

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Bivalirudina [®]
Forma farmacéutica:	Liofilizado para inyección, IV.
Fortaleza:	250 mg.
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de liofilizado.
Titular del Registro Sanitario y país:	Alfarma S.A, Panamá, Panamá.
Fabricante, país:	1. Teva Pharmaceuticals Industries Ltd., Netanya, Israel. <i>Ingrediente Farmacéutico Activo.</i> 2. BDR Pharmaceuticals International Pvt.Ltd, Nani Daman, India. <i>Producto Terminado.</i>

Número de Registro Sanitario:	B-16-094-B01.
Fecha de inscripción:	12 de mayo de 2016.

Composición:

Cada bulbo contiene:

Bivalirudina 250 mg

Manitol 125 mg

Plazo de validez:	Sin reconstituir: 36 meses. Después de reconstituido: 24 horas.
--------------------------	--

Condiciones de almacenamiento:	Sin reconstituir: Almacenar por debajo de 30 °C. Después de reconstituido: Almacenar 2 - 8 °C.
---------------------------------------	---

Indicaciones terapéuticas:

- Para el uso como anticoagulante en pacientes con angina inestable que experimentan angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA).
- Con el uso provisional del inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa (GPI), Bivalirudina[®] se indica para el uso como anticoagulante en los pacientes que experimentan la intervención coronaria percutánea (PCI).

Se puede utilizar con aspirina y se ha estudiado solamente en los pacientes que reciben aspirina concomitante.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Bivalirudina[®] en pacientes con síndromes coronarios agudos que no se han realizado PTCA o PCI.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la Bivalirudina[®] o a cualquier otro ingrediente de la formulación.

- Sangramiento activo importante o riesgo incrementado de sangramiento debido a trastornos en la hemostasis y/o trastornos irreversibles de la coagulación.
- Hipertensión severa no controlada y endocarditis bacteriana subaguda.
- Insuficiencia renal severa (GFR < 30 mL/min) y en pacientes dependientes de la diálisis.

Precauciones:

Bivalirudina® no está destinada para la administración intramuscular. Aunque la mayoría de los sangramientos asociados a la Bivalirudina® ocurren en el sitio de la puntura arterial en los pacientes que se someten a una intervención coronaria percutánea (PCI), la hemorragia puede ocurrir en cualquier sitio durante la terapia. La disminución inesperada del hematocrito, la hemoglobina o la presión arterial, pueden indicar hemorragia. El tratamiento se debe detener si se observa o se sospecha un sangramiento.

En los ensayos clínicos las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad se reportaron infrecuentemente. Se deben realizar las preparaciones necesarias para tratar este evento. Los pacientes deben ser informados de los signos tempranos de reacción de hipersensibilidad incluyendo erupción, urticaria generalizada, tensión en el pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxis. En el caso de shock, los estándares médicos actuales para el tratamiento del shock deben ser aplicados. Se ha reportado muy raramente la anafilaxis incluyendo el shock anafiláctico con resultado fatal. Los anticuerpos positivos inesperados del tratamiento con Bivalirudina® son raros y no se han asociado a la evidencia clínica de reacciones alérgicas o anafilácticas. Se debe ejercer precaución en los pacientes tratados previamente con lepirudina que pudieran presentar anticuerpos anti-lepirudina.

Se ha observado la formación de trombo intra procedimiento en los procedimientos de braquiterapia gamma con Bivalirudina®. Debe ser utilizada con precaución durante los procedimientos de braquiterapia beta.

No hay antídoto conocido para la Bivalirudina® pero su efecto desaparece rápidamente ($T_{1/2}$ es de 35 a 40 minutos).

Insuficiencia renal

Puede ser necesaria la reducción de la dosis de infusión de Bivalirudina® y monitorizar el estado anticoagulante en los pacientes con insuficiencia renal. Pacientes con insuficiencia renal moderada (30 – 59 mL/min) deben recibir 1.75 mg/kg/h. Si el aclaramiento de creatinina es menor que 30 mL/min, se debe considerar la reducción del rango de infusión a 1 mg/kg/h. Si el paciente está en hemodiálisis, la infusión debe ser reducida a 0.25 mg/kg/h. No es necesaria la reducción de la dosis del bolo.

Ancianos

Se debe tener cuidado en los pacientes ancianos debido a que existe relación entre la edad y la disminución de la función renal.

Insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de la dosis. Los estudios farmacocinéticos indican que el metabolismo hepático de la Bivalirudina® es limitado, por tanto, la seguridad y eficacia de Bivalirudina® no ha sido estudiada específicamente en pacientes con insuficiencia hepática.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver *Precauciones*.

Efectos indeseables:

En un estudio clínico con Bivalirudina® en 6000 pacientes que se sometían al PCI, la mitad de los cuales fueron tratados con Bivalirudina®, los eventos adversos fueron más frecuentes en mujeres y en pacientes de más de 65 años de edad tanto en el grupo tratado con Bivalirudina® o en el grupo comparador tratado con heparina, comparado con los pacientes masculinos o más jóvenes. Aproximadamente el 30 % de los pacientes que recibían Bivalirudina® experimentaron por lo menos un evento adverso y el 3 % experimentaron una reacción adversa al fármaco.

La hemorragia menor ocurrió con más frecuencia que la hemorragia mayor. La hemorragia mayor fue definida como la ocurrencia de uno de los siguientes: hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal, pérdida de sangre que lleva a la transfusión por lo menos de dos unidades de sangre entera o de glóbulos rojos o hemorragia que lleva a un descenso de la hemoglobina de más de 3 g/dL o a un descenso de la hemoglobina mayor de 4 g/dL (o 12 % del hematocrito) sin identificar el lugar del sangramiento. La hemorragia menor fue definida como cualquier evento de sangramiento observado que no cumpliera los criterios para una hemorragia mayor.

Tanto la hemorragia menor como la mayor fueron perceptiblemente menos frecuentes con Bivalirudina® que el grupo comparador de heparina más el inhibidor GPIIb/IIIa. La hemorragia mayor ocurrió más frecuentemente en el sitio de punción. Se observó con menos frecuencia sitios de sangramiento en más del 0.1 % (infrecuente) que incluyeron otros sitios de punción, retroperitoneal, gastrointestinal, oído, nariz o garganta.

La frecuencia de la hemorragia observada con Bivalirudina® fue: Sitio de punción de la vaina 0.8 %; Otros sitio de punción: 0.2 %, Retroperitoneal: 0.2 %, Gastrointestinal: 0.1 %; Oído, nariz o garganta: 0.1 %; Genitourinario: < 0.1 %; Intracraneal: < 0.1 %; Cardio / pulmonar: 0.1 %; Otro: 0.4 %.

Los otros efectos adversos reportados son trombocitopenia, anemia, reacción alérgica, cefalea, taquicardia ventricular, bradicardia, trombosis, hipotensión, hipertensión, dispepsia, retención urinaria, insomnio, dolor pélvico, ansiedad, dolor abdominal, fiebre, nerviosismo, hemorragia, trastorno vascular, anomalía vascular, angina, disnea, náusea, vómitos, erupción, dolor de espalda, hemorragia o dolor del sitio de inyección, dolor precordial.

Los eventos adversos reportados en la experiencia post comercialización fueron reacción anafiláctica, shock anafiláctico incluyendo shock letal, hipersensibilidad, coágulos o trombos incluyendo trombo letal.

Posología y modo de administración:

Bivalirudina® es para uso intravenoso solamente. La dosis recomendada de Bivalirudina® es un bolo intravenoso de 0.75 mg/kg del peso corporal seguido inmediatamente por una infusión intravenosa a un rango de 1.75 mg/kg/h por al menos la duración del procedimiento de PCI.

El tiempo de activación del coágulo (ACT) se puede utilizar para determinar la actividad de Bivalirudina®. Se valora el ACT 5 minutos después del bolo de Bivalirudina®, promedio 365 ± 100 segundos. Si a los 5 minutos el ACT es menos de 225 segundos, debe ser administrada una segunda dosis del bolo de 0.3 mg/kg.

La administración del inhibidor de glicoproteína IIb/IIIa debe ser considerada en caso de que estén presentes una de las condiciones siguientes:

- 1) Disminución del flujo TIMI (0 a 2) o flujo lento.
- 2) Disección con flujo disminuido.
- 3) Trombo nuevo o sospecha.
- 4) Estenosis residual persistente.
- 5) Embolización distal.

- 6) Colocación de stent no planificado.
- 7) Colocación del stent sub óptimo.
- 8) Cierre de una rama lateral.
- 9) Cierre abrupto; inestabilidad clínica.
- 10) Isquemia prolongada.

La infusión se puede continuar hasta 4 horas posterior al PCI según lo clínicamente justificado. Después de 4 horas, una infusión adicional IV de Bivalirudina[®] se puede iniciar a un rango de 0.2 mg/kg/h por hasta 20 horas, si es necesario. Bivalirudina[®] se propone para el uso con aspirina. (300 - 325 mg diariamente) y se ha estudiado solamente en los pacientes que reciben aspirina concomitante.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Del conocimiento del mecanismo de acción, el uso combinado de los fármacos anticoagulantes (heparina, warfarina, agentes trombolíticos o antiplaquetarios) se puede esperar que aumenten el riesgo de sangramiento. En cualquier caso, cuando Bivalirudina[®] se combina con un inhibidor de las plaquetas o un fármaco anticoagulante, clínico y biológico, se deben monitorizar regularmente los parámetros de hemostasia.

Los estudios de las interacciones medicamentosas se han conducido con los inhibidores de la plaqueta incluyendo aspirina, ticlopidina, clopidogrel, abciximab, eptifibatide o tirofiban. Los resultados no sugieren alguna interacción farmacocinética con estos fármacos.

Los pacientes pueden comenzar con Bivalirudina[®] 30 minutos después de discontinuar la heparina no fraccionada administrada por vía intravenosa, u 8 horas después de la discontinuación de la heparina de bajo peso molecular administrada por vía subcutánea.

No hay experiencia de la coadministración de Bivalirudina[®] con los expansores del plasma tales como el dextrano. Bivalirudina[®] no exhibe unión a las proteínas del plasma (con excepción de la trombina) o a los glóbulos rojos.

Bivalirudina[®] debe ser administrada por la vía de una línea intravenosa. No se han observado incompatibilidades con los bulbos de vidrio o las bolsas de policloruro de vinilo y los set de administración. Los fármacos siguientes no deben ser utilizados en la misma línea intravenosa que la Bivalirudina[®], debido a que puede llevar a la formación de turbidez, formación de micropartículas o precipitación gruesa cuando se mezcla con Bivalirudina[®]: Alteplasa, clorhidrato de amiodarona, anfotericina B, estreptoquinasa y clorhidrato de vancomicina. Dobutamina fue compatible a una concentración de hasta 4 mg/mL pero incompatible a una concentración de 12.5 mg/mL.

Uso en embarazo y lactancia:

Bivalirudina[®] se propone para el uso con aspirina. Debido a los posibles efectos nocivos sobre el recién nacido y el incremento potencial de sangramiento materno, particularmente durante el tercer trimestre, Bivalirudina[®] y aspirina se deben utilizar juntos durante el embarazo si es claramente necesario.

No hay datos adecuados con el uso de Bivalirudina[®] en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son escasos con respecto a los efectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario / fetal, parto o desarrollo postnatal. El riesgo potencial para los seres humanos es desconocido. Bivalirudina[®] no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

No se conoce si Bivalirudina[®] se excreta en la leche humana. Debe ser administrado con precaución en madres que lactan.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

Nada a señalar.

Sobredosis:

Aunque no existe experiencia de sobredosis en los ensayos clínicos con Bivalirudina[®], una sola dosis en bolo de Bivalirudina[®] hasta 7.5 mg/kg se ha reportado sin asociación con hemorragia u otros efectos adversos. El ACT alcanzó un pico de 470 segundos en un paciente.

En casos de sobredosis, el tratamiento con Bivalirudina[®] debe ser descontinuado inmediatamente y se debe monitorizar de cerca al paciente en busca de signos de hemorragia. No hay antídoto conocido para Bivalirudina[®], sin embargo, Bivalirudina[®] es hemodializable.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico

Fármacos de la sangre y órganos hematopoyéticos, agentes antitrombóticos, inhibidores directos de la trombina. Código ATC: B01AE06.

La Bivalirudina[®] es un inhibidor directo, específico y reversible de la trombina.

Mecanismo de acción

Bivalirudina[®] inhibe directamente la trombina por la unión específica tanto al sitio catalítico como al sitio externo de unión con el anión de la trombina circulante y de la trombina unida al coágulo.

La trombina juega un papel fundamental en el proceso trombótico, actuando en la conversión del fibrinógeno en los monómeros de fibrina y para activar desde el Factor XIII hasta el Factor XIIIa, permitiendo que la fibrina desarrolle un marco covalente reticulado que establezca el trombo. La trombina también activa los Factores V y VIII, estimulando la generación adicional de trombina y activa las plaquetas, estimulando la agregación y la liberación del gránulo. Bivalirudina[®] inhibe cada uno de estos efectos de la trombina y por tanto su actividad es reversible según la trombina convierte lentamente la unión de Bivalirudina[®]-Arg3-Pro4, resultando en la recuperación de la función del sitio activo de trombina.

De esta manera, Bivalirudina[®] inicialmente actúa como un inhibidor no competitivo de la trombina, pero las transiciones en un cierto plazo lo convierten en un inhibidor competitivo, permitiendo inicialmente a las moléculas inhibidas de la trombina interactuar con otros sustratos de coagulación requeridos para la coagulación. Los estudios *in vitro* han indicado que la Bivalirudina[®] inhibe tanto la trombina soluble (libre) como la trombina unida al coágulo. Bivalirudina[®] se mantiene activa y no es neutralizada por los productos de liberación de las plaquetas.

Los estudios *in vitro* también mostraron que la Bivalirudina[®] prolonga el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa), tiempo de trombina (TT) y tiempo de protrombina (TP) del plasma humano normal, de una forma dependiente de la concentración y que la Bivalirudina[®] no induce la respuesta a la agregación plaquetaria de algunos pacientes con historia de Síndrome de Trombocitopenia / Trombosis (HIT / MITTS) inducido por la heparina. En voluntarios sanos y pacientes, Bivalirudina[®] exhibe actividad anticoagulante dependiente de la dosis y la concentración según se evidencia en el TCA, TPTa, TP, INR y TT. La administración intravenosa de Bivalirudina[®] produce anticoagulación medible en minutos.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La Bivalirudina[®] muestra una farmacocinética lineal después de su administración intravenosa (IV) a los pacientes que se les realizan intervenciones coronarias percutáneas (PCI).

La biodisponibilidad de la Bivalirudina[®] para el uso intravenoso es completa e inmediata. La concentración principal de estado estacionario de Bivalirudina[®] después de una infusión intravenosa constante de 2.5 mg/kg/h es de 12.4 mcg/mL. Como péptido, se espera que la Bivalirudina[®] experimente un catabolismo a sus aminoácidos constitutivos con el reciclaje subsecuente del aminoácido en el pool del cuerpo. Bivalirudina[®] es metabolizada por las proteasas incluyendo la trombina. El metabolito primario resultante de la división de Arg3-Pro4 (enlace de la secuencia del N-terminal) por la trombina no es activo, debido a la pérdida de afinidad por el sitio catalítico activo de la trombina. Cerca del 20 % de Bivalirudina[®] se excreta sin cambios en la orina.

Bivalirudina[®] se distribuye rápidamente entre el plasma y los fluidos extracelulares. El volumen de distribución de estado estacionario es de 0.1 litro/kg. Bivalirudina[®] no se une a las proteínas del plasma (con excepción de la trombina) o a los glóbulos rojos. El perfil del tiempo de la concentración seguido a la administración intravenosa es descrito bien por un modelo de dos compartimentos. La eliminación sigue un proceso de primer orden con una vida media terminal de 25 ± 12 minutos en pacientes con función renal normal. El aclaramiento correspondiente es cerca de 3.4 ± 0.5 mL/min/kg.

La farmacocinética de Bivalirudina[®] no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y no se espera que sea alterada debido a que Bivalirudina[®] no es metabolizado por las enzimas del hígado, tales como isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento sistémico de Bivalirudina[®] disminuye con el índice de filtrado glomerular (GFR). El aclaramiento de Bivalirudina[®] es similar en pacientes con función renal normal y en aquellos con insuficiencia renal leve. El aclaramiento se reduce aproximadamente un 20 % en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa y en un 80 % en pacientes dependientes de la diálisis.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2017-10-06.