

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

Medicamento con autorización anulada

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Angiox 250 mg de polvo para concentrado para solución inyectable y para 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 consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución inyectable y para perfusión (Polvo para concentrado).

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 ácido acetilsalicílico 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), 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 de peso corporal/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 coherentes 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 tratado médicamente 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 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 debe interrumpirse y tratar al paciente con heparina no fraccionada (HNF).

Para garantizar la administración adecuada de bivalirudina, el producto reconstituido y completamente diluido debe mezclarse bien antes de la administración (ver sección 6.6). La dosis en bolo debe administrarse 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.

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/h se administre correctamente.

Si se observa un aumento insuficiente del TCA, se debe considerar la posibilidad de error de medicación, por ejemplo la mezcla inadecuada de Angiox o fallos en el equipo intravenoso.

La vaina arterial se puede extraer 2 horas después de haber interrumpido la perfusión de bivalirudina sin necesidad de controlar la anticoagulación.

### *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. Para obtener más información con respecto al uso de bivalirudina con o sin un inhibidor de GP IIb/IIIa, ver sección 5.1.

### *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.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con insuficiencia renal por si presentan signos clínicos de hemorragia durante la ICP, ya que la eliminación de bivalirudina es menor en estos pacientes (ver sección 5.2).

Si el TCA de 5 minutos es menor de 225 segundos, se debe administrar una segunda dosis en bolo de 0,3 mg/kg y volver a comprobar el TCA 5 minutos después de la administración de la segunda dosis en bolo.

Si se observa un aumento insuficiente del TCA, se debe considerar la posibilidad de error de medicación, por ejemplo la mezcla inadecuada de Angiox o fallos en el equipo intravenoso.

### *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*

Con los pacientes de edad avanzada se debe tener en cuenta el mayor riesgo de hemorragia debido a la disminución de la función renal relacionada con la edad. Los ajustes de dosis para este grupo de pacientes se deben basar en la función renal.

### *Población pediátrica*

No hay actualmente una indicación para el uso de Angiox en niños menores de 18 años y no se puede hacer una recomendación posológica. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 5.1 y 5.2.

### Forma de administración

Angiox está destinado a uso intravenoso.

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.

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

### 4.3 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.

### 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 ( $t_{1/2}$  de  $25 \pm 12$  minutos).

Perfusiones prolongadas de bivalirudina a las dosis recomendadas tras una ICP no han sido asociadas a una mayor tasa de hemorragias (ver sección 4.2).

#### Coadministración con inhibidores plaquetarios o anticoagulantes

Se puede esperar que el uso combinado de medicamentos 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 IAMCEST que se someten a ICP primaria y tratados mediante revascularización del vaso diana (ver secciones 4.8 y 5.1). La mayoría de estos casos no fueron mortales. Este aumento del riesgo de trombosis aguda del stent se observó durante las primeras cuatro horas posteriores a la finalización del procedimiento, en pacientes en los que se había suspendido la perfusión de bivalirudina al final del procedimiento, o que habían continuado la perfusión con una dosis reducida de 0,25 mg/kg/h (ver sección 4.2). Los pacientes deberán permanecer durante al menos 24 horas en un centro con capacidad para tratar las complicaciones isquémicas y deberán ser monitorizados cuidadosamente tras la ICP primaria 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.

#### Excipiente

Angiox contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, y por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

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

Se han llevado a cabo estudios de interacciones 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 un anticoagulante, deberán determinarse de forma periódica los parámetros clínicos y biológicos de la hemostasia.

### **4.6 Embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de bivalirudina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes para determinar los efectos en el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

No debe utilizarse Angiox durante el embarazo a no ser que la situación clínica 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

La influencia de Angiox sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

- Las reacciones adversas graves y mortales más frecuentes son hemorragia severa (en y no en el sitio de acceso, incluyendo hemorragia intracraneal) e hipersensibilidad, incluyendo ataque anafiláctico. Se ha notificado de forma rara, trombosis de arteria coronaria y trombosis de stent coronario con infarto de miocardio, y trombosis cateteral. Los errores en la administración pueden resultar en trombosis mortal
- En pacientes tratados con warfarina, la INR aumenta con la administración de bivalirudina.

##### Tabla de las reacciones adversas

En la Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas a la bivalirudina de los ensayos HORIZONS, ACUITY y REPLACE-2 y de la experiencia poscomercialización de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema.

**Tabla 1. Reacciones adversas a la bivalirudina de los ensayos HORIZONS, ACUITY y REPLACE-2 y de la experiencia poscomercialización**

Sistema de clasificación de órganos	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)	Muy raras (<1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Disminución de la hemoglobina	Trombocitopenia Anemia		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad, incluye reacción y choque anafilácticos, incluidas notificaciones con desenlace mortal		
Trastornos del sistema nervioso			Cefalea	Hemorragia intracraneal	
Trastornos oculares				Hemorragia intraocular	
Trastornos del oído y del laberinto				Hemorragia de oído	
Trastornos cardiacos				Taponamiento cardiaco Hemorragia pericárdica Infarto de miocardio Trombosis de la arteria coronaria Bradycardia Taquicardia ventricular Angina de pecho Dolor torácico	

Sistema de clasificación de órganos	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)	Muy raras (<1/10.000)
<b>Trastornos vasculares</b>	Hemorragia menor en cualquier lugar	Hemorragia mayor en cualquier lugar, incluidas notificaciones con desenlace mortal	Hematoma Hipotensión	Trombosis del stent coronario, incluidas notificaciones con desenlace mortal <sup>c</sup> Trombosis, incluidas notificaciones con desenlace mortal Fístula arteriovenosa Trombosis del catéter Pseudoaneurisma vascular	Síndrome de compartimento <sup>a, b</sup>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			Epistaxis Hemoptisis Hemorragia faríngea	Hemorragia pulmonar Disnea <sup>a</sup>	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			Hemorragia gastrointestinal (incluye hematemesis, melena, hemorragia esofágica, hemorragia anal) Hemorragia retroperitoneal Hemorragia gingival Náuseas	Hemorragia peritoneal Hemorragia retroperitoneal Vómitos	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Equimosis		Exantema Urticaria	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				Dolor de espalda Dolor de ingle	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			Hematuria		
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Hemorragia en el lugar de acceso Hematoma en el lugar de punción en el vaso ≥5 cm Hematoma en el lugar de punción en el vaso <5 cm		Reacciones en el lugar de inyección (molestia en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección, reacción en el lugar de punción)	
<b>Exploraciones complementarias</b>				Aumento del INR <sup>d</sup>	

Sistema de clasificación de órganos	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)	Muy raras (<1/10.000)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				Lesión por reperfusión (con reflujo lento o nulo) Contusión	

- a. RAM identificadas en la experiencia poscomercialización
- b. Se ha notificado síndrome de compartimento como una complicación del hematoma del antebrazo tras la administración de bivalirudina por la vía de acceso radial en la experiencia poscomercialización
- c. Se aporta más información sobre trombosis del stent en la sección 4.8: El ensayo HORIZONS (Pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST sometidos a ICP primaria). Consultar también las instrucciones de monitorización de la trombosis aguda del stent en la sección 4.4.
- d. En la sección 4.4 se describen las precauciones para la monitorización de INR cuando la bivalirudina se coadministra con warfarina

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Hemorragia

En todos los ensayos clínicos, los datos de hemorragia se recopilaron de forma separada a las reacciones adversas y se resumen en la Tabla 6 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)

###### *Plaquetas, hemorragia y coagulación*

En el estudio HORIZONS, ocurrieron con frecuencia (≥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 6. 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 de forma concomitante ácido acetilsalicílico, todos menos 1 habían recibido clopidogrel y 15 habían recibido también un inhibidor de GP IIb/IIIa.

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

Los siguientes datos 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 incluyen en la Tabla 1, según el sistema de clasificación de órganos.

#### *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 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  $\geq 5$  cm de diámetro, reducción de la concentración de hemoglobina  $\geq 4$  g/dl sin origen evidente de la hemorragia, reducción de la concentración de hemoglobina  $\geq 3$  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 6 para la población con intención de tratar y en la Tabla 7 para la población por protocolo (pacientes que recibieron clopidogrel y ácido acetilsalicílico). 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 notificó 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.

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

Los siguientes datos 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 1, conforme al sistema de clasificación de.

#### *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 6.

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 (o 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 de forma concomitante ácido acetilsalicílico y clopidogrel, y 10 de cada 20 pacientes habían recibido también un inhibidor de GP IIb/IIIa. La mortalidad entre estos pacientes fue nula.

### Reacciones cardíacas agudas

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

Los siguientes datos 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, dónde 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 ( $p=0,7754$ ).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**.

## **4.9 Sobredosis**

En los ensayos clínicos se han publicado casos de sobredosis de hasta 10 veces la dosis recomendada. También se han notificado 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: agentes antitrombóticos, inhibidores directos de la trombina, código ATC: B01AE06

#### Mecanismo de acción

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 Arg<sub>3</sub>-Pro<sub>4</sub> 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.

#### Efectos farmacodinámicos

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.

#### Eficacia clínica y seguridad

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 ácido acetilsalicílico 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 2. 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 6.

**Tabla 2. 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		
<b>Compuesto a los 30 días</b>				
MACE <sup>1</sup>	5,4	5,5	0,98 [0,75, 1,29]	0,8901
Hemorragia mayor <sup>2</sup>	5,1	8,8	0,58 [0,45, 0,74]	<0,0001
<b>Componentes isquémicos</b>				
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. 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 ACUTY.

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 intravenoso post-aleatorización de 0,1 mg/kg seguido de una perfusión intravenosa 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 intravenoso adicional de 0,5 mg/kg bivalirudina y la velocidad de la perfusión intravenosa 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 ácido acetilsalicílico 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 ácido acetilsalicílico y clopidogrel según el protocolo (pre-angiografía o pre-ICP) se muestran en las Tablas 3 y 4.

**Tabla 3. Ensayo clínico ACUITY; 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 %)
<b>30 días</b>					
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)
<b>1 año</b>					
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.**

	<b>Pacientes que recibieron ácido acetilsalicílico y clopidogrel según protocolo</b>				
	<b>Brazo A HNF/enoxaparina + IGP IIb/IIIa (N=2.842) %</b>	<b>Brazo B bival + IGP IIb/IIIa (N=2.924) %</b>	<b>B – A Dif. riesgo. (IC 95 %)</b>	<b>Brazo C bival sola (N=2.911) %</b>	<b>C – A Dif. riesgo (IC 95 %)</b>
<b>30 días</b>					
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)
<b>1 año</b>					
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 <sup>1</sup> + 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
<b>Hemorragia mayor definida en protocolo</b>	2,4	3,0	5,1	5,3	4,1	5,7	8,8
<b>Hemorragia mayor TIMI (sin CABG)</b>	0,4	0,9	1,8	1,8	0,8	1,9	3,2

<sup>1</sup>Se 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  $\geq 5$  cm de diámetro, disminución de la concentración de hemoglobina  $\geq 4$  g/dl sin lugar de hemorragia identificado, descenso de la concentración de hemoglobina  $\geq 3$  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  $\geq 5$  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/mm<sup>3</sup>, lo que representa una disminución  $\geq 50$  % 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 Arg<sub>3</sub>-Pro<sub>4</sub> 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.**

<b>Función renal (velocidad de filtración glomerular)</b>	<b>Aclaramiento (ml/min/kg)</b>	<b>Semivida (minutos)</b>
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.**

<b>Medicamentos con incompatibilidades de concentración de dosis</b>	<b>Concentraciones compatibles</b>	<b>Concentraciones incompatibles</b>
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, hidrocloreto de amiodarona, amfotericina B, hidrocloreto de clorpromazina (HCl), diazepam, edisilato de proclorperazina, reteplasa, estreptoquinasa e hidrocloreto 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.