150.000 células/mm³, lo que representa una disminución ≥ 50 % en el número de plaquetas con respecto del valor basal. Los cinco casos estaban asociados a los procedimientos cardiacos adicionales que emplearon heparina como anticoagulante (n = 3) o a las infecciones (n = 2). Un análisis farmacocinético/farmacodinámico poblacional, y un modelo de evaluación de la exposición y los acontecimientos adversos basado en los datos de este estudio determinaron que el uso de la pauta posológica de adultos en la población pediátrica con niveles plasmáticos similares a los alcanzados en adultos se asoció a niveles más bajos de acontecimientos trombóticos sin ningún efecto en los acontecimientos hemorrágicos (ver sección 4.2)

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 µg/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 ± 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 8).

Tabla 8. 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

Pacientes de edad avanzada

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.

Población pediátrica

Se evaluó el perfil de seguridad, farmacocinético y farmacodinámico de bivalirudina en un ensayo clínico realizado en 110 pacientes pediátricos (recién nacidos a <16 años) que se sometieron a procedimientos intravasculares percutáneos [TMC-BIV-07-01]. Se estudió la dosis aprobada en adultos basada en el peso de 0,75 mg/kg en bolo intravenoso seguida de una perfusión de 1,75 mg/kg/hora, y el análisis farmacocinético/farmacodinámico reveló una respuesta similar a la de los adultos, aunque el aclaramiento normalizado según el peso (ml/min/kg) de bivalirudina fue mayor en los recién nacidos que en los niños más mayores y disminuía a medida que aumentaba la edad.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad o toxicidad para 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 al 2 % (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 (HCl), 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 9 se resumen las concentraciones compatibles e incompatibles 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 9. 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. Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Solución diluida: se ha demostrado la estabilidad química y física durante 24 horas a 25°C. No conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar.

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°C -8°C, a menos que la reconstitución y dilución hayan tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento ver sección 6.3.

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

Fecha de la primera autorización: 20/septiembre/2004
Fecha de la última renovación: 23/junio/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

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

Hälsa Pharma GmbH, Nikolaus Dürkopp-Str. 4A, 33602 Bielefeld, Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

• Medidas adicionales de minimización de riesgos

A fin de garantizar el uso correcto de Angiox y de evitar errores de medicación, el TAC deberá asegurarse de que todos los médicos que se espera que prescriban/utilicen Angiox reciban formación sobre la dosificación y la administración. El material educativo incluye una presentación con una serie de diapositivas, tarjetas sobre la dosificación como se describe en las medidas de minimización de riesgos del PGR, y una copia de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto. Los materiales educativos se utilizarán en todos los Estados Miembros tanto para la formación inicial como para la reeducación en el caso de recibir informes sobre la administración únicamente de la dosis en bolo, sin la perfusión posterior.

La serie de diapositivas contendrá la siguiente información clave:

- La dosis aprobada en los pacientes que se sometan a intervención coronaria percutánea (ICP). El régimen de administración autorizado y aprobado de Angiox es una inyección en bolo intravenosa de 0,75 mg/kg de peso corporal, seguida inmediatamente de una perfusión IV a una velocidad de 1,75 mg/kg/hora durante el tiempo que dure la ICP como mínimo.

- Angiox debe administrarse como una dosis en bolo seguida inmediatamente de una perfusión intravenosa, incluso cuando esté previsto que la ICP dure poco. No utilizar sin diluir.
- Para los pacientes que se sometan a una ICP, la bivalirudina se DEBE administrar inicialmente como un bolo intravenoso seguida inmediatamente de una perfusión. Este régimen de administración es necesario para alcanzar y mantener la concentración plasmática necesaria para una protección isquémica eficaz durante la ICP. Debido a la corta semivida de la bivalirudina (25 minutos), si no se administra una perfusión tras el bolo de Angiox, se obtendrá una concentración plasmática menor del nivel requerido en cuestión de minutos.
- En el registro ImproveR se observó la dosis en bolo (sin la posterior administración de la perfusión) en la práctica clínica en la UE. Este patrón de administración se asoció a un aumento de los acontecimientos isquémicos en el hospital (acontecimientos adversos cardíacos importantes, MACE). No se ha evaluado la seguridad y eficacia de un bolo sin la posterior dosis mediante perfusión de ANGIOX y no está recomendado incluso cuando esté previsto que la ICP dure poco.
- Angiox está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (velocidad de filtración glomerular [VFG] <30 ml/min) y en pacientes que se someten a diálisis.
- En pacientes con insuficiencia renal moderada (VFG 30-59 ml/min) la velocidad de perfusión debe reducirse a 1,4 mg/kg/h. La dosis del bolo seguirá siendo de 0,75 mg/kg (o de 0,5 mg/kg en pacientes que vayan a someterse a una ICP después de recibir bivalirudina antes del laboratorio de cateterización (AI/IAMNST)).

Las tarjetas de dosificación contienen la siguiente información clave:

- Angiox debe administrarse como una dosis en bolo seguida inmediatamente de una perfusión intravenosa, incluso cuando esté previsto que la ICP dure poco.
- No utilizar bivalirudina sin diluirla previamente.
- Información tabulada sobre la dosificación conforme al peso corporal del paciente.
- Angiox está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (velocidad de filtración glomerular [VFG] <30 ml/min) y en pacientes que se someten a diálisis.
- En pacientes con insuficiencia renal moderada (VFG 30-59 ml/min) la velocidad de perfusión debe reducirse a 1,4 mg/kg/h. La dosis del bolo seguirá siendo de 0,75 mg/kg (o de 0,5 mg/kg en pacientes que vayan a someterse a una ICP después de recibir bivalirudina antes del laboratorio de cateterización (AI/IAMNST)).
- Información breve sobre las instrucciones de preparación y administración.

El TAC y la Autoridad Nacional Competente de cada Estado Miembro deberán acordar la tarjeta de dosificación y un plan de comunicación, antes de la distribución en el Estado Miembro.

Se recomienda utilizar la tarjeta de dosificación de Angiox a modo de guía de referencia rápida. Se recomienda a los médicos que consulten la información completa sobre la dosificación en la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de Angiox.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

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 y para 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 y para 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 de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

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

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**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
Bivalirudina
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

250 mg

6. OTROS

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el usuario

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

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Angiox y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Angiox
3. Cómo usar Angiox
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Angiox
6. Contenido del envase e 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. Qué necesita saber antes de empezar a usar Angiox

No use Angiox

- si es alérgico a la bivalirudina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6) o a las hirudinas (otros medicamentos anticoagulantes).
- 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.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar 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 (p. ej., lepirudina).
- antes de comenzar la inyección o perfusión, el médico le informará sobre los signos de las reacciones alérgicas. Estas reacciones son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).

- si recibe radioterapia en los vasos que suministran la sangre al corazón (tratamiento llamado braquiterapia con radiación beta o gamma).

Tras el tratamiento de un episodio cardíaco con Angiox, debe permanecer ingresado en el hospital durante al menos 24 horas, y debe estar monitorizado para cualquier síntoma o signo similares a los experimentados durante el episodio cardíaco que llevó a su hospitalización.

Niños y adolescentes

- si se trata de un niño (menor de 18 años) este medicamento no es apropiado.

Uso de Angiox con otros medicamentos

Informe a su médico:

- si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera utilizar otros medicamentos
- si está tomando diluyentes sanguíneos o medicamentos que evitan la formación de coágulos de sangre (anticoagulantes o antitrombóticos, p. ej., warfarina, dabigatran, apixaban, rivaroxaban, ácido acetilsalicílico, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor).

Estos medicamentos pueden aumentar el riesgo de efectos adversos, como las hemorragias, si se administran al mismo tiempo que Angiox. Angiox puede afectar los resultados del análisis de warfarina en la sangre (análisis INR).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No debe utilizarse Angiox 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

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.

Angiox contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio por vial, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

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.

La dosis que se le administre depende de su peso y del tipo de tratamiento que reciba.

Dosis

Para pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) que reciban tratamiento médico la dosis inicial recomendada es:

- 0,1 mg/kg de peso corporal mediante inyección intravenosa, seguida de una perfusión (solución de goteo) en la vena de 0,25 mg/kg de peso corporal/hora hasta un máximo de 72 horas.

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

- 0,5 mg/kg de peso corporal mediante inyección intravenosa, seguida de una perfusión en vena de 1,75 mg/kg peso corporal/hora durante la ICP.
- Cuando este tratamiento finalice, la perfusión puede volver a 0,25 mg/kg de peso corporal/hora por un periodo adicional de 4 a 12 horas.

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 durante la cirugía.

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

- **0,75 mg/kg** de peso corporal mediante inyección intravenosa, seguida inmediatamente de una perfusión (goteo) en vena de **1,75 mg/kg** de peso corporal/hora como mínimo durante la ICP. La perfusión intravenosa puede continuar con esta dosis durante un máximo de 4 horas tras la ICP, y para los pacientes con IAMCEST (aquellos con un ataque cardíaco grave), se debe continuar con esta dosis por un máximo de 4 horas. La perfusión se puede continuar con una perfusión a una dosis menor de 0,25 mg/kg de peso corporal por un periodo adicional de 4 a 12 horas.

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

En personas de edad avanzada, si se observa una disminución en la función renal, puede ser necesario reducir la dosis.

El médico decidirá la duración de su tratamiento.

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.

Si usa más Angiox del que debe

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, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. 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: comuníquese directamente con su médico o acuda de inmediato a urgencias de su hospital más cercano**

El efecto adverso más frecuente e importante del tratamiento con Angiox (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas) es la hemorragia mayor, que podría producirse en cualquier parte del cuerpo (p. ej., estómago, sistema digestivo, incluyendo vómitos de sangre o deposiciones de sangre con las heces, abdomen, pulmones, ingle, vejiga, corazón, ojos, oídos, nariz o cerebro). **Rara vez** puede provocar un accidente cerebrovascular (ACV) o ser mortal. Hinchazón o dolor en la ingle o el brazo, el dolor de espalda, los hematomas, el dolor de cabeza, expectorar sangre, orina de color rosado o rojo,

sudoración, mareos, desmayos o náuseas a causa de baja presión sanguínea pueden todos ser signos de hemorragia interna. Es más probable que se produzca una hemorragia si se utiliza Angiox en combinación con otros anticoagulantes o antitrombóticos (ver sección 2 ‘Uso de Angiox con otros medicamentos’).

- Hemorragia y hematoma en el lugar de inyección (después de un tratamiento por ICP) que pueden ser dolorosas. Con escasa frecuencia esto puede necesitar la reparación quirúrgica del vaso sanguíneo en la ingle (fístula, pseudoaneurisma) (puede afectar a 1 de cada 1000 personas). Con poca frecuencia (puede afectar a 1 de cada 100 personas) puede disminuir el recuento plaquetario, lo cual puede empeorar la hemorragia. Las hemorragias en las encías (poco frecuentes, pueden afectar a 1 de cada 100 personas) por lo general no son graves.
- Las reacciones alérgicas son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) y normalmente no son graves, aunque pueden llegar a ser graves en algunas circunstancias y en raras ocasiones pueden ser mortales a causa de baja presión (shock). Al comienzo, los síntomas pueden ser limitados, tales como picor, enrojecimiento de la piel, erupción o pequeños bultos en la piel. Ocasionalmente, las reacciones pueden ser más graves con picor de garganta, opresión de garganta, hinchazón de los ojos, el rostro, la lengua o labios, sonido agudo al inspirar (estridor), dificultad respiratoria o dificultad al espirar.
- Trombosis (coágulo de sangre), un efecto adverso poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas) que puede resultar en complicaciones graves o mortales como un ataque al corazón. La trombosis incluye la trombosis de arteria coronaria (coágulo de sangre en las arterias del corazón o dentro de un stent (prótesis intravascular) que se asemeja a un ataque cardíaco, y que también puede ser mortal) y/o trombosis cateteral, que son raros (pueden afectar a 1 de cada 1000 personas)

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: primero acuda a su médico. Si no es posible, vaya de inmediato a urgencias de su hospital más cercano**

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Hemorragia menor

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Anemia (bajo recuento de glóbulos)
- Hematoma (moratón)

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- náuseas y/o vómitos

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

- valores incrementados en el test de INR (resultados del análisis de warfarina en la sangre) (ver sección 2, Otros medicamentos y Angiox)
- dolor en el pecho
- Frecuencia cardíaca lenta
- Frecuencia cardíaca rápida
- dificultad respiratoria
- Lesión de reperfusión (reflujo lento o inexistente): circulación deficiente en las arterias cardíacas tras su reapertura

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Angiox

Dado que Angiox es un medicamento para usar únicamente en el ámbito de un hospital, los profesionales sanitarios son responsables de su conservación.

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

No utilice este medicamento 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. Contenido del envase e información adicional

Composición de Angiox

- El principio activo es bivalirudina.
 - Cada vial contiene 250 mg de bivalirudina.
 - Después de la reconstitución (adicción de 5 ml de agua para preparaciones inyectables al vial para disolver el polvo), 1 ml contiene 50 mg de bivalirudina.
 - Después de la dilución (mezcla de 5 ml de la solución reconstituida en una bolsa para perfusión de solución de glucosa o de solución de cloruro de sodio [volumen total 50 ml]), 1 ml contiene 5 mg de bivalirudina.
- Los demás componentes son manitol e hidróxido sódico al 2 % (para ajustar el pH).

Aspecto del producto y contenido del envase

Angiox es un polvo para concentrado para solución inyectable y para perfusión (polvo para concentrado)

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 y responsable de la fabricación

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

Fabricante

Hälsa Pharma GmbH
Nikolaus Dürkopp-Str. 4A
33602 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 : +32 (0) 80081522
ou/oder +32 (0) 27006752
Email/E-Mail :
medical.information@themedco.com

България

The Medicines Company UK Ltd
Тел.: 00800 1103246
или +359(0) 24916041
e-mail: medical.information@themedco.com

Česká republika

The Medicines Company UK Ltd
Tel.: +420 800050070
nebo +420 239018449
E-mail: medical.information@themedco.com

Danmark

The Medicines Company UK Ltd
Tlf.nr.: +45 80251618
eller +45 43314966
E-mail : medical.information@themedco.com

Deutschland

The Medicines Company UK Ltd
Tel : +49 (0) 8007238819
oder +49 (0) 69299571318
E-Mail : medical.information@themedco.com

Eesti

The Medicines Company UK Ltd
Tel. : +372 8000044560
või +372 8801076
E-mail: medical.information@themedco.com

Ελλάδα

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

España

Ferrer Internacional, S.A.
Gran Vía Carlos III, 94
08028-Barcelona
Tel.: +34 93 600 37 00

Lietuva

The Medicines Company UK Ltd
Tel. Nr.: +370 880031794
arba +370 852140678
El. paštas: medical.information@themedco.com

Luxembourg/Luxemburg

The Medicines Company UK Ltd
Tél/Tel : +352 80028211
ou/oder +352 24871691
Email/E-Mail :
medical.information@themedco.com

Magyarország

The Medicines Company UK Ltd
Tel. : +36 (0) 680986235
vagy +36 (0) 617777410
E-mail : medical.information@themedco.com

Malta

The Medicines Company UK Ltd
Tel : +356 80062399
jew +356 27780987
Email : medical.information@themedco.com

Nederland

The Medicines Company UK Ltd
Tel : +31 (0) 8003712001
of +31 (0) 707709201
Email : medical.information@themedco.com

Norge

The Medicines Company UK Ltd
Tlf.: +47 80056935
eller +47 22310956
E-post: medical.information@themedco.com

Österreich

The Medicines Company UK Ltd
Tel : +43 (0) 800070265
oder +43 (0) 1206092417
E-Mail : medical.information@themedco.com

Polska

The Medicines Company UK Ltd
Tel.: +48 800702695
lub +48 223060790
E-mail: medical.information@themedco.com

France

The Medicines Company France SAS
Tél : +33 (0)805542540
ou + 33 (0)1 41 29 75 75
ou + 33 (0)1 57 32 92 42
Email : medical.information@themedco.com

Hrvatska

The Medicines Company UK Ltd
Tel: 00800 843 633 26
ili +41 44 828 1084
Email: medical.information@themedco.com

Ireland

The Medicines Company UK Ltd
Tel : +353 1800812065
or +353 (0)19075583
Email : medical.information@themedco.com

Ísland

The Medicines Company UK Ltd
Sími : +354 8007260
eða +41 44 828 1084
Netfang : medical.information@themedco.com

Italia

The Medicines Company UK Ltd
Tel: +39 800979546
o +39 (0)291294790
Email: medical.information@themedco.com

Κύπρος

THESPIS PHARMACEUTICAL Ltd Τηλ: Τηλ:
+357-22677710

Latvija

The Medicines Company UK Ltd
Tāl. +371 80004842
vai +371 67859709
E-pasts: medical.information@themedco.com

Portugal

Ferrer Portugal, S.A.
Tel.: +351 21 444 96 00

România

The Medicines Company UK Ltd
Tel: 00800 843 633 26
sau +41 44 828 1084
E-mail : medical.information@themedco.com

Slovenija

The Medicines Company UK Ltd
Tel : +386 (0) 80080631
ali +386 (0) 18888602
E-pošta: medical.information@themedco.com

Slovenská republika

The Medicines Company UK Ltd
Tel : +421 (0)268622610
alebo +421 (0) 268622610
Email : medical.information@themedco.com

Suomi/Finland

The Medicines Company UK Ltd
Puh./tel. +358 (0) 800774218
tai +358 (0) 972519943
S-posti: medical.information@themedco.com

Sverige

The Medicines Company UK Ltd
Tfn : +46 (0) 20100527
eller +46 (0) 859366368
E-post : medical.information@themedco.com

United Kingdom

The Medicines Company UK Ltd
Tel : +44 (0)800 587 4149
or +44 (0)203 684 6344
Email : medical.information@themedco.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Los profesionales sanitarios deben consultar la Ficha Técnica del producto para obtener la información completa para prescribir este medicamento.

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 se debe administrar junto con ácido acetilsalicílico y clopidogrel.

Instrucciones de preparación

Se deben utilizar procedimientos asépticos para la preparación y administración de Angiox.

Añadir 5 ml de agua estéril para preparaciones inyectables 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 inyectable de glucosa al 5 %, o solución inyectable de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9 %) para obtener una concentración final de bivalirudina de 5 mg/ml.

Se debe inspeccionar visualmente el contenido en partículas y cualquier posible alteración del color de la solución reconstituida/diluida. No se deben utilizar 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.

Incompatibilidades

Los medicamentos siguientes no se deben administrar 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 (HCl), 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 sección 6.2 se resumen las concentraciones compatibles e incompatibles 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.

Contraindicaciones

Angiox está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes del producto incluidos en la sección 6.1, 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.
(ver Sección 4.3 de la Ficha Técnica)

Posología

Pacientes que se someten a intervención coronaria percutánea (ICP), incluidos pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) que se someten a ICP primaria

La dosis recomendada de bivalirudina 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 al menos, el tiempo que dure el procedimiento. Se puede alargar la perfusión de 1,75 mg/kg de peso corporal/h hasta un máximo de 4 horas tras la intervención coronaria percutánea, y continuar con una dosis reducida de 0,25 mg/kg de peso corporal/h por un periodo adicional de 4 – 12 horas, de ser clínicamente necesario. En los pacientes con IAMCEST, se debe continuar la perfusión de 1,75 mg/kg de peso corporal/h hasta un máximo de 4 horas tras la ICP, y continuar con una dosis reducida de 0,25 mg/kg/h por un periodo adicional de 4 – 12 horas, de ser clínicamente necesario (ver sección 4.4).

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

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

La dosis inicial recomendada de bivalirudina en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) tratados médicamente 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 tratados médicamente se somete a una ICP, se debe administrar un bolo adicional de 0,5 mg/kg de bivalirudina antes de la intervención y la perfusión se debe incrementar 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 se puede reanudar 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, se debe continuar con la perfusión intravenosa de bivalirudina hasta el momento de la cirugía. Justo antes de la cirugía, se debe administrar una dosis en forma de bolo de 0,5 mg/kg seguido de una perfusión intravenosa 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 intravenosa de bivalirudina hasta 1 hora antes de la cirugía después de la cual la perfusión se debe interrumpir y tratar al paciente con heparina no fraccionada (HNF).

Para garantizar la administración adecuada de bivalirudina, el producto reconstituido y completamente diluido se debe mezclar bien antes de la administración (ver sección 6.6). La dosis en bolo se debe administrar mediante un bolo intravenoso rápido para garantizar que el bolo completo llegue al paciente antes de comenzar el procedimiento.

Las vías de perfusión intravenosa se deben cebar con bivalirudina para garantizar la continuidad de perfusión del medicamento después de la administración del bolo.

La dosis de perfusión se debe iniciar inmediatamente tras la administración del bolo, para garantizar que llegue al paciente antes del procedimiento, y debe continuar ininterrumpidamente durante el tiempo que dure el procedimiento. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de una dosis en bolo de bivalirudina, sin la perfusión posterior y no se recomienda aunque se tenga previsto un procedimiento de ICP corto.

El aumento del tiempo de coagulación activada (TCA) puede servir como indicativo de que el paciente ha recibido bivalirudina.

Insuficiencia renal

Angiox está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (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 se debe ajustar.

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 se debe modificar de la posología descrita bajo SCA o ICP.

Insuficiencia hepática

No se necesita ningún ajuste de la dosis.

(Para información completa sobre la posología consulte la sección 4.2 de la Ficha Técnica)

Periodo de validez

4 años

Solución reconstituida concentrada: se ha demostrado la estabilidad química y física durante 24 horas a 2-8°C. Conservar en nevera (entre 2 y 8°C). No congelar.

Solución diluida: se ha demostrado la estabilidad química y física durante 24 horas a 25°C. No conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar.