

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bivalirudina Hikma 250 mg de polvo para concentrado para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 250 mg de bivalirudina.

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

Después de la dilución 1 ml contiene 5 mg de bivalirudina.

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 blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Bivalirudina está indicada 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 (IAMCEST) que se someten a intervención coronaria percutánea primaria (ICP).

Bivalirudina está asimismo indicada 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.

Bivalirudina debe ser administrada junto con ácido acetilsalicílico y clopidogrel.

4.2 Posología y forma de administración

Bivalirudina debe ser administrada 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. Si está clínicamente justificado, 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. 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 (AI/ IAMNST)

La dosis inicial recomendada de bivalirudina en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) es un bolo intravenoso de 0,1 mg/kg seguido de una perfusión de 0,25 mg/kg/h. Los pacientes que tienen que ser tratados médicamente pueden continuar la perfusión de 0,25 mg/kg/h hasta 72 horas. Si el paciente se somete a una ICP, debe administrarse un bolo adicional de 0,5 mg/kg de bivalirudina antes de la intervención y la perfusión debe incrementarse a 1,75 mg/kg/h el tiempo que dure la intervención.

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

Para los pacientes que se someten a una cirugía mediante by-pass de la arteria coronaria (CBAC) sin bomba de circulación extracorpórea, debe continuarse con la perfusión intravenosa 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 Bivalirudina Hikma 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 Bivalirudina Hikma 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.

Bivalirudina Hikma 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

Bivalirudina está contraindicada 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 Bivalirudina Hikma 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 Bivalirudina Hikma 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

Bivalirudina Hikma está destinada para uso intravenoso.

Bivalirudina Hikma 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.

El producto reconstituido y diluido debe mezclarse bien antes de la administración.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.

4.3 Contraindicaciones

Bivalirudina está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad al principio activo 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

Bivalirudina Hikma 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 35 a 40 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 (INR) 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 bivalirudina.

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

Excipiente

Bivalirudina Hikma contiene menos de 1 mmol de sodio (16 mg) por vial, 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 Fertilidad, 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).

No debe utilizarse Bivalirudina Hikma 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. Bivalirudina Hikma debe administrarse con precaución en mujeres en período de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Bivalirudina Hikma 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.

Lista tabulada de las reacciones adversas

En la Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas a la bivalirudina de los ensayos HORIZONS, ACUTY 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, ACUTY 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 cardíaco, Hemorragia pericárdica, Infarto de miocardio, Trombosis de la arteria coronaria, Bradicardia, Taquicardia, ventricular, Angina de pecho, Dolor torácico | |
| Trastornos vasculares | 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 ^c , Trombosis, incluidas notificaciones con desenlace mortal, Fístula arteriovenosa, Trombosis del catéter, Pseudoaneurisma vascular | Síndrome de compartimento a, b |

| 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 respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | Epistaxis Hemoptisis Hemorragia faríngea | Hemorragia pulmonar Disnea ^a | |
| Trastornos gastrointestinales | | | Hemorragia gastrointestinal (incluye hematemesis, melena, hemorragia esofágica, hemorragia anal), Hemorragia retroperitoneal, Hemorragia gingival, Náuseas | Hemorragia peritoneal, Hematoma retroperitoneal, Vómitos | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Equimosis | | Exantema, Urticaria | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | | Dolor de espalda Dolor de ingle | |
| Trastornos renales y urinarios | | | Hematuria | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | 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) | |
| Análisis | | | | Aumento del INR ^d | |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | | | | Lesión por reperusión (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 recopilaban 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 ($\geq 1/100$ y $< 1/10$) tanto hemorragia mayor como hemorragia menor. La incidencia de hemorragia mayor y de hemorragia menor fue significativamente inferior en los pacientes tratados con bivalirudina que en los pacientes tratados con heparina no fraccionada más inhibidor de GP IIb/IIIa. La incidencia de hemorragia mayor se muestra en la Tabla 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 ≥ 5 cm de diámetro, reducción de la concentración de hemoglobina ≥ 4 g/dl sin origen evidente de la hemorragia, reducción de la concentración de hemoglobina ≥ 3 g/dl con origen evidente de la hemorragia, reintervención por hemorragia o cualquier transfusión de hemoderivados. La hemorragia menor se definió como cualquier hemorragia observada que no cumpliera los criterios de una hemorragia mayor. La hemorragia menor ocurrió de forma muy frecuente ($\geq 1/10$) y la mayor de forma frecuente ($\geq 1/100$ y $< 1/10$).

Las frecuencias de hemorragia mayor se muestran en la Tabla 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 órganos.

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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

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

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

La unión de la bivalirudina a la trombina y, por lo tanto, su actividad, es reversible puesto que la trombina escinde lentamente el enlace Arg³-Pro⁴ de la bivalirudina, lo que tiene como resultado la recuperación de la

función del lugar activo de la trombina. Por consiguiente, la bivalirudina actúa al principio como un completo inhibidor no competitivo de la trombina, pero cambia con el tiempo y se convierte en un inhibidor competitivo que permite que las moléculas de trombina en un principio inhibidas interactúen con otros sustratos de la coagulación y que intervengan en la coagulación, si es necesario.

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

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

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

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 | | |
| Compuesto a los 30 días | | | | |
| MACE ¹ | 5,4 | 5,5 | 0,98 [0,75, 1,29] | 0,8901 |
| Hemorragia mayor ² | 5,1 | 8,8 | 0,58 [0,45, 0,74] | <0,0001 |
| Componentes isquémicos | | | | |
| Muerte por todas las causas | 2,1 | 3,1 | 0,66 [0,44, 1,0] | 0,0465 |
| Reinfarto | 1,9 | 1,8 | 1,06 [0,66, 1,72] | 0,8003 |
| Revascularización de vaso isquémico diana | 2,5 | 1,9 | 1,29 [0,83,1,99] | 0,2561 |
| Ictus | 0,8 | 0,7 | 1,17 [0,54, 2,52] | 0,6917 |

*Superioridad del valor p.

¹Acontecimientos adversos cardíacos/isquémicos mayores (MACE) se definió como la aparición de cualquiera de los siguientes: muerte, reinfarto, ictus o revascularización de vaso isquémico diana.

²La hemorragia mayor se definió utilizando la escala de hemorragia ACUITY.

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

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

En los brazos B y C del ensayo ACUITY, la dosis recomendada de bivalirudina fue un bolo inicial 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 ACUTY; Criterios de valoración para el compuesto isquémico, diferencias de riesgos tras 30-días y 1-año y sus componentes para el global de la población (ITT)

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

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

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

| | Pacientes que recibieron ácido acetilsalicílico y clopidogrel según protocolo* | | | | |
|-------------------------|--|--|------------------------------------|--|-----------------------------------|
| | Brazo A HNF/enoxaparina + IGP IIb/IIIa (N=2.842) % | Brazo B bival + IGP IIb/IIIa (N=2.924) % | B – A Dif. riesgo. (IC 95 %) | Brazo C bival sola (N=2.911) % | C – A Dif. riesgo (IC 95 %) |
| Revascular. no planeada | 9,4 | 10,0 | 0,59 (-0.94, 2.12) | 8,9 | -0,53 (-2.02, 0.96) |

*clopidogrel pre-angiografía o pre-ICP

La incidencia de reacciones adversas hemorrágicas tanto en la escala ACUITY como en la escala TIMI hasta el día 30 para la población con intención de tratar se presenta en la Tabla 6. La incidencia de acontecimientos hemorrágicos tanto conforme a la escala ACUITY como a la escala TIMI hasta el día 30 para la población por protocolo se presenta en la Tabla 7. La ventaja de la bivalirudina sobre la HNF/enoxaparina más un inhibidor de GP IIb/IIIa en cuanto a los acontecimientos hemorrágicos se observó únicamente en el grupo de bivalirudina en monoterapia.

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

Los resultados a los 30 días en función de los criterios de valoración cuádruple y triple de un ensayo aleatorizado, doble ciego con más de 6.000 pacientes sometidos a ICP (REPLACE-2) se muestran en la Tabla 5. Las definiciones de hemorragia y los desenlaces del ensayo REPLACE-2 se muestran en la Tabla 6.

Tabla 5. Resultados del ensayo REPLACE-2: Criterios de valoración al cabo de 30 días (poblaciones por intención de tratar y por protocolo)

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

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

Tabla 6. Índices de hemorragia mayor en los ensayos clínicos con bivalirudina, criterios de valoración a los 30 días para las poblaciones con intención de tratar

| | Bivalirudina (%) | | | Bival + inhib. GP IIb/IIIa (%) | UFH/Enox ¹ + GP IIb/IIIa inhibitor (%) | | |
|---|------------------|--------------|-----------|--|--|--------------|-----------|
| | REPLACE- 2 | ACUITY | HORIZONS | ACUITY | REPLACE- 2 | ACUITY | HORIZONS |
| | N = 2.994 | N = 4.612 | N = 1.800 | N = 4.604 | N = 3.008 | N = 4.603 | N = 1.802 |
| Hemorragia mayor definida en protocolo | 2,4 | 3,0 | 5,1 | 5,3 | 4,1 | 5,7 | 8,8 |
| Hemorragia mayor TIMI (sin CABG) | 0,4 | 0,9 | 1,8 | 1,8 | 0,8 | 1,9 | 3,2 |

¹Se utilizó enoxaparina como comparador solo en ACUITY.

Tabla 7. Ensayo clínico ACUITY; reacciones adversas hemorrágicas hasta el día 30 para la población de pacientes que recibieron ácido acetilsalicílico y clopidogrel según el protocolo*

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

*clopidogrel pre-angiografía o pre-ICP.

Definiciones de hemorragia

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

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

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

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

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

Población pediátrica

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

El perfil concentración–tiempo tras la administración intravenosa se describe adecuadamente mediante un modelo bicompartimental. La eliminación sigue un proceso de primer orden con una semivida terminal de 25 ± 12 minutos en pacientes con función renal normal. El aclaramiento correspondiente es de aproximadamente $3,4 \pm 0,5$ ml/min/kg.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

El aclaramiento sistémico de la bivalirudina disminuye con la velocidad de filtración glomerular. El aclaramiento de la bivalirudina es similar en pacientes con función renal normal y en aquellos con insuficiencia renal leve. El aclaramiento se reduce en aproximadamente un 20% en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, y en un 80% en pacientes dependientes de diálisis (Tabla 8).

Tabla 8. Parámetros farmacocinéticos de la bivalirudina en pacientes con función renal normal y alterada.

| Función renal (velocidad de filtración glomerular) | Aclaramiento (ml/min/kg) | Semivida (minutos) |
|---|---------------------------------|---------------------------|
| Función renal normal (≥ 90 ml/min) | 3.4 | 25 |
| Insuficiencia renal leve (60–89 ml/min) | 3.4 | 22 |
| Insuficiencia renal moderada (30–59 ml/min) | 2.7 | 34 |
| Insuficiencia renal grave (10–29 ml/min) | 2.8 | 57 |
| Pacientes dependientes de diálisis (fuera de diálisis) | 1.0 | 3.5 hours |

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 (E421)
Hidróxido de sodio (para el ajuste del pH) (E524)
Nitrógeno (E941)

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, anfotericina B, hidrocloreuro de clorpromazina (HCl), diazepam, edisilato de proclorperazina, reteplasa, estreptoquinasa e hidrocloreuro de vancomicina.

Los siguientes seis medicamentos muestran incompatibilidades de concentración de dosis con la bivalirudina. En la Tabla 9 se resumen las concentraciones compatibles e incompatibles de estos medicamentos. Los medicamentos incompatibles con la bivalirudina a concentraciones más altas son: dobutamina clorhidrato, famotidina, haloperidol lactato, labetalol clorhidrato, lorazepam y prometacina HCl.

Tabla 9. Medicamentos con incompatibilidades de concentración de dosis con la bivalirudina.

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

Estas sustancias no deben mezclarse con otros medicamentos, excepto aquellos mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

3 años

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

Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura/reconstitución impida el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación son responsabilidad del usuario y normalmente no superarán más de 24 horas a 2-8 °C, a menos que la reconstitución/dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Bivalirudina Hikma se suministra en forma de torta o polvo liofilizado en viales de 10 ml de vidrio transparente (tipo 1), de un solo uso, cerrados con un tapón de goma clorobutílica y precintados con una cápsula de aluminio.

Bivalirudina Hikma 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 Bivalirudina Hikma.

Añadir 5 ml de agua estéril para inyección a un vial de Bivalirudina Hikma 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

Hikma Farmacêutica (Portugal), SA
Estrada do Rio da Mó, N° 8, 8A e 8B
Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90.576

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

Septiembre 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2025